

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Abirateronacetat (Zytiga®)*

Janssen-Cilag GmbH

## **Modul 4 A**

*Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-  
metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms  
(mHSPC) bei erwachsenen Männern*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>16</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>19</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	20
4.2 Methodik .....	36
4.2.1 Fragestellung .....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	37
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	39
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	39
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	39
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	40
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	41
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	42
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	44
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	44
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	45
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	45
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	47
4.2.5.2.2.1 Mortalität .....	49
4.2.5.2.2.2 Morbidität .....	51
4.2.5.2.2.3 Lebensqualität .....	63
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit .....	65
4.2.5.2.3 Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier .....	68
4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik .....	74
4.2.5.2.5 Analytierte Patientengruppen .....	77
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	81
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	87
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	91
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	93
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96

4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	96
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	115
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	116
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT .....	118
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben (OS) .....	119
4.3.1.3.1.2	Morbidität – Skelettbezogene Ereignisse .....	127
4.3.1.3.1.3	Morbidität – Symptomatische lokale Progression.....	137
4.3.1.3.1.4	Morbidität – (Radiografisches) progressionsfreies Überleben (rPFS und PFS).....	141
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Überleben ohne Therapieversagen (FFS).....	149
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch) .....	154
4.3.1.3.1.7	Morbidität – Schmerzen gemäß BPI-SF.....	161
4.3.1.3.1.8	Morbidität – Fatigue gemäß BFI .....	196
4.3.1.3.1.9	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) .....	210
4.3.1.3.1.10	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P .....	224
4.3.1.3.1.11	Verträglichkeit .....	254
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	334
4.3.1.3.2.1	Mortalität und Morbidität (Skelettbezogene Ereignisse, Symptomatische lokale Progression, rPFS, Opiatgebrauch).....	336
4.3.1.3.2.2	Schmerzen gemäß BPI-SF.....	343
4.3.1.3.2.3	Fatigue gemäß BFI .....	359
4.3.1.3.2.4	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS).....	361
4.3.1.3.2.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P .....	365
4.3.1.3.2.1	Verträglichkeit .....	390
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	398
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	409
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	409
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	409
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	409
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	410
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	410
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	412
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	413
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	413
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	413
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	414
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	414
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	415
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	416
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	416
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	416
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	416
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	416
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	417

4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	417
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	418
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	418
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	418
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	431
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	431
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	431
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	431
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	432
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	432
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	433
4.7	Referenzliste.....	436
<b>Anhang 4-A</b>	<b>: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>443</b>
<b>Anhang 4-B</b>	<b>: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>448</b>
<b>Anhang 4-C</b>	<b>: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente     mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>451</b>
<b>Anhang 4-D</b>	<b>: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in     Studienregistern).....</b>	<b>453</b>
<b>Anhang 4-E</b>	<b>: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>527</b>
<b>Anhang 4-F</b>	<b>: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>554</b>
<b>Anhang 4-G</b>	<b>: Ergänzende Ergebnisse aus randomisiert kontrollierten Studien.....</b>	<b>599</b>
<b>Anhang 4-H</b>	<b>: Ergänzende Darstellung der Ereigniszeitanalysen als dichotome     Endpunkte .....</b>	<b>644</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassende Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung .....	21
Tabelle 4-2: Übersicht der ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte aus den dafür herangezogenen Studien zur Bewertung des Zusatznutzens für AA-P-ADT gegenüber der zVT .....	22
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	31
Tabelle 4-4: Ergebnisse Verträglichkeit (Studie LATITUDE) .....	33
Tabelle 4-5: Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie LATITUDE .....	68
Tabelle 4-6: Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie STAMPEDE.....	73
Tabelle 4-7: Übersicht der Sensitivitätsanalysen .....	83
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	90
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (LATITUDE) .....	99
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (STAMPEDE).....	101
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen in LATITUDE.....	102
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen in STAMPEDE (Subpopulation der fernmetastasierten Patienten) .....	106
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	119
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus LATITUDE und STAMPEDE.....	121
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus LATITUDE .....	124
Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus LATITUDE .....	125

Tabelle 4-24: Operationalisierung von skelettbezogenen Ereignissen .....	127
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Skelettbezogene Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	127
Tabelle 4-26: Ergebnisse für skelettbezogene Ereignisse aus LATITUDE und STAMPEDE.....	129
Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse zu skelettbezogenen Ereignissen aus LATITUDE.....	135
Tabelle 4-28: Operationalisierung von symptomatischer lokaler Progression .....	137
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische lokale Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-30: Ergebnisse für symptomatische lokale Progression aus LATITUDE .....	139
Tabelle 4-31: Operationalisierung von rPFS und PFS .....	141
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rPFS und PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-33: Ergebnisse für rPFS und PFS aus LATITUDE und STAMPEDE .....	143
Tabelle 4-34: Operationalisierung von FFS .....	149
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Überleben ohne Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Überleben ohne Therapieversagen aus STAMPEDE.....	151
Tabelle 4-37: Operationalisierung von schweren Schmerzen (Opiatgebrauch).....	154
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Opiatgebrauch in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	154
Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere Schmerzen (Opiatgebrauch) aus LATITUDE.....	156
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Schmerzen gemäß BPI-SF .....	161
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzen gemäß BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	162
Tabelle 4-42: Berücksichtigungsanteil des BPI-SF nach Erhebungszeitpunkt.....	163
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Schmerzen gemäß BPI-SF aus LATITUDE (Ereigniszeitanalyse) .....	166
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Schmerzen gemäß BPI-SF aus LATITUDE (MMRM).....	180
Tabelle 4-45: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Analgetikaverbrauch gemäß BPI-SF aus LATITUDE.....	184
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Fatigue gemäß BFI.....	196
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue gemäß BFI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	197
Tabelle 4-48: Berücksichtigungsanteil des BFI nach Erhebungszeitpunkt.....	198
Tabelle 4-49: Ergebnisse zur Fatigue gemäß BFI aus LATITUDE (Ereigniszeitanalyse) ....	201
Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Fatigue gemäß BFI aus LATITUDE (MMRM).....	205
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) .....	210

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	211
Tabelle 4-53: Berücksichtigungsanteil des EQ-E5-5L nach Erhebungszeitpunkt .....	212
Tabelle 4-54: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) aus LATITUDE (Responderanalyse) .....	215
Tabelle 4-55: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) aus LATITUDE (MMRM) .....	219
Tabelle 4-56: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – EQ-5D-5L (VAS) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	221
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Lebensqualität gemäß FACT-P.....	224
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	225
Tabelle 4-59: Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt .....	226
Tabelle 4-60: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P aus LATITUDE (Ereigniszeitanalyse) .....	229
Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P aus LATITUDE (MMRM) .....	245
Tabelle 4-62: Ergebnisse zur Schmerz-spezifischen Subskala des FACT-P aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	249
Tabelle 4-63: Ergebnisse zum Trial Outcome Index des FACT-P aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	251
Tabelle 4-64: Operationalisierung von Verträglichkeit .....	254
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-66: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus LATITUDE .....	259
Tabelle 4-67: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus STAMPEDE (Gesamtpopulation).....	264
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$ aus LATITUDE .....	268
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Grad 3+4 auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 1\%$ aus LATITUDE .....	280
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 für die Gesamtpopulation der STAMPEDE Studie .....	287
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene mit Inzidenz $\geq 2$ Patienten aus LATITUDE.....	294
Tabelle 4-72: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse aus LATITUDE .....	322
Tabelle 4-73: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von klinischem Interesse aus LATITUDE .....	327
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus STAMPEDE.....	330

Tabelle 4-75: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>1</sup> der ausgewerteten Subgruppen für Endpunkte der Mortalität und Morbidität (LATITUDE).....	336
Tabelle 4-76: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für Endpunkte der Mortalität und Morbidität (LATITUDE).....	337
Tabelle 4-77: Interaktion für den Endpoint Gesamtüberleben (OS).....	342
Tabelle 4-78: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF (BPI3).....	343
Tabelle 4-79: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzintensität (BPI3; LATITUDE).....	345
Tabelle 4-80: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF (BPI3-6).....	347
Tabelle 4-81: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzintensität (BPI3-6; LATITUDE).....	349
Tabelle 4-82: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF (BPI9a-9g).....	354
Tabelle 4-83: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzbeeinträchtigung (BPI 9a-9g; LATITUDE).....	356
Tabelle 4-84: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Fatigue gemäß BFI.....	359
Tabelle 4-85: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L.....	361
Tabelle 4-86: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS; LATITUDE).....	363
Tabelle 4-87: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (PWB, SFWB, EWB, FWB, PCS; LATITUDE).....	365
Tabelle 4-88: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P Zeit bis zur Verbesserung (MID 3 Punkte) – PCS (LATITUDE).....	367
Tabelle 4-89: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (PRS; LATITUDE).....	369
Tabelle 4-90: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS (LATITUDE). ....	371
Tabelle 4-91: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (PWB, FWB, PCS; LATITUDE).....	376
Tabelle 4-92: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI (LATITUDE). ....	378



Tabelle 4-93: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (FACT-P total; LATITUDE).....	381
Tabelle 4-94: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total (LATITUDE). ....	383
Tabelle 4-95: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (FACT-G; LATITUDE) .	386
Tabelle 4-96: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G (LATITUDE). ....	387
Tabelle 4-97: Übersicht der Interaktions-p-Werte <sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Verträglichkeit .....	390
Tabelle 4-98: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Verträglichkeit .....	391
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	410
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	410
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	411
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	411
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	412
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	414
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	414
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	415
Tabelle 4-107: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	417
Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	420
Tabelle 4-109: Ergebnisse Verträglichkeit (Studie LATITUDE) .....	422
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	431
Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LATITUDE .....	527
Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STAMPEDE.....	538
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LATITUDE .....	555
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STAMPEDE.....	585

Tabelle 4-115: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – durchschnittliche Schmerzintensität (Item 3-6) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	599
Tabelle 4-116: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – stärkster Schmerz (Item 3) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	600
Tabelle 4-117: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – geringster Schmerz (Item 4) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	602
Tabelle 4-118: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – durchschnittliche Schmerzen (Item 5) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	603
Tabelle 4-119: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – momentaner Schmerz (Item 6) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	605
Tabelle 4-120: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung (Item 9A-9G) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	606
Tabelle 4-121: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – allgemeine Aktivität (Item 9A) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	608
Tabelle 4-122: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Stimmung (Item 9B) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	609
Tabelle 4-123: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Gehvermögen (Item 9C) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	611
Tabelle 4-124: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – normale Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9D) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	612
Tabelle 4-125: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Beziehung zu anderen Menschen (Item 9E) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	614
Tabelle 4-126: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Schlaf (Item 9F) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	615
Tabelle 4-127: Ergebnisse zu krankheitbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Lebensfreude (Item 9G) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	617
Tabelle 4-128: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Momentane Fatigue (BFI 1) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	618
Tabelle 4-129: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Übliche Fatigue (BFI 2) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	620
Tabelle 4-130: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Stärkste Fatigue (BFI 3) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	621
Tabelle 4-131: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Fatigue-Interferenz (BFI 4a-4f) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	623
Tabelle 4-132: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Allgemeine Aktivität (BFI 4a) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	624
Tabelle 4-133: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Stimmung (BFI 4b) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	626

Tabelle 4-134: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Gehvermögen (BFI 4c) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	627
Tabelle 4-135: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Normale Arbeit/ Belastbarkeit (BFI 4d) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	629
Tabelle 4-136: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Beziehung zu anderen Menschen (BFI 4e) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	630
Tabelle 4-137: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Lebensfreude (BFI 4f) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	632
Tabelle 4-138: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Physisches Wohlbefinden (PWB) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	633
Tabelle 4-139: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Soziales Wohlbefinden (SFWB) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus).....	635
Tabelle 4-140: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Emotionales Wohlbefinden (EWB) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) ...	636
Tabelle 4-141: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Funktionales Wohlbefinden (FWB) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)...	638
Tabelle 4-142: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	639
Tabelle 4-143: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – FACT-P Gesamtscore aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	641
Tabelle 4-144: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – FACT-G Gesamtscore aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus) .....	642
Tabelle 4-145: Ergebnisse für Schmerzen gemäß BPI-SF aus LATITUDE (OD, RR, RD) .	644
Tabelle 4-146: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Analgetikaverbrauch gemäß BPI-SF aus LATITUDE (OD, RR, RD) .....	646
Tabelle 4-147: Ergebnisse zur Fatigue gemäß BFI aus LATITUDE (OD, RR, RD) .....	651
Tabelle 4-148: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L aus LATITUDE (OD, RR, RD).....	652
Tabelle 4-149: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P aus LATITUDE (OD, RR, RD).....	653
Tabelle 4-150: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzintensität (BPI3; LATITUDE; OD, RR, RD).....	656
Tabelle 4-151:: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzintensität (BPI3-6; LATITUDE; OD, RR, RD).....	657
Tabelle 4-152: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzbeeinträchtigung (BPI 9a-9g; LATITUDE OD, RR, RD) .....	659

Tabelle 4-153: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS; LATITUDE; OD, RR, RD) .....	660
Tabelle 4-154: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P Zeit bis zur Verbesserung (MID 3 Punkte) – PCS (LATITUDE; OD, RR, RD) ....	661
Tabelle 4-155: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS (LATITUDE; OD, RR, RD).....	661
Tabelle 4-156: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI (LATITUDE; OD, RR, RD) .....	663
Tabelle 4-157: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total (LATITUDE; OD, RR, RD).....	664
Tabelle 4-158: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G (LATITUDE; OD, RR, RD) .....	665

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus LATITUDE .....	123
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus STAMPEDE [30] .....	124
Abbildung 4: Meta-Analyse (FEM) zum Gesamtüberleben der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT+/- Placebo .....	126
Abbildung 5: Meta-Analyse (REM) zum Gesamtüberleben der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT+/- Placebo .....	126
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der skelettbezogenen Ereignisse aus LATITUDE .....	132
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve der skelettbezogenen Ereignisse aus STAMPEDE .....	133
Abbildung 8: Meta-Analyse (FEM) zu Skelettbezogenen Ereignissen der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT +/- Placebo .....	136
Abbildung 9: Meta-Analyse (REM) zu skelettbezogenen Ereignissen der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT+/- Placebo .....	136
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der symptomatischen lokalen Progression aus LATITUDE .....	140
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Ereignisse für radiographisches progressionsfreies Überleben aus LATITUDE .....	147
Abbildung 12: Meta-Analyse (FEM) zum (radiographischen) progressionsfreien Überleben der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT +/- Placebo .....	148
Abbildung 13: Meta-Analyse (REM) zum (radiographischen) progressionsfreien Überleben der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT +/- Placebo .....	148
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne Therapieversagen aus STAMPEDE [30] .....	152
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der Ereignisse zu schweren Schmerzen (chronischer Opiatgebrauch) aus LATITUDE .....	159
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Ereignisse zu schweren Schmerzen (erstmaliger Opiatgebrauch) aus LATITUDE .....	159
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Ereignisse zu schweren Schmerzen (gesteigerter Opiatgebrauch) aus LATITUDE .....	160
Abbildung 18: graphische Darstellung des HR verschiedener MID (Verbesserung/ Verschlechterung BPI3) .....	171
Abbildung 19: graphische Darstellung des HR verschiedener MID (Verbesserung/ Verschlechterung BPI3-6) .....	171
Abbildung 20: graphische Darstellung des HR verschiedener MID (Verbesserung/ Verschlechterung BPI9a-9g) .....	172

Abbildung 21: BPI3–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 1).....	173
Abbildung 22: BPI3–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 2).....	173
Abbildung 23: BPI3–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3).....	173
Abbildung 24: BPI3–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 4).....	173
Abbildung 25: BPI3–Zeit bis zur Verbesserung (MID 1).....	174
Abbildung 26: BPI3–Zeit bis zur Verbesserung (MID 2).....	174
Abbildung 27: BPI3–Zeit bis zur Verbesserung (MID 3).....	174
Abbildung 28: BPI3–Zeit bis zur Verbesserung (MID 4).....	174
Abbildung 29: BPI3-6–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 1) .....	175
Abbildung 30: BPI3-6–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 2) .....	175
Abbildung 31: BPI3-6–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3) .....	175
Abbildung 32: BPI3-6–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 4) .....	175
Abbildung 33: BPI3-6–Zeit bis zur Verbesserung (MID 1) .....	176
Abbildung 34: BPI3-6–Zeit bis zur Verbesserung (MID 2) .....	176
Abbildung 35: BPI3-6–Zeit bis zur Verbesserung (MID 3) .....	176
Abbildung 36: BPI3-6–Zeit bis zur Verbesserung (MID 4) .....	176
Abbildung 37: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 1) .....	177
Abbildung 38: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 2) .....	177
Abbildung 39: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3) .....	177
Abbildung 40: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 4) .....	177
Abbildung 41: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verbesserung (MID 1).....	178
Abbildung 42: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verbesserung (MID 2).....	178
Abbildung 43: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verbesserung (MID 3).....	178
Abbildung 44: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verbesserung (MID 4).....	178
Abbildung 45: BFI3–Zeit bis zur Verschlechterung .....	204
Abbildung 46: BFI3–Zeit bis zur Verbesserung .....	204
Abbildung 47: BFI4a-4f–Zeit bis zur Verschlechterung.....	204
Abbildung 48: BFI4a-4f–Zeit bis zur Verbesserung.....	204
Abbildung 49: EQ-5D-5L (VAS) MID7 Verschlechterung.....	218
Abbildung 50: EQ-5D-5L (VAS) MID7 Verbesserung.....	218
Abbildung 51: EQ-5D-5L (VAS) MID10 Verschlechterung.....	218
Abbildung 52: EQ-5D-5L (VAS) MID10 Verbesserung.....	218
Abbildung 53: FACT-P (PWB)–Zeit bis zur Verschlechterung .....	237
Abbildung 54: FACT-P (PWB)–Zeit bis zur Verbesserung .....	237
Abbildung 55: FACT-P (SFWB)–Zeit bis zur Verschlechterung.....	237
Abbildung 56: FACT-P (SFWB)–Zeit bis zur Verbesserung .....	237

Abbildung 57: FACT-P (EWB)–Zeit bis zur Verschlechterung .....	238
Abbildung 58: FACT-P (EWB)–Zeit bis zur Verbesserung .....	238
Abbildung 59: FACT-P (FWB)–Zeit bis zur Verschlechterung .....	238
Abbildung 60: FACT-P (FWB)–Zeit bis zur Verbesserung .....	238
Abbildung 61: FACT-P (PCS)–Zeit bis zur Verschlechterung.....	239
Abbildung 62: FACT-P (PCS)–Zeit bis zur Verbesserung.....	239
Abbildung 63: FACT-P (PRS; MID 2)–Zeit bis zur Verschlechterung.....	239
Abbildung 64: FACT-P (PRS; MID3)–Zeit bis zur Verschlechterung.....	239
Abbildung 65: FACT-P (PRS; MID 2)–Zeit bis zur Verbesserung.....	240
Abbildung 66: FACT-P (PRS; MID 3)–Zeit bis zur Verbesserung.....	240
Abbildung 67: FACT-P (TOI; MID 5)–Zeit bis zur Verschlechterung .....	240
Abbildung 68: FACT-P (TOI; MID 6)–Zeit bis zur Verschlechterung .....	240
Abbildung 69: FACT-P (TOI; MID 6)–Zeit bis zur Verschlechterung .....	241
Abbildung 70: FACT-P (TOI; MID 5)–Zeit bis zur Verbesserung .....	241
Abbildung 71: FACT-P (TOI; MID 6)–Zeit bis zur Verbesserung .....	241
Abbildung 72: FACT-P (TOI; MID 9)–Zeit bis zur Verbesserung .....	241
Abbildung 73: FACT-P (total, MID 6)–Zeit bis zur Verschlechterung.....	242
Abbildung 74: FACT-P (total, MID 10)–Zeit bis zur Verschlechterung.....	242
Abbildung 75: FACT-P (total, MID 6)–Zeit bis zur Verbesserung.....	242
Abbildung 76: FACT-P (total, MID 10)–Zeit bis zur Verbesserung.....	242
Abbildung 77: FACT-P (MID 6)–Zeit bis zur Verschlechterung .....	243
Abbildung 78: FACT-P (MID 7)–Zeit bis zur Verschlechterung .....	243
Abbildung 79: FACT-P (MID 9)–Zeit bis zur Verschlechterung .....	243
Abbildung 80: FACT-P (MID 5)–Zeit bis zur Verbesserung .....	243
Abbildung 81: FACT-P (MID 7)–Zeit bis zur Verbesserung .....	244
Abbildung 82: FACT-P (MID 9)–Zeit bis zur Verbesserung .....	244
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse aus LATITUDE.....	266
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse CTC-Grad 3-4 aus LATITUDE .....	277
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus LATITUDE .....	293
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen aus LATITUDE .....	312
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen aus LATITUDE .....	313
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Dosisreduzierung -oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo führen (LATITUDE).....	314

Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Dosisreduzierung -von AA-P oder Placebo führen (LATITUDE) .....	315
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Dosisunterbrechung von AA-P oder Placebo führen (LATITUDE).....	316
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo führen (LATITUDE) .	317
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen (LATITUDE).....	318
Abbildung 93: Flow-Chart der Studie LATITUDE – Datenschnitt 31.10.2016.....	537
Abbildung 94: Flow-Chart der Studie STAMPEDE.....	552



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Abirateron
AA-P-ADT	Abirateron in Kombination mit Prednison (oder Prednisolon) und ADT
AD	Absolute Differenz
ADT	Androgenentzugstherapie
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
BFI	Brief Fatigue Inventory
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form
CFB	Change from Baseline
CHMP	The Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRO	Contract Research Organization
CT	Computertomographie
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Elektronischer Prüfbogen
EG	Europäische Gemeinschaft
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FEM	Fixed Effects Model (Modell mit festen Effekten)
FFS	Failure-free survival (Überleben ohne Therapieversagen)
FWB	Funktionales Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation

ICTRP	Clinical Trials Registry Platform
IPCW	Inverse Probability Censoring Weight
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LHRH	Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon
LTE	Long Term Extension
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed model repeated measures
MRC - CTU	Medical Research Council - Clinical Trials Unit
MRT	Magnetresonanztherapie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
NYHA	New York Heart Association
OLE	Open Label Extension
OR	Odds Ratio
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
P	Prednison/ Prednisolon
PCa	Prostate carcinoma (Prostatakarzinom)
PCS	Prostate cancer subscale
PCWG	Prostate Cancer Working Group
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PRS	Pain related subscale
PS	Performance Status
PSA	Prostata spezifisches Antigen
PT	Preferred Terms
PWB	Physisches Wohlbefinden
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz

RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
REM	Random Effects Model (Modell mit zufälligen Effekten)
rPFS	Radiographic Progression-free survival (Radiographisches progressionsfreies Überleben)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SE	Standard error (Standardfehler)
SFWB	Social/Family Well-Being (Soziales Wohlbefinden)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardized mean difference
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Suspected unexpected event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SUR	Suspected unexpected reaction (schwere unerwünschte Reaktionen)
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction (schwerwiegenden Nebenwirkung)
TOI	Trail outcome index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAR	unexpected adverse reaction (unerwartete unerwünschte Reaktion)
UAW	unexpected adverse reaction (unerwünschte Reaktion)
UCL	University College London
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
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.*

##### **Fragestellung**

Welchen Nutzen und Zusatznutzen besitzt Abirateron<sup>1</sup> mit Prednison/ Prednisolon in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (AA-P-ADT) gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei erwachsenen Männern mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko- metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien?

Die zVT wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA [1] wie folgt definiert:

- Konventionelle Androgendeprivation

gegebenenfalls in Kombination mit

- einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid und Bicalutamid)

Janssen-Cilag folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und wählt gemäß § 6 Absatz 2a der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die Konventionelle Androgendeprivation (Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH)-Agonisten, -Antagonisten oder chirurgische subkapsuläre Orchiektomie) aus.<sup>2</sup>

##### **Datenquellen**

Es werden ausschließlich methodisch hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Studien (Randomized Controlled Trial, RCT, Evidenzstufe 1b) eingeschlossen.

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der Lesbarkeit wird in diesem Nutzendossier vereinfacht von Abirateron gesprochen. Gemeint ist damit durchgängig Abirateronacetat.

<sup>2</sup> Zur Gewährleistung einer uneingeschränkten Evidenzgenerierung, wird die Suchstrategie nicht auf die gewählte zVT eingeschränkt.

**Ein-/ Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-1: Zusammenfassende Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene Männer mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko- metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom	Population nicht wie definiert
2	Intervention	Abirateron mit Prednison/ Prednisolon in Kombination mit ADT (Dosierungsschema laut Fachinformation von Zytiga®)	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, anderer Kombinationspartner)
3	Komparator	Konventionelle Androgendeprivation (ADT) (gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid und Bicalutamid))	Komparator entspricht nicht der zVT
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität, Verträglichkeit) wird berichtet	Es wird nicht mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt berichtet
5	Studientyp	Randomisierte, kontrollierte Studie (RCT)	Studie ist keine RCT
6	Studiendauer	nicht eingeschränkt	-
7	Publikationstyp	Studienbericht, Volltextpublikation oder vergleichbare ausführliche Ergebnisdarstellung	Keine Primärpublikation, Review
8	Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als deutsch oder englisch

**Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen*****Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise***

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt zunächst auf Studienebene und anschließend auf Endpunktebene. Das Verzerrungspotential wird als hoch oder niedrig eingestuft. Die Bewertung wird anhand der entsprechenden Bewertungsbögen vorgenommen und dokumentiert.

***Methoden zur Synthese von Ergebnissen***

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT werden Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten herangezogen:

Tabelle 4-2: Übersicht der ausgewerteten patientenrelevanten Endpunkte aus den dafür herangezogenen Studien zur Bewertung des Zusatznutzens für AA-P-ADT gegenüber der zVT

Endpunkt	Herangezogene Studie(n)	Meta-Analyse
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	LATITUDE, STAMPEDE	homogen
<b>Morbidität</b>		
(radiographisches) progressionsfreies Überleben (PFS)	LATITUDE, STAMPEDE	homogen
Überleben ohne Therapieversagen (FFS)	STAMPEDE	-
Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis	LATITUDE, STAMPEDE	heterogen
Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression	LATITUDE	-
Zeit bis zum Auftreten schwerer Schmerzen (Opiatgebrauch)	LATITUDE	-
Schmerzen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)	LATITUDE	-
Fatigue mittels Brief Fatigue Inventory (BFI)	LATITUDE	-
Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L (visuelle Analogskala)	LATITUDE	-
<b>Lebensqualität</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)	LATITUDE	-
<b>Verträglichkeit</b>		
Verträglichkeit	LATITUDE	-
Sicherheit und Toxizität anhand einzelner unerwünschter Ereignisse	STAMPEDE	-

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von Abirateron mit Prednison (oder Prednisolon) und ADT (AA-P-ADT) bei der Behandlung erwachsener Männer mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-mHSPC erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Zwei große internationale randomisierte, kontrollierte Studien – eine Zulassungsstudie von Janssen-Cilag (LATITUDE) sowie eine externe Studie (STAMPEDE) – haben unabhängig voneinander den Einsatz von Abirateron bei diesen Patienten untersucht und mit einer bemerkenswerten Konsistenz der Ergebnisse die Vorteile dieser Therapie aufgezeigt. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt auf der Basis der Einzelergebnisse sowie einer Meta-Analyse dieser beiden Studien, was insgesamt zu einer hohen Aussagewahrscheinlichkeit der Ergebnisse führt.

Die Studie STAMPEDE schließt sowohl metastasierte als auch nicht metastasierte Patienten ein. Für die Herleitung des Zusatznutzens wird jedoch nur die relevante Subpopulation der fernmetastasierten Patienten herangezogen. Lediglich für die Nutzenkategorie Verträglichkeit werden ergänzend die Ergebnisse der Gesamtpopulation dargestellt, weil keine vollständigen Ergebnisse zur Subpopulation der fernmetastasierten Patienten vorliegen.

In Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von AA-P-ADT im Vergleich zur zVT für die betrachteten Endpunkte dargestellt. Der Zusatznutzen basiert auf dem Vorteil im Gesamtüberleben, im (radiographisch) progressionsfreien Überleben, bei skelettbezogenen Ereignissen, schweren Schmerzen, Fatigue, im Gesundheitszustand und in der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorteil steht kein Schaden in der Nutzenkategorie Verträglichkeit gegenüber. In der Gesamtschau ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von AA-P-ADT im Vergleich zu ADT sind folgende Ergebnisse primär maßgeblich:

### Mortalität

#### Verlängerung des Gesamtüberlebens

Für den Endpunkt Gesamtüberleben können die Ergebnisse aus den Studien LATITUDE und STAMPEDE in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Dabei zeigt sich eine äußerst homogene Datenlage ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,91$ ) sowie ein statistisch signifikanter Vorteil für AA-P-ADT mit einem Hazard Ratio (HR) [95%-KI] von 0,62 [0,53; 0,71]. Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko durch die zusätzliche Gabe von AA-P um 38% gegenüber dem alleinigen Einsatz von ADT gesenkt wird.

Die Ergebnisse aus den Einzelstudien sind bemerkenswert konsistent:



Die Studie LATITUDE zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten von AA-P-ADT mit einem HR [95%-KI] von 0,62 [0,51; 0,76]. Die mediane Überlebenszeit in der Studie LATITUDE wurde im AA-P-ADT Arm noch nicht erreicht. Im Placebo-ADT Arm hingegen wurde eine mediane Überlebenszeit von 34,7 Monaten (95%-KI: 33,5; N.A.) erreicht.

Die Studie STAMPEDE zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied zugunsten von AA-P-ADT mit einem nahezu identischen HR [95%-KI] von 0,61 [0,49; 0,75]. Die mediane Überlebenszeit für den AA-P-ADT Arm ist auch in der STAMPEDE Studie noch nicht erreicht. Im ADT Arm beträgt die mediane Überlebenszeit 48 Monate.

Zusammenfassend zeigen sowohl die Einzelstudienresultate als auch die Meta-Analyse eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer.

Für die Nutzenkategorie Mortalität ergibt sich damit ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

### **Morbidität**

#### Verlängerung des (radiographischen) progressionsfreien Überlebens

Für den Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben (LATITUDE) bzw. progressionsfreies Überleben (STAMPEDE) können die Ergebnisse aus den beiden Studien in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Dabei zeigt sich eine äußerst homogene Datenlage ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,49$ ) sowie ein statistisch signifikanter Vorteil für AA-P-ADT mit einem HR von 0,45 ([0,40; 0,51],  $p<0,001$ ). Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch die zusätzliche Gabe von AA-P um 55% gegenüber dem alleinigen Einsatz von ADT gesenkt wird.

Die Studie LATITUDE zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten von AA-P-ADT: HR 0,47 ([0,40; 0,55];  $p<0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zu einer radiographischen Progression in der Studie LATITUDE beträgt 33,02 Monate im AA-P-ADT Arm und 14,78 Monate im Placebo-ADT Arm.

Die Studie STAMPEDE führt ebenfalls zu einem statistisch signifikanten Vorteil von AA-P-ADT mit einem HR von 0,43 [0,36; 0,52].

Zusammenfassend zeigen sowohl die Einzelstudienresultate als auch die Meta-Analyse eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und damit einen **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

### Verringerung von skelettbezogenen Ereignissen

Die Studie LATITUDE zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten von AA-P-ADT mit einem HR [95%-KI] von 0,70 [0,54; 0,92]. Dies entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen. Der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

Die Studie STAMPEDE führt ebenfalls zu einem statistisch signifikanten Vorteil von AA-P-ADT mit einem HR [95%-KI] von 0,45 [0,36; 0,58]. Dies entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse werden aufgrund von Heterogenität nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusammenfassend zeigen die Einzelstudienresultate eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung der Dauer bis zu skelettbezogenen Ereignissen durch AA-P-ADT und damit einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### Symptomatische lokale Progression

Für den Endpunkt symptomatische lokale Progression zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Vergleich zur gewählten zVT ADT zeigt die Behandlung mit AA-P-ADT einen positiven Trend, der statistisch nicht signifikant ist.

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT, bezüglich der symptomatischen lokalen Progression in der Kategorie Morbidität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

### Verringerung der schweren Schmerzen

#### Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)

Im Endpunkt „schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)“ in der Studie LATITUDE zeigen sich sowohl bei der Erhebung der Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch als auch bei der Erhebung der Zeit bis zum erstmaligen Opiatgebrauch signifikante Unterschiede zugunsten von AA-P-ADT: HR 0,71 [0,55; 0,90];  $p=0,0051$  bzw. 0,68 [0,52; 0,88];  $p=0,0037$ . Das Risiko für schwere Schmerzen wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 29% bzw. 32% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt.

Aus den Ergebnissen der Analysen ergibt sich im Hinblick auf den chronischen Opiatgebrauch ein **geringer Zusatznutzen**. Im Hinblick auf den erstmaligen Opiatgebrauch ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Bei der Analyse des gesteigerten Opiatgebrauchs wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

### Schmerzen gemäß BPI-SF

Für die Schmerzen gemäß BPI-SF in der Studie LATITUDE zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron in allen beobachteten Items mit allen angewandten MIDs in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (vgl. Tabelle 4-43). Das Risiko für eine Verschlimmerung der Schmerzen wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 32% (schlimmster Schmerz), 34% (Schmerzintensität) und 41% (Beeinträchtigung durch Schmerzen) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt.

Aus den Ergebnissen der Analysen ergibt sich im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes, auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität, sowie auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes, der Schmerzintensität und der Schmerzbeeinträchtigung wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Zusammenfassend ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von AA-P-ADT, gegenüber der zVT ADT, bezüglich der Verringerung der schweren Schmerzen in der Kategorie Morbidität.

### Verringerung der Fatigue

Für die Fatigue gemäß BFI in der Studie LATITUDE zeigen sich in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron sowohl für die stärkste Fatigue (BFI3; HR 0,65 [0,53; 0,81];  $p < 0,0001$ ) als auch für die Beeinträchtigung des Alltags durch die Fatigue (Fatigue-Interferenz) (BFI4a-f; HR 0,60 [0,47; 0,75];  $p < 0,0001$ ). Das Risiko für eine Verschlimmerung der stärksten Fatigue bzw. der Fatigue-Interferenz wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 35% bzw. 40% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT reduziert. Der Median wurde in keinem der Items erreicht.

Aus den Ergebnissen der Analysen ergibt sich, im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue, ein **geringer Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Interferenz ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung der stärksten Fatigue und der Fatigue-Interferenz wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Zusammenfassend ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von AA-P-ADT, gegenüber der zVT ADT, bezüglich der Verringerung der Fatigue in der Kategorie Morbidität.

### Verbesserung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L (VAS)

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (MID 7 Punkte: HR 0,81 [0,70; 0,94],  $p=0,0038$ ; MID 10 Punkte: HR 0,83 [0,72; 0,97],  $p=0,0152$ ). Das Risiko für eine für den Patienten spürbare Verschlechterung des Gesundheitszustands wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 19% (MID 7 Punkte) bzw. 17% (MID 10 Punkte) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT reduziert.

Aus den Ergebnissen der Analysen ergibt sich im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands ein **geringer Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Zusammenfassend ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von AA-P-ADT, gegenüber der zVT ADT, für den Endpunkt Gesundheitszustand in der Kategorie Morbidität.

### Zusammenfassung Morbidität

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte, die den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in der Nutzenkategorie **Morbidität** beschreiben, eine bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung der Dauer bis zu skelettbezogenen Ereignissen, eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur Progression, eine Verringerung schwerer Schmerzen und von Fatigue sowie ein Erhalt des Gesundheitszustandes. Insgesamt ergibt sich damit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerer Symptome sowie einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, und damit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron im gesamten Fragebogen (FACT-P total), sowie in den einzelnen Items „Physisches Wohlbefinden (PWB)“, „Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)“, „Schmerz-spezifische Subskala (PRS)“ und „Trial Outcome Index (TOI)“ jeweils in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (vgl. Tabelle 4-43). Das Risiko für eine für den Patienten spürbare Verschlechterung der Lebensqualität wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 15% (FACT-P total), 25% (PWB), 19% (PCS), 22% (PRS) und 22% (TOI) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt.

Aus den Ergebnissen der Analysen ergibt sich, im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung des physischen Wohlbefindens und der Schmerz-spezifischen Subskala, ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Prostatakarzinom-spezifischen Subskala, des Trial Outcome Index und der Auswertung des gesamten Fragebogens (FACT-P total) ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung des sozialen Wohlbefindens, des emotionalen Wohlbefindens, des funktionalen Wohlbefindens, sowie des FACT-G wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung aller Einzelkomponenten wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Zusammenfassend ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT bezüglich der Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese zusammenfassende Einordnung der Einzelkomponenten des Fragebogens spiegelt sich in der Ermittlung des Zusatznutzen des gesamten Fragebogens (FACT-P total) wider.

## Verträglichkeit

### LATITUDE

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit in der Studie LATITUDE dargestellt. Dabei werden sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von AA-P-ADT festgestellt, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

1. Bei jeglichen unerwünschten Ereignissen werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (93,5% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 92% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 1,071 [0,951; 1,207], p=0,2562). In dieser Kategorie werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Daher werden jegliche unerwünschte Ereignisse nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.
2. Bei den unerwünschten Ereignissen CTC-Grad 3-4 werden in der Studie LATITUDE unter AA-P-ADT (62,6%) mehr Ereignisse berichtet als unter Placebo-ADT (47,7%). Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3-4 wird mit einem HR von 1,264 [1,083; 1,476] p=0,0029 ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von AA-P-ADT festgestellt.

Aus den durchgeführten Analysen ergibt sich, im Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen CTC-Grad 3-4, ein **Anhaltspunkt für einen Schaden mit dem Ausmaß gering**.

Bei näherer Betrachtung der Gesamtrate zeigt sich, dass der Unterschied im Wesentlichen durch CTC-Grad 3 Ereignisse getrieben ist (AA-P-ADT: 57,3%; Placebo-

ADT: 44,0%). Die CTC-Grad 4 Ereignisse sind vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (AA-P-ADT: 5,4%; Placebo-ADT: 3,7%). Bei SUE, Hospitalisierungen und Therapieabbrüchen sind keine Unterschiede zu erkennen.

Auf PT-Ebene der UE Grad 3-4 ergeben sich sowohl **Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen** (Anämie, Gelenkschmerzen) als auch **Anhaltspunkte für einen Schaden** (Hypokaliämie, ALT, AST, Hypertonie). Alle aufgeführten statistisch signifikanten Unterschiede auf PT-Ebene sind jeweils getrieben durch CTC-Grad 3 Ereignisse. Die CTC-Grad 4 Ereignisse unterscheiden sich für keine der aufgeführten PT. Auch sind keine Unterschiede bei SUE, Hospitalisierungen oder Therapieabbrüchen zu verzeichnen.

3. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (27,6% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 24,3% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,85 [0,68; 1,07], p=0,1685).

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT bezüglich der schwerwiegenden Ereignisse **weder ein Zusatznutzen, noch ein Schaden** belegt.

4. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (12,2% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 10,1% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,91 [0,64; 1,28] p=0,5790).

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT bezüglich Therapieabbrüche wegen UE **weder ein Zusatznutzen, noch ein Schaden** belegt.

5. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (4,7% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 4% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,93 [0,53; 1,60] p=0,7803).

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT bezüglich Todesfälle wegen UE **weder ein Zusatznutzen, noch ein Schaden** belegt.

6. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Dosisreduzierung oder-unterbrechung von AA-P oder Placebo bzw. Prednison oder Placebo führen, sind in der Studie LATITUDE die Zeiten bis zum Eintreten des Ereignisses jeweils in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich. Jedoch ist eine Dosisunterbrechung bzw. -reduzierung nicht patientenrelevant, weshalb hier ein Zusatznutzen nicht bewertet wird.

- Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Hospitalisierung führen, werden in beiden Behandlungsarmen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten von Ereignissen berichtet (26,0% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 23,4% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,83 [0,66; 1,05], p=0,1170).

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT bezüglich Hospitalisierung wegen UE **weder ein Zusatznutzen, noch ein Schaden** belegt.

Die Verträglichkeit von Abirateron wurde auch in der Studie STAMPEDE untersucht. Für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten sind lediglich Ereignisraten zu einzelnen unerwünschten Ereignissen bzw. Kategorien berichtet. Desweiteren liegen sowohl für die Subpopulation als auch für die Gesamtpopulation keine zeitadjustierten Analysen vor. Daher kann hier ein Zusatznutzen oder Schaden von AA-P-ADT nicht abschließend beurteilt werden.

#### Zusammenfassung Verträglichkeit

Für die Endpunkte schwerwiegende UE, UE die zum Tode führen und UE, die zum Therapieabbruch führen, bestehen keine Unterschiede zwischen AA-P-ADT und Placebo-ADT. Für den Endpunkt Zeit bis zu UE CTC-Grad 3-4 zeigt sich ein Nachteil für AA-P-ADT, welcher maßgeblich durch Grad 3 getrieben ist. Bei der Betrachtung einzelner UE auf PT-Ebene mit CTC-Grad 3-4 ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile für AA-P-ADT. Insgesamt resultiert hieraus für die Nutzenkategorie **Verträglichkeit weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt <sup>(1)</sup>	AA-P-ADT vs. (Placebo-)ADT Effektschätzer <sup>(2)</sup> [95%-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes <sup>(3)</sup>
<b>Mortalität - Verlängerung des Gesamtüberlebens</b>		
Zeit bis zum Tod	0,62 [0,53; 0,71] (META-ANALYSE) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
<b>Morbidität – Verlängerung des (radiographisch) progressionsfreien Überlebens</b>		
Zeit bis zur radiographischen Progression	0,45 [0,40; 0,51] (META-ANALYSE) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
<b>Morbidität – Verringerung von skelettbezogenen Ereignissen</b>		
Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis	0,70 [0,54; 0,92] (LATITUDE) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis	0,45 [0,36; 0,58] (STAMPEDE) Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
<b>Morbidität – Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)</b>		
Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch	0,71 [0,55; 0,90], p=0,0051 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Zeit bis zum erstmaligen Opiatgebrauch	0,68 [0,52; 0,88], p=0,0037 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<b>Morbidität – Schmerzen gemäß BPI-SF</b>		
Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)	MID (Punkte)	
	1	0,689 [0,582; 0,815], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	2	0,631 [0,517; 0,770], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	3	0,568 [0,444; 0,726], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	4	0,487 [0,356; 0,667], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)	MID (Punkte)	
	1	0,731 [0,634; 0,842], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	2	0,684 [0,581; 0,805], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	3	0,647 [0,530; 0,790], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
	4	0,595 [0,461; 0,768], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis



Endpunkt <sup>(1)</sup>	AA-P-ADT vs. (Placebo-)ADT Effektschätzer <sup>(2)</sup> [95%-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage		Ableitung des Ausmaßes <sup>(3)</sup>
Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)	MID (Punkte)		
	1	0,703 [0,604; 0,817], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	2	0,606 [0,510; 0,721], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	3	0,546 [0,445; 0,670], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	4	0,513 [0,403; 0,652], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Morbidität – Fatigue gemäß BFI</b>			
Fatigue-Intensität – Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI3)	0,652 [0,527; 0,805], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Zusatznutzen: Ausmaß gering
Fatigue-Interferenz – Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Interferenz (BFI4a-4f)	0,594 [0,470; 0,750], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<b>Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS)</b>			
Zeit bis zur Verschlechterung	MID (Punkte)		
	7	0,811 [0,703; 0,935], p=0,0038 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	10	0,833 [0,719; 0,965], p=0,0152 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</b>			
Physisches Wohlbefinden (PWB) - Zeit bis zur Verschlechterung	MID (Punkte)		
	3	0,750 [0,648; 0,869]; p=0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) - Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,808 [0,701; 0,930]; p=0,0031 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Schmerz-spezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verschlechterung	2	0,760 [0,659; 0,876]; p=0,0002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	3	0,723 [0,620; 0,842]; p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	

Endpunkt <sup>(1)</sup>	AA-P-ADT vs. (Placebo-)ADT Effektschätzer <sup>(2)</sup> [95%-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage		Ableitung des Ausmaßes <sup>(3)</sup>
Trial Outcome Index (TOI) - Zeit bis zur Verschlechterung	5	0,811 [0,705; 0,932]; p=0,0032 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	6	0,794 [0,688; 0,915]; p=0,0014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	9	0,734 [0,630; 0,854]; p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung	6	0,844 [0,735; 0,970]; p=0,0170 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	10	0,853 [0,736; 0,989]; p=0,0347 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<p>(1) Dargestellt werden nur patientenrelevante Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen</p> <p>(2) Hazard Ratio; wenn nicht näher spezifiziert, basieren die Ergebnisse auf der Studie LATITUDE</p> <p>(3) Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Schwellenwerte nach IQWiG Methodenpapier [2].</p>			

Tabelle 4-4: Ergebnisse Verträglichkeit (Studie LATITUDE)

Endpunkt	AA-P-ADT vs. Placebo-ADT Effektschätzer <sup>(1)</sup> [95%-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes <sup>(2)</sup>
Zeit bis zu jeglichem UE	1,07 [0,95; 1,21]; p=0,2562	Ergänzend dargestellt
Zeit bis UE CTC Grad 3-4	1,26 [1,08; 1,48]; p=0,0029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Schaden: Ausmaß gering
Zeit bis zu jeglichen SUE	0,85 [0,68; 1,07]; 0,1685 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Kein Schaden
Zeit bis zu UE, die zu einem Therapieabbruch führen	0,91 [0,64; 1,28]; 0,5790 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Kein Schaden
Zeit bis zu UE, die zum Tod führen	0,93 [0,53; 1,60]; 0,7803 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Kein Schaden
Zeit bis zu UE, die zur Dosisreduzierung oder - unterbrechung von AA-P oder Placebo führen	1,63 [1,28; 2,07]; <0,0001	Ergänzend dargestellt
<p>(1) Hazard Ratio</p> <p>(2) Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Schwellenwerte nach IQWiG Methodenpapier [2].</p>		

### **Subgruppenanalysen**

Der Zusatznutzen wird im Hinblick auf die Studie LATITUDE ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet. Für die Studie STAMPEDE wird die relevante Subpopulation der fernmetastasierten Patienten herangezogen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege auf eine Interaktion. Aus den vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit AA-P-ADT im Vergleich zur zVT profitieren. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation (vgl. 4.3.1.3.2). Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der gesamten Population im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet.

## Gesamtschau des Zusatznutzens von Abirateron

In der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer.

Für die **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich auf Basis der Endpunkte skelettbezogene Ereignisse, schwere Schmerzen, Fatigue und Gesundheitszustand insgesamt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerer Symptome sowie einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, und damit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich auf Basis des Endpunktes FACT-P ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Nutzenkategorie Verträglichkeit** ergibt sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**. Zwar ist zu beachten, dass für den Endpunkt Zeit bis zu UE CTC-Grad 3-4 ein Nachteil für AA-P-ADT besteht. In SUE und UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen, zeigt sich kein Unterschied. Bei der Betrachtung einzelner UE auf PT-Ebene mit CTC-Grad 3-4 ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile für AA-P-ADT.

In der Gesamtschau ergibt sich gemäß der AM-NutzenV ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Abirateron, da gegenüber der gewählten zVT eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Die Therapie mit AA-P-ADT führt im Vergleich zur zVT zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und zu beträchtlichen Vorteilen bei schwerwiegenden Symptomen sowie einem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Zusatznutzen steht kein Schaden in der Nutzenkategorie Verträglichkeit gegenüber, der aufgrund seiner Art oder Konsequenz für den Patienten eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

## 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 Abirateron soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bei der Behandlung erwachsener Männer mit neu diagnostiziertem hormonsensitivem Hochrisiko-mHSPC gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Männer mit neu diagnostiziertem hormonsensitivem Hochrisiko-mHSPC.

Die **Intervention** stellt Abirateron (AA) dar, welches mit Prednison/ Prednisolon (P) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (Androgen Deprivation Therapy; kurz ADT) - im Folgenden AA-P-ADT - zugelassen ist.

Die **zweckmäßige Vergleichstherapie** wurde im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) [1] wie folgt definiert:

- Konventionelle Androgendeprivation

gegebenenfalls in Kombination mit

- einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid und Bicalutamid)

Janssen-Cilag folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und wählt gemäß § 6 Absatz 2a der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die Konventionelle Androgendeprivation (LHRH-Agonisten, -Antagonisten oder chirurgische subkapsuläre Orchiektomie) aus.<sup>3</sup>

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden die **patientenrelevanten Endpunkte** im Anwendungsgebiet des Prostatakarzinoms betrachtet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Abirateron im Sinne des § 35a SGB V wird anhand von **randomisierten und kontrollierten Studien (RCT)** bewertet.

#### 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.*

<sup>3</sup> Zur Gewährleistung einer uneingeschränkten Evidenzgenerierung, wird die Suchstrategie nicht auf die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschränkt.

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Männer mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation laut Fachinformation von Zytiga®
2	Intervention	Abirateron mit Prednison/ Prednisolon in Kombination mit ADT (Dosierungsschema laut Fachinformation von Zytiga®)	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, anderer Kombinationspartner)	Dosierung, Dosierungsschema und Kombinationspartner laut Fachinformation von Zytiga®
3	Komparator	Konventionelle Androgendeprivation (ADT)  (gegebenenfalls in Kombination mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen (Flutamid und Bicalutamid))	Komparator entspricht nicht der zVT	Es handelt sich um die zVT gemäß Beratungsgespräch
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 VerfO G-BA sind patientenrelevante Endpunkte u.a. Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.
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	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 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

### 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 □ 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 4.3.1.3.3, 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 4.3.2.2) 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 wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt 10.10.2017). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche OVID jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE gesucht, sowie eine Recherche in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientypen aufgebaut und wurde dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Eine Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wird nicht durchgeführt.

#### **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 4.3.2.2) 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 Unternehmen 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.*

Neben der bibliographischen Literaturrecherche wurde am 10.10.2017 eine Suche nach Studien in den Studienregistern [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>), dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Register des PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) durchgeführt. Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

Eine Suche in Studienregistern nach Studien für einen indirekten Vergleich, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien oder nach weiteren Untersuchungen wird nicht durchgeführt.

#### **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.*

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

#### 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 wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene gemäß der vom G-BA oben beschriebenen Vorgaben extrahiert und dokumentiert. Diese wurden dann zur Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien herangezogen.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

#### Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In diese Beurteilung flossen Aspekte des Studiendesigns, darunter die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und Behandlern ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, im Studienbericht und im Registerbericht verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden 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 hierzu, wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in *niedrig* oder *hoch* eingestuft. Eine Einteilung in *niedrig* wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

#### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des ITT-Prinzips, zur ergebnisunabhängigen Berichterstattung des Endpunkts und sonstige potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial wurde 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 erfolgte auf Studien- und Endpunktebene eine Kategorisierung der Ergebnissicherheit in hoch, mäßig und gering. 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. Im Anschluss wurde die Evidenz, für jeden vordefinierten Endpunkt mit Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt bewertet, um abschließend die Beleglage für den Zusatznutzen in Anlehnung an das Methodenpapier des IQWiG ableiten zu können [2].

## **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 4.3.1.3.3, 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>4</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>5</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>6</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.*

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Abirateron werden randomisierte kontrollierte Studien zu Grunde gelegt. Somit erfolgte die Bewertung anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E. Dazu werden Angaben zum genauen Studienziel, 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

<sup>4</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>5</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>6</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.

eingeschlossenen Studien, die Interventionen sowie die Charakteristika der Studienpopulationen werden in Tabelle 4-12, Tabelle 4-13 und Tabelle 4-15 dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3 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 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 LATITUDE werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt (für eine Beschreibung der Operationalisierung der einzelnen Charakteristika siehe Tabelle 4-15):

- Demografische Charakteristika
  - Alter und Altersgruppe
  - Geschlecht
  - Körpergewicht
  - Körpergröße
  - Hautfarbe
  - Ethnische Herkunft
  - Region
- Laborwerte
  - PSA-Wert zu Studienbeginn (in ng/mL)
  - Hämoglobin- (Hb) Wert zu Studienbeginn (g/dL)
  - Laktatdehydrogenase (LDH) Wert zu Studienbeginn (U/L)
- Tumorstadium/ -klassifikation

- Zeit seit primärer Diagnose des PCa
- Anteil der Patienten mit messbarer Erkrankung nach RECIST Kriterien
- Krankheitsstadium
- Stadium der Metastasierung
- Betroffene Organe
- Knochenmetastasen (Anzahl)
- Tumorstadium (T-Klassifikation)
- Lymphknotenbefall (N-Klassifikation)
- Histopathologische Klassifizierung (G-Klassifikation)
- Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere
  - BPI-SF Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden)
  - ECOG Performance Status
  - Gleason-Score bei Diagnosestellung
  - Risikoklassifikation (Gleason-Score, Knochenmetastasen, viszerale Metastasen)

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Vergleichsarme der Studie STAMPEDE (Arm A und G) sind die folgenden Baseline-Charakteristika für die Zielpopulation verfügbar:

- Demographische Charakteristika
  - Alter
  - Geschlecht
- Laborwerte
  - PSA-Wert (in ng/mL)
- Tumorstadium/ -klassifikation
  - Zeit seit Diagnose
  - Tumorstadium (T-Klassifikation)
  - Lymphknotenbefall (N-Klassifikation)
  - Metastasen
- Prognosefaktor/ Krankheitsschwere
  - Neu diagnostiziert/ rezidiert
  - WHO (ECOG)-Performance Status

- Gleason Score
- Art der ADT

#### **4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte**

##### LATITUDE:

In der Studie LATITUDE werden folgende Endpunkte erhoben und ausgewertet:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis
  - Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression
  - Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)
  - Zeit bis zum Auftreten schwerer Schmerzen (Opiatgebrauch)
  - Zeit bis zur Progression des prostataspezifischen Antigens (PSA)
  - PSA-Ansprechraten
  - Zeit bis zur nächsten nachfolgenden Prostatakarzinom-Therapie
  - Zeit bis zur Initiierung der Chemotherapie
  - Schmerzen mittels Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)
  - Gesundheitszustand mittels EQ-5D-5L (visuelle Analogskala)
  - Fatigue mittels Brief Fatigue Inventory (BFI)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - mittels Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)
- Verträglichkeit



STAMPEDE:

In der Studie STAMPEDE werden folgende Endpunkte erhoben und ausgewertet, wobei nicht zu allen Endpunkten Informationen für die relevante Zielpopulation der metastasierten Patienten vorliegen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Überleben ohne Therapieversagen (FFS)
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis
  - Biochemisches Versagen
  - Krankheitsspezifisches Überleben
  - Lymphknotenprogression
  - Fernmetastasen
  - Therapie nach Progression
  - Kein Prostatakarzinom-bedingter Tod
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30
  - EORTC QLQ-PR25
  - EQ-5D-3L (Instrument für gesundheitsökonomische Analysen)
- Verträglichkeit
  - Sicherheit
  - Toxizität
  - Durchführbarkeit

Im Folgenden werden die im Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung/ Validität und Methodik/ Darstellung beschrieben.

#### **4.2.5.2.2.1 Mortalität**

##### LATITUDE:

###### ***Gesamtüberleben (OS)***

###### *Patientenrelevanz*

Die Gesamtüberlebenszeit gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt i. d. R. ein herausragendes Therapieziel dar [3]. Das Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen des Patienten oder anderen Beurteilenden und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten als patientenrelevant.

###### *Operationalisierung/ Validität*

Daten zum Gesamtüberleben werden in der Studie LATITUDE als Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten erfassten Zeitpunkt zensiert.

###### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben werden in einer Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Eine detaillierte Darstellung und Methodik der Endpunkte ist im Abschnitt 4.2.5.2.4 gegeben.

##### STAMPEDE:

###### ***Gesamtüberleben (OS)***

###### *Patientenrelevanz*

Die Gesamtüberlebenszeit gilt in der Onkologie als harter, patientenrelevanter Endpunkt. Die durch diesen Endpunkt erfasste Verlängerung des Überlebens des Patienten stellt i. d. R. ein herausragendes Therapieziel dar [3]. Das Gesamtüberleben ist unabhängig von subjektiven Einschätzungen des Patienten oder anderen Beurteilenden und gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten als patientenrelevant.

*Operationalisierung/ Validität*

Daten zum Gesamtüberleben werden in der Studie STAMPEDE als Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache erfasst. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten erfassten Zeitpunkt zensiert.

*Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Gesamtüberleben werden in einer Ereigniszeitanalyse dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

#### 4.2.5.2.2 Morbidität

##### LATITUDE:

##### *Skelettbezogene Ereignisse*

###### *Patientenrelevanz*

In der Studie LATITUDE sind skelettbezogene Ereignisse als klinische oder pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, palliative Bestrahlung am Knochen oder chirurgische Eingriffe am Knochen definiert. Bei 70-90% der Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom treten Knochenmetastasen auf [4], 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. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) [5] wurde die Zeit bis zur skelettbezogenen Komplikation vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen entsprechend als patientenrelevant anerkannt.

###### *Operationalisierung/ Validität*

Daten zum Endpunkt skelettbezogene Ereignisse werden in der Studie LATITUDE als Zeitraum von der Randomisierung bis zum nächsten Auftreten eines der definierten Einzelpunkte (siehe Abschnitt Patientenrelevanz) erfasst. Alle Einzelereignisse werden zu dem kombinierten Endpunkt skelettbezogene Ereignisse zusammengefasst. Patienten ohne dokumentiertes Ereignis werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren („last known date alive“).

###### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts und seiner Einzelkomponenten (klinische oder pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, palliative Bestrahlung am Knochen oder chirurgische Eingriffe am Knochen) werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wird eine stratifizierte Analyse durchgeführt, um einen potenziellen Einfluss Knochen-beeinflussender Medikation (Bisphosphonate, IgG2-anti-RANKL-Antikörper (Denusomab) auf den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse zu untersuchen. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Methodik der Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.4.

##### *Symptomatische lokale Progression*

### *Patientenrelevanz*

In der Studie LATITUDE wird der Endpunkt symptomatische lokale Progression als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer Blasenhals- oder Harnröhrenobstruktion mit der Notwendigkeit einer medikamentösen oder operativen Intervention definiert. Ein solcher Verschluss kann mit Schmerzen verbunden sein und wird somit direkt vom Patienten wahrgenommen [6, 7]. 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 Blasenhals- oder Harnröhrenobstruktion wird eine medizinische Intervention oder ein chirurgischer Eingriff (z.B. das Legen eines Nephrostomie- oder Blasenkatheters) notwendig. Der Endpunkt symptomatische lokale Progression ist somit unmittelbar patientenrelevant.

### *Operationalisierung/ Validität*

Daten zum Endpunkt symptomatische lokale Progression werden in der Studie LATITUDE als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten einer Blasenhals- oder Harnröhrenobstruktion (mit der Notwendigkeit einer medizinischen Intervention oder eines chirurgischen Eingriffs) erfasst. Das Auftreten von Blasenhals- oder Harnröhrenobstruktionen wird als Einzelereignis dokumentiert und zu dem kombinierten Endpunkt symptomatische lokale Progression zusammengefasst. Patienten ohne dokumentiertes Ereignis werden zensiert, falls 30 Tage nach der letzten Dosis kein Ereignis aufgetreten ist.

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts und seiner Einzelkomponenten (Blasenhals- und Harnröhrenobstruktion) werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Methodik befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.4.

## ***Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)***

### *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 fortgeschrittenen Stadium eines PCa bedeutet eine Progression das weitere Wachstum von bestehenden oder das Neuauftreten von Metastasen, oder aber eine lokale Ausbreitung der Erkrankung. Eine solche Progression geht einher mit Fatigue, Schmerzen, skelettbezogene

Komplikationen, vermehrten Hospitalisierungen und/oder der Notwendigkeit spezifischer nachfolgender Therapien sowie einer intensivierten palliativen Betreuung.

Im mHSPC ist der Progress neben der Erstdiagnose die zweite bedeutende Zäsur im Krankheitsverlauf. Wie die Erstdiagnose stellt auch die Feststellung des Progresses eine psychische Belastung für den Patienten dar. Eine Verzögerung der Progression führt zu einer Verlängerung der Kontrolle von Erkrankungssymptomen. Der Progress hat einen unmittelbar negativen Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden des Patienten. Dies wird durch Studien belegt, in denen der Status des progressionsfreien Überlebens mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Gesundheitszustand korreliert [8].

Innerhalb klinischer Studien dokumentiert das rPFS den direkten Effekt einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt [9, 10]. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben wird das progressionsfreie Überleben nicht durch spätere Störfaktoren wie Cross-over und/ oder anschließende Therapien beeinflusst [11]. Wenn progressionsfreies Überleben als primärer Endpunkt festgelegt wird, soll gemäß CHMP-Guidelines das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben werden oder umgekehrt [12]. Wenn es sich um einen erheblichen Effekt für das progressionsfreie Überleben handelt oder ein langes Überleben und/ oder ein klar verbessertes Sicherheitsprofil vorliegen, dann sind definierte Schätzungen für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Zulassung nicht erforderlich [11, 12].

Zusammenfassend wird in der Studie LATITUDE das rPFS aufgrund seiner Bedeutung für den Therapieverlauf sowie das gesamtgesellschaftliche Wohlbefinden für den Patienten als Endpunkt mit Patientenrelevanz dargestellt.

#### *Operationalisierung/ Validität*

Definiert ist der Endpunkt rPFS in der Studie LATITUDE als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines radiographisch nachweisbaren Fortschreitens der Krankheit oder dem Versterben des Patienten aus jeglichem Grund. Radiographische Progression wird mittels bildgebender Verfahren (Röntgen, MRT oder CT) nachgewiesen. Sie umfasst sowohl Ereignisse einer Progression im Knochengewebe (nach modifiziertem PCWG2 Kriterien) als auch im Weichteilgewebe (nach RECIST 1.1). Patienten ohne Ereignis (radiographische Progression oder Tod) werden zensiert. Um mögliche Subjektivität des Prüfarztes zu minimieren, werden die Befunde aus den bildgebenden Verfahren auditiert und gegebenenfalls eine unabhängige Überprüfung durch einen BICR scan (blinded independent central review) durchgeführt. Die Erhebung des patientenrelevanten Endpunktes rPFS unterliegt somit keiner subjektiven Interpretation und ist daher als valide anzusehen.

#### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts und seiner Einzelkomponenten (radiographische Progression und Tod des Patienten) werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios

und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Methodik befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.4.

### ***Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)***

#### *Patientenrelevanz*

Der Krankheitsverlauf des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) ist häufig mit starken Schmerzen verbunden, welche in der Regel auf Knochenmetastasen zurückzuführen sind [4]. Bei einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes in Folge einer Progression der Erkrankung und einer einhergehenden Verschlimmerung der Schmerzen, die nur mit einer Opiattherapie behandelt werden kann, wird in Absprache mit dem Arzt eine Opiattherapie begonnen oder intensiviert. Da die Schmerzen für den Patienten unmittelbar spürbar sind, stellt der Opiatgebrauch einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der Beginn oder Dosisanstieg einer Opiattherapie stellt ein Messinstrument für das Auftreten eines schweren Schmerzes dar. Eine Opiattherapie wird begonnen, wenn sich die Schmerzen des Patienten so sehr verschlimmern, dass sie mit einem nicht opiathaltigen Medikament nicht mehr ausreichend kontrolliert werden können. Die Einleitung einer Opiattherapie ist also an ein direkt patientenrelevantes Symptom – nämlich den Schmerz – gekoppelt. In der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Abirateron (neues Anwendungsgebiet) [13] und zu Enzalutamid [5] wurde die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie vom IQWiG und dem G-BA als entsprechend patientenrelevant anerkannt.

#### *Operationalisierung/ Validität*

Der Endpunkt schwere Schmerzen (Opiatgebrauch) wird in der Studie LATITUDE definiert als Zeit bis zum ersten Opiatgebrauch (Initiierung) oder bis zu einer Erhöhung der Dosis oder Frequenz (Intensivierung), wobei die Intensivierung für  $\geq 3$  Wochen oral oder  $\geq 7$  Tage parenteral seit dem ersten Tag des ersten Behandlungszyklus stattfinden musste. Patienten ohne Ereignis bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Prüfmedikation werden zensiert. Diese Einzelpunkte werden kombiniert als chronischer Opiatgebrauch dargestellt. Die Erhebung der Daten erfolgt objektiv in standardisierter Form, womit die Validität des Endpunkts gewährleistet wird.

Eine mögliche Verzerrung durch eine subjektive Arztentscheidung zur Initiierung oder Intensivierung der Opiattherapie wird durch eine doppelte Verblindung verhindert. Dieser Punkt wird im Verzerrungspotential diskutiert (Anhang 4-F).

#### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts und seiner Einzelkomponenten (Initiierung des Opiatgebrauchs und Intensivierung des Opiatgebrauchs) werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des

Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Eine detaillierte Darstellung und Methodik der Endpunkte befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.4.

Um den Einfluss eines bereits vorhandenen Opiatgebrauchs ausschließen zu können, werden in einer Sensitivitätsanalyse alle Patienten ausgeschlossen, die schon vor Studienbeginn Opiate erhielten. In einer weiteren Analyse werden nur die Patienten berücksichtigt, die während der Studie den Opiatgebrauch intensivierten.

### ***Schmerzen gemäß BPI-SF***

#### *Patientenrelevanz*

Der Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF ist ein patientenberichteter Endpunkt, bei dem Daten zum stärksten Schmerz (Schmerzprogression bzw. Schmerzveränderung), zur durchschnittlichen Schmerzintensität und zur Schmerzbeeinträchtigung erhoben werden.

Im Zuge eines Beratungsgesprächs gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2017-B-008) wurde vom G-BA die Vermeidung, Verringerung oder spätere Verschlechterung von Schmerzen, sowie die Reduktion von schmerzbedingter Beeinträchtigung als patientenrelevant eingestuft.

#### *Operationalisierung/ Validität*

Neben der durchschnittlichen Schmerzintensität und der Schmerzbeeinträchtigung wird auch der stärkste Schmerz (BPI-SF Item 3) zur Beurteilung der krankheitsbedingten Schmerzen herangezogen. Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die  $\geq 4$  Wochen auseinanderliegen.

Die durchschnittliche Schmerzintensität wird mit den BPI-SF Items 3, 4, 5 und 6 erfasst. Die Fragen beziehen sich auf den stärksten Schmerz (Item 3), den geringsten Schmerz (Item 4) und den durchschnittlichen Schmerz (Item 5), sowie den momentanen Schmerz (Item 6).

Die Schmerzbeeinträchtigung wird mit den BPI-SF Items 9A-9G erfasst. 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).

Beim BPI-SF handelt es sich um einen reliablen und validen Patientenfragebogen [14], der indikationsübergreifend – darunter auch im Prostatakarzinom - zum Einsatz kommt [15] und vom G-BA im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung (2017-B-008) zur Erfassung von Schmerzen als prinzipiell geeignet angesehen wurde.



### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse der einzelnen Items und Skalen (stärkster Schmerz, durchschnittliche Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung) werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen das Erreichen von „minimal important differences“ (MIDs) das Ereignis definieren. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wird eine stratifizierte Analyse durchgeführt, um einen potenziellen Einfluss analgetischer Medikation auf den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF zu untersuchen. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Methodik befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.4.

Für das Merkmal des stärksten Schmerzes (BPI-SF Item 3) wird indikationsübergreifend eine Veränderung um 30% als klinisch relevant angesehen [16]. Im SAP zur Studie LATITUDE ist zusätzlich zu dieser die MID von 2 Punkten vorgesehen. Diese ist für die Indikation Brustkrebs, ebenfalls ein Tumor mit bevorzugter knöcherner Fernmetastasierung, validiert [17].

Für die Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF Item 9A-9G) werden von Wong et al. MIDs im Bereich von 1-4 vorgeschlagen. Diese basieren auf einer Studie zu Schmerzen, die durch Metastasen am Knochen hervorgerufen werden [18]. Da es sich beim Indikationsgebiet von Abirateron auch um metastasierte Patienten handelt, werden die von Wong et al. vorgeschlagene MID-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.

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 mittlere Differenzen (SMD) in Form von Hedges'g dargestellt.

### ***Fatigue gemäß BFI***

#### *Patientenrelevanz*

Eine häufig auftretende Begleiterscheinung des Prostatakarzinoms und dessen Behandlung ist ein Erschöpfungszustand (Fatigue), der für die betroffenen Patienten sehr belastend sein kann [19]. 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.

#### *Operationalisierung/ Validität*

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 bewertet, wobei höhere Werte mit höherer Fatigue-Intensität oder höherer Beeinträchtigung durch Fatigue verbunden sind. Der BFI besteht aus drei Fragenkomplexen; Frage 3 zur stärksten Fatigue, Frage 1-3 betreffen die Fatigue-Intensität, Frage 4a-4f die Fatigue-Interferenz [20].

**Stärkste Fatigue:** 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-Intensität:** hier werden die momentane, die übliche und die stärkste Fatigue innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer Intensitäts-Skala von 0 (keine Fatigue) bis 10 (schlimmste vorstellbare Fatigue) bewertet.

**Fatigue-Interferenz:** 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).

#### *Darstellung/ Methodik*

Für die Bewertung der klinisch relevanten Verbesserung und Verschlechterung der Fatigue werden für die stärkste Fatigue (Frage 3) und Fatigue-Intensität (Frage 1-3), sowie die Fatigue-Interferenz (Frage 4a-4f) Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Dabei werden folgende MIDs verwendet: 1, 2 und 3 für stärkste Fatigue (Frage 3) und Fatigue-Intensität (Frage 1-3), bzw. 1, 1,5 und 2 für die Fatigue-Interferenz (Frage 4a-4f). Eine detailliertere Darstellung der verwendeten Methodik befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.4.

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 mittlere Differenzen (SMD) in Form von Hedges'g dargestellt.

#### Schwellenwert der stärksten Fatigue-Intensität

Die Definition einer MID von 2 Punkten für die Verbesserung und Verschlechterung der stärksten Fatigue-Intensität basiert auf den Verteilungseigenschaften der Werte zu Studienbeginn der Studien COU-AA-301 [21] und LATITUDE.

Osova et al. [22] und Norman et al. [23] überprüfen in systematischen Übersichtsarbeiten in verschiedenen Indikationen ankerbasiert hergeleitete MIDs auf ihre Verteilungseigenschaften und kommen zu dem Schluss, dass eine Effektstärke von 0,2 bis 0,5 einer minimalen klinisch relevanten Schwelle entspricht. Die Standardabweichung des Items „schlimmste vorstellbare Fatigue“ zu Studienbeginn in der COU-AA-301-Studie beträgt 2,6 Punkte. Eine halbe

Standardabweichung dieses Wertes (1,3) entspricht einer Effektstärke von 0,5 und kann damit als MID angenommen werden. Da jedoch auf der 11 Punkte Skala des BFI keine Veränderung von 1,3 Punkten umsetzbar ist, wird konservativ eine Punktwertänderung von 2 Punkten als maßgebliche Veränderung angenommen.

In der Studie LATITUDE wurde ebenfalls eine Standardabweichung von durchschnittlich 2,54 beobachtet, was einer halben Standardabweichung von 1,27 entspricht. Folglich wird auch bei der Studie LATITUDE in der Auswertung der Fatigue-Intensität (Frage 3 des BFI) eine minimale Änderung von 2 Punkten als eine maßgebliche Veränderung angesehen.

#### Schwellenwert der Fatigue-Interferenz

Für die Fatigue Interferenz wird eine MID von 1,5 definiert. Bei einer Standardabweichung von 1,965 entspricht dies einer Effektstärke von 0,76 und stellt damit basierend auf Osoba et al. [22] und Norman et al. [23] eine konservative Schwelle dar.

#### ***Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (Visuelle Analogskala)***

##### *Patientenrelevanz*

Der Gesundheitszustand der Patienten ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Auswirkungen einer Intervention direkt widerspiegelt. Der in der vorliegenden Studie verwendete EQ-5D-5L bildet Aspekte der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes ab. Der Gesundheitsstatus wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens bzgl. der Morbidität herangezogen.

##### *Operationalisierung/ Validität*

Der EQ-5D-5L ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. 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.

Es liegen für den EQ-5D-5L in zahlreichen Indikationen und Bevölkerungsgruppen (nach Geschlecht, Alter und Nationalität) Normwerte vor, die eine objektive Interpretation der Ergebnisse gewährleisten [24, 25].

Der EQ-5D-5L wird als weitverbreitetes, valides, generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität anerkannt [26]. Somit ist der EQ-5D-5L ein verlässliches Messinstrument. Die VAS des EQ-5D-5L ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen [25].

*Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen das Erreichen definierter MIDs das Ereignis definieren. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Methodik befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.4.

Eine klinisch relevante Differenz des Werts der EQ-5D-3L (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-Quintile als Anker dienten [27]. Während die MID bei der Validierung mit Hilfe des ECOG Performance Status bei 8 bis 12 Punkten lag, resultierte aus der Verwendung von FACT-G-Quintilen 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 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 Schwellenwerte bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen akzeptiert [28, 29] und wird deswegen für die Analyse der Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung verwendet.

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 mittlere Differenzen (SMD) in Form von Hedges'g dargestellt.

## STAMPEDE:

In der Studie STAMPEDE wurden folgende Endpunkte erhoben und ausgewertet:

### ***Überleben ohne Therapieversagen (Failure Free Survival; FFS)***

#### *Patientenrelevanz*

Das Überleben ohne Therapieversagen stellt einen kombinierten Endpunkt aus den Einzelpunkten „Tod durch das Prostatakarzinom“ und „Progression“ dar. Das Ereignis „Tod“ ist als solches per Definition patientenrelevant (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA). Das Ereignis „Progression“ setzt sich aus biochemischen (PSA), klinischen (neuer, krebserkrankter Symptome) und radiologischen (Bildgebung) Kriterien zusammen. Im Unterschied zur radiographischen Progression in der Studie LATITUDE beinhaltet das Überleben ohne Therapieversagen somit auch klinische und biochemische Faktoren.

Ein Therapieversagen geht oftmals einher mit dem Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie mit der Notwendigkeit nachfolgender Therapien. Beides ist für den Patienten mitunter sehr belastend, wodurch das Überleben ohne Therapieversagen ein patientenrelevantes Therapieziel darstellt. Zudem ist das Überleben ohne Therapieversagen ein wichtiger Entscheidungsparameter für den Therapieverlauf, da jeder Progress von einer psychischen Belastung für den Patienten begleitet wird. Eine Verlängerung der Tumorkontrolle ohne zusätzliche Unverträglichkeiten der angewandten Medikation führt zu einer Verbesserung der Erkrankungssymptome, die mit einem positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten einhergehen. Dies wird durch Studien belegt, in denen der Status des progressionsfreien Überlebens mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Gesundheitszustand korreliert [8].

Zusammenfassend wird in der Studie STAMPEDE das Überleben ohne Therapieversagen aufgrund seines bedeutsamen Einflusses auf das Gesamtüberleben als Endpunkt mit Patientenrelevanz dargestellt.

#### *Operationalisierung/ Validität*

Das Überleben ohne Therapieversagen ist ein kombinierter Endpunkt aus klinischen, biochemischen oder radiographischen Ereignissen. Operationalisiert wird der Endpunkt als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Biochemisches Versagen (Patienten mit steigendem PSA-Wert), lokale Progression, skelettbezogene Ereignisse (anhand derer eine bestätigte Krankheitsprogression vorliegt), Lymphknoten-Progression, Progression von Fernmetastasen oder Tod durch das Prostatakarzinom. Patienten, die keines dieser Ereignisse aufweisen, werden zum letzten Zeitpunkt, an dem kein Ereignis

auftrat, zensiert. Wenn ein verdächtiges Ereignis für eine lokale Progression, Lymphknoten-Progression, Fernmetastasen-Progression eintritt, wird dieses als FFS-Ereignis herangezogen.

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunktes Überleben ohne Therapieversagen (FFS) werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

## ***Progressionsfreies Überleben (PFS)***

### *Patientenrelevanz*

In der Studie STAMPEDE wird das progressionsfreie Überleben (PFS) als sekundärer Endpunkt erhoben [30]. Das PFS stellt einen kombinierten Endpunkt aus den Einzelpunkten „Tod durch das Prostatakarzinom“ und „Progression“ (ohne PSA Progress im Unterschied zu FFS) dar. Das Ereignis „Tod“ ist als solches per Definition patientenrelevant (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA). Eine „Progression“ geht einher mit dem Eintreten krankheitsspezifischer Symptome, sowie mit der Notwendigkeit nachfolgender Therapien. Beides ist für den Patienten mitunter sehr belastend, wodurch das PFS ein patientenrelevantes Therapieziel darstellt. Zudem gilt das PFS als ein wichtiger Entscheidungsparameter für den Therapieverlauf, da jeder Progress von einer psychischen Belastung für den Patienten begleitet wird. Eine Verlängerung der Tumorkontrolle ohne zusätzliche Unverträglichkeiten der angewandten Medikation führt zu einer Verbesserung der Erkrankungssymptome, die mit einem positiven Einfluss auf das physische und psychische Wohlbefinden der Patienten einhergehen. Dies wird durch Studien belegt, in denen der Status des PFS mit einer höheren Lebensqualität und einem verbesserten Gesundheitszustand korreliert [8].

Innerhalb klinischer Studien dokumentiert das PFS den direkten Effekt einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik und ist als wertvoller Endpunkt für klinische Studien mit krankheitsmodifizierend wirkenden Substanzen anerkannt [9, 10]. Im Gegensatz zum Gesamtüberleben wird das PFS nicht durch spätere Störfaktoren wie *Cross-over* und/ oder anschließende Therapien beeinflusst [11]. Wenn PFS als primärer Endpunkt festgelegt wird, soll gemäß CHMP-Guidelines das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben werden oder umgekehrt [12]. Wenn es sich um einen erheblichen Effekt für das PFS handelt oder ein langes Überleben und/ oder ein klar verbessertes Sicherheitsprofil vorliegen, dann sind definierte Schätzungen für das Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Zulassung nicht erforderlich [11, 12].

Zusammenfassend wird in der Studie STAMPEDE das PFS aufgrund seines bedeutsamen Einflusses auf das Gesamtüberleben, den Gesamtzustand und die Lebensqualität als Endpunkt mit Patientenrelevanz dargestellt. Somit ist eine Verzögerung der Progression in der klinischen Versorgungsroutine unmittelbar patientenrelevant.

### *Operationalisierung/ Validität*

Definiert ist der Endpunkt progressionsfreies Überleben in der Studie STAMPEDE als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines radiographisch oder klinisch nachweisbaren Fortschreitens der Krankheit oder dem Versterben des Patienten aufgrund des Prostatakarzinoms. Progression wird mittels bildgebender Verfahren (Röntgen, MRT oder CT) oder anhand klinischer Hinweise (neue krebsbedingte Symptome) nachgewiesen. Es umfasst sowohl Ereignisse einer lokalen Progression, skelettbezogene Ereignisse, Lymphknotenprogression, Fernmetastasen als auch Tod aufgrund des Prostatakarzinoms. Patienten ohne Ereignis (Progression oder Tod) werden zum letzten Zeitpunkt, an dem kein Progress dokumentiert war, zensiert.

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts und seiner Einzelkomponenten (Progression und Tod des Patienten) werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Skelettbezogene Ereignisse***

#### *Patientenrelevanz*

In 70-90% der Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom treten Knochenmetastasen auf [4], welche zu skelettbezogenen Ereignissen führen können. In der Studie STAMPEDE sind skelettbezogene Ereignisse als pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, die Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen definiert. Durch die im metastasierten Stadium obligate antihormonelle Behandlung (ADT) tritt eine erhöhte Demineralisierung des Skelettsystems auf, welche skelettbezogene Komplikationen fördern kann. Die Ereignisse betreffen den Patienten spürbar und beeinträchtigen dessen Lebensqualität massiv. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der skelettbezogenen Ereignisse bedeutet eine Verringerung der Morbidität, woraus sich eine direkte Patientenrelevanz ergibt.

### *Operationalisierung/ Validität*

Daten zum Endpunkt skelettbezogene Ereignisse werden in der Studie STAMPEDE als Zeitraum von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der definierten Einzelpunkte erfasst. Diese sind folgende: Pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, Erfordernis einer Radiotherapie des Knochens (z.B. aufgrund von Schmerzen oder einer drohenden Fraktur), Erfordernis eines chirurgischen Eingriffs (z.B. zur Prävention oder Behandlung einer Fraktur). Ab Protokoll Version 15.0 werden potenzielle skelettbezogene Ereignisse systematisch bei jeder Visite abgefragt.

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **4.2.5.2.2.3 Lebensqualität**

### LATITUDE:

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P***

##### *Patientenrelevanz*

Zur Beurteilung der Lebensqualität wird in der Studie LATITUDE der FACT-P Fragebogen eingesetzt. Er dient weltweit zur Evaluation der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer PCa-Therapie unterziehen [31]. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P ist ein patientenberichteter Endpunkt. Bewertet wird, wie sich der Patient fühlt und wie er seine Funktionen/ Aktivitäten des täglichen Lebens wahrnehmen kann. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per Definition als patientenrelevant (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA).

##### *Operationalisierung/ Validität*

Der FACT-P Fragebogen setzt sich aus 5 Subskalen zusammen: 4 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). In der Studie LATITUDE wird der FACT-P Fragebogen sowohl als Ganzes ausgewertet (FACT-P Total) als auch unterteilt in acht einzelne Kategorien. Diese umfassen die einzelnen Subklassen des Fragebogens (PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS), der schmerzbedingten Subskala (PRS; bestehend aus drei Schmerzfragen aus PCS und eine Schmerzfrage aus PWB), dem Trial-Outcome-Index (TOI; bestehend aus PWB mit FWB und PCS) und dem FACT-G, der eine Indikations-übergreifende Form des FACT-P darstellt (FACT-P ohne PCS).

Der FACT-P Fragebogen ist mehrfach validiert und zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung [32-34]. Die best-evaluierte und derzeit bevorzugt eingesetzte Version ist Version 4, dessen Methodik im Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System beschrieben ist und in der Studie LATITUDE eingesetzt wird [35].



### *Darstellung/ Methodik*

Dargestellt werden die Kategorien jeweils als Zeit bis zur Verschlechterung bzw. bis zur Verbesserung. 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 (MID).

Die Ergebnisse der acht Einzelkomponenten werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen das Erreichen definierter MIDs das Ereignis bestimmen. Zudem werden die Ergebnisse in Verteilungskurven dargestellt, die die Responsekurven beider Therapiearme zeigen. So lässt sich beurteilen, in welchem Responsebereich die beiden Kurven separieren und somit signifikante Werte erwartet werden können [36, 37]. Eine detaillierte Darstellung und Methodik der Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2.4 gegeben.

Folgende MIDs werden dabei verwendet:

- Die MID für die Analyse des FACT-P Total von 10 Punkten entspricht der bereits in anderen Verfahren zum Prostatakarzinom [5] anerkannten MID und wurde in der Studie Cella et al. 2009 untersucht.
- Die MID für die Subklassen PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS (jeweils 3 Punkte) wurden ebenfalls in anderen Verfahren zum Prostatakarzinom [5] anerkannt und in der Studie Cella et al. 2003 untersucht.
- Die MIDs für die Prostata-spezifische Subskala PRS (2 Punkte und 3 Punkte) wurden in der Studie Cella et al. 2009 untersucht.
- Die MIDs des TOI-Indexes (5 bis 9 Punkte) wurden in der Studie Cella et al. 2009 untersucht. In Verfahren anderer onkologischer Indikationen [38] wurde eine MID-Range von 5-6 akzeptiert. Im vorliegenden Dossier werden deshalb die MIDs 5, 6 und 9 ausgewertet.
- Die zwei MIDs für die Kategorie FACT-G 5 bis 7 Punkte wurden in der Studie Cella et al., 2002 und die MID von 9 Punkten in der Studie Cella et al., 2003 untersucht. In Verfahren anderer onkologischer Indikationen [39] wurde eine MID-Range von 5-7 akzeptiert. Im vorliegenden Dossier werden deshalb die MIDs 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 mittlere Differenzen (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.

STAMPEDE:

Laut Protokoll der Studie STAMPEDE ist die Erhebung und Auswertung folgender Endpunkte vorgesehen: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-3L, EORTC QLQ PR25. Bislang liegen zu diesen Endpunkten keine publizierten Daten vor, so dass diese Endpunkte im Folgenden nicht beschrieben werden.

**4.2.5.2.4 Verträglichkeit**LATITUDE:***Verträglichkeit****Patientenrelevanz*

Durch unerwünschte Ereignisse (UE) wird die Verträglichkeit der Therapie widergespiegelt. Neben der Schwere und der Häufigkeit von UE sind auch die Behandelbarkeit und Reversibilität von UE patientenrelevant.

*Operationalisierung/ Validität*

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 18.0) 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).

Die Verträglichkeit der Therapie wird in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert. Behandlungsbedingte 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 unerwünschte Ereignisse auf Ebene der nach MedDRA codierten Preferred Terms (PT) dargestellt.

Sowohl bei unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (UESI) als auch bei UE von klinischer Bedeutung werden die Preferred Terms nach den modifizierten MedDRA Queries (SMQ) gruppiert, die bereits in vorangegangenen Abirateron-Studien verwendet wurden [21, 40].

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) sind auf Basis vorangegangener Zulassungsstudien von Abirateron präspezifiziert und werden tabellarisch dargestellt.

In der Studie LATITUDE wurden a priori Schwellenwerte bestimmt, ab denen definierte unerwünschte Ereignisse mit einer bestimmten Häufigkeit tabellarisch aufgeführt werden. Diese werden im vorliegenden Dossier ebenfalls angewendet:

- UE, die eine Häufigkeit von  $\geq 5\%$  aufweisen.
- UE Grad 3 oder 4, die eine Häufigkeit von  $\geq 1\%$  aufweisen
- Schwerwiegende UE (SUE), die bei mind. 2 Patienten auftreten

#### *Darstellung/ Methodik*

Analysen zu unerwünschten Ereignissen werden anhand der Sicherheitspopulation durchgeführt und präsentiert. Die Ergebnisse werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Weitere Effektschätzer (OR, RR und RD) werden lediglich ergänzend aufgeführt. Eine detaillierte Darstellung der verwendeten Methodik befindet sich im Abschnitt 4.2.5.2.4.

#### STAMPEDE:

##### ***Verträglichkeit***

###### *Patientenrelevanz*

Durch unerwünschte Ereignisse (UE) wird die Verträglichkeit (in der Studie STAMPEDE auch als Sicherheit, Toxizität und Durchführbarkeit bezeichnet) der Therapie widerspiegelt. Neben der Schwere und der Häufigkeit von UE sind auch die Behandelbarkeit und Reversibilität von UE patientenrelevant.

###### *Operationalisierung/ Validität*

Die Erfassung der UE erfolgt nach International Conference on Harmonisation's (ICH) Guideline for Good Clinical Practice (GCP). Die Klassifizierung der Schweregrade der UE erfolgt nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; Version 3.0; Update zur CTCAE Version 4.0 ab Protokoll Version 16 ab dem 05.09.2016) des National Cancer Institute (NCI). Alle Sicherheitsanalysen beziehen sich auf unerwünschte Ereignisse während der Behandlung und bis zu 30 Tage nach dem Ende.

#### *Darstellung/ Methodik*

Analysen zu unerwünschten Ereignissen werden anhand der Sicherheitspopulation durchgeführt und präsentiert. Zur Darstellung der unerwünschten Ereignisse sollen laut Protokoll absolute Werte angegeben werden sowie zeitadjustierte Analysen berechnet werden [30]. Bisher liegen keine Informationen zur Methodik und Ergebnissen der

zeitadjustierten Analysen vor. Für die relevante Subpopulation der fernmetastasierten Patienten liegen zudem bisher lediglich Ereignisraten zu einzelnen unerwünschten Ereignissen vor. Aus Transparenzgründen werden ergänzend die Gesamtraten der Gesamtpopulation dargestellt, jedoch kein Zusatznutzen bzw. -schaden daraus abgeleitet.

## 4.2.5.2.3 Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte im Dossier

Tabelle 4-5: Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie LATITUDE

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	Zeit bis zum Tod	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hazard Ratio (HR)</li> <li>- Überlebenszeit (Median, 25. Perzentil)</li> <li>- Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
	OS-Raten nach 1, 2 und 3 Jahren	Analysen anhand des KM-Schätzers
<b>Morbidität</b>		
<b>Skelettbezogene Ereignisse</b>	Zeit bis zum Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Klinische oder pathologische Frakturen</li> <li>- Rückenmarks-kompression</li> <li>- Palliative Bestrahlungen am Knochen</li> <li>- Chirurgische Eingriffen am Knochen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hazard Ratio (HR)</li> <li>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil)</li> <li>- Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>Symptomatische lokale Progression</b>	Zeit bis zum Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Blasenhalsostruktion</li> <li>- Harnröhrenobstruktion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hazard Ratio (HR)</li> <li>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil)</li> <li>- Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zum Ereignis: Progression</li> <li>- Tod</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hazard Ratio (HR)</li> <li>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil)</li> <li>- Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)</b>	Zeit bis zum Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronischer Opiatgebrauch</li> <li>- Erstmaliger Opiatgebrauch</li> <li>- Gesteigerter Opiatgebrauch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hazard Ratio (HR)</li> <li>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil)</li> <li>- Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>BPI-SF</b>		
Schmerzintensität (BPI 3-6) bei <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stärkstem Schmerz (BPI 3),</li> <li>- Geringstem Schmerz (BPI 4),</li> </ul>	Mittelwertdifferenz: Mixed models repeated measures (MMRM) <ul style="list-style-type: none"> <li>- über alle Zyklen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differenz der Mittelwertdifferenzen (CFB)</li> <li>- Hedges'g Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durchschnittlichem Schmerz (BPI 5),</li> <li>- Momentanem Schmerz (BPI 6)</li> <li>- Ø aus BPI 3-6</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pro Zyklus</li> </ul>	
	Zeit bis zur <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI 3-6)<sup>1</sup></li> <li>- Verbesserung der Schmerzintensität (BPI 3-6)<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hazard Ratio (HR)</li> <li>- Überlebenszeit (Median, 25. Perzentile)</li> <li>- Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>- Verteilungskurven</li> </ul> MID: 1, 2, 3 und 4 Punkte
Schmerzbeeinträchtigung (BPI 9a-9g) bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allgemeine Aktivität (9a)</li> <li>- Stimmung (9b)</li> <li>- Gehvermögen (9c)</li> <li>- Normale Arbeit/ Belastbarkeit (9d)</li> <li>- Beziehung zu anderen Menschen (9e)</li> <li>- Schlaf (9f)</li> <li>- Lebensfreude (9g)</li> <li>- Ø aus BPI 9a-9g</li> </ul>	Mittelwertdifferenz (MMRM) <ul style="list-style-type: none"> <li>- über alle Zyklen</li> <li>- pro Zyklus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differenz der mittleren CFB</li> <li>- Hedges'g (SMD)</li> </ul>
	Zeit bis zum Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung<sup>1</sup></li> <li>- Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hazard Ratio (HR)</li> <li>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentile)</li> <li>- Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>- Verteilungskurve</li> </ul> MID: 1, 2, 3, 4 Punkte
<b>BFI</b>		
Fatigue-Interferenz (BFI 4a-4f) bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allgemeine Aktivität (4a)</li> <li>- Stimmung (4b)</li> <li>- Gehvermögen (4c)</li> <li>- Normale Arbeit/ Belastbarkeit (4d)</li> <li>- Beziehung zu anderen Menschen (4e)</li> <li>- Lebensfreude (4f)</li> <li>- Ø aus BFI 4a-4f</li> </ul>	Mittelwertdifferenz (MMRM) <ul style="list-style-type: none"> <li>- über alle Zyklen</li> <li>- pro Zyklus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differenz der mittleren CFB</li> <li>- Hedges'g (SMD)</li> <li>-</li> </ul>
	Zeit bis zum Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung der Fatigue-Interferenz (BFI 4a-4f)<sup>1</sup></li> <li>- Verbesserung der Fatigue-Interferenz (BFI 4a-4f)<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hazard Ratio (HR)</li> <li>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil)</li> <li>- Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> MID: 1,5 Punkte
Fatigue-Intensität (BFI 1-3) bzgl. <ul style="list-style-type: none"> <li>- momentane Fatigue (BFI 1),</li> <li>- durchschnittliche (BFI 2),</li> <li>- stärkste (BFI 3)</li> </ul>	Mittelwertdifferenz (MMRM) <ul style="list-style-type: none"> <li>- über alle Zyklen</li> <li>- pro Zyklus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Differenz der mittleren CFB</li> <li>- Hedges'g (SMD)</li> </ul>
	Zeit bis zu Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI 3)<sup>1</sup></li> <li>- Verbesserung der stärksten Fatigue (BFI 3)<sup>1</sup></li> <li>-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hazard Ratio (HR)</li> <li>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil)</li> <li>- Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>

		MID: 2 Punkte
<b>EQ-5D-5L (VAS)</b> - während der Behandlungsphase - während der Follow-up Phase	Mittelwertdifferenz (MMRM) - über alle Zyklen - pro Zyklus	- Differenz der mittleren CFB - Hedges'g (SMD) -
	Zeit bis zum Ereignis - Verschlechterung des EQ-5D-5L (VAS) <sup>1</sup> - Verbesserung des EQ-5D-5L (VAS) <sup>1</sup>	- Hazard Ratio (HR) - Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil) - Kaplan-Meier-Kurve  MID: 7 und 10 Punkte
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>FACT-P</b>		
FACT-P Total	Mittelwertdifferenz (MMRM) - über alle Zyklen - pro Zyklus	- Differenz der mittleren CFB - Hedges'g (SMD) -
	Zeit bis zur - Verschlechterung des FACT-P <sup>1</sup> - Verbesserung des FACT-P <sup>1</sup>	- Hazard Ratio (HR) - Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil) - Kaplan-Meier-Kurve  MID: 6 und 10 Punkte
FACT-P Subklassen - Physisches Wohlbefinden (PWB) - Soziales/ Familiäres Wohlbefinden (SWFB) - Emotionales Wohlbefinden (EWB) - Funktionales Wohlbefinden (FWB) - Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)	- Mittelwertdifferenz (MMRM) - Mittelwertdifferenzen pro Zyklus	- Differenz der mittleren CFB - Hedges'g (SMD)
	Zeit bis zum Ereignis: - Verschlechterung des PWB <sup>1</sup> - Verbesserung des PWB <sup>1</sup> - Verschlechterung des SFWB <sup>1</sup> - Verbesserung des SFWB <sup>1</sup> - Verschlechterung des EWB <sup>1</sup> - Verbesserung des EWB <sup>1</sup> - Verschlechterung des FWB <sup>1</sup> - Verbesserung des FWB <sup>1</sup> - Verschlechterung PCS <sup>1</sup> - Verbesserung PCS <sup>1</sup>	- Hazard Ratio (HR) - Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil) - Kaplan-Meier-Kurve  MID: 3 Punkte

Schmerzbedingte Subskala (PRS)	Mittelwertdifferenz (MMRM) - über alle Zyklen - pro Zyklus	- Differenz der mittleren CFB - Hedges'g (SMD) -
	Zeit bis zum Ereignis: - Verschlechterung <sup>PRS</sup> <sup>1</sup> - Verbesserung PRS <sup>1</sup> -	- Hazard Ratio (HR) - Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil) - Kaplan-Meier-Kurve  MID: 2 Punkte und 3 Punkte
Trial-Outcome-Index (TOI)	Mittelwertdifferenz (MMRM) - über alle Zyklen - pro Zyklus	- Differenz der mittleren CFB - Hedges'g (SMD) -
	Zeit bis zum Ereignis: - Verschlechterung <sup>1</sup> - Verbesserung <sup>1</sup>	- Hazard Ratio (HR) - Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil) - Kaplan-Meier-Kurve  MID: 5, 6 und 9 Punkte
FACT-G	Mittelwertdifferenz (MMRM) - über alle Zyklen - pro Zyklus	- Differenz der mittleren CFB - Hedges'g (SMD) -
	Zeit bis zur - Verschlechterung <sup>1</sup> - Verbesserung <sup>1</sup>	- Hazard Ratio (HR) - Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil) - Kaplan-Meier-Kurve  MID: 5, 7 und 9 Punkte
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Unerwünschte Ereignisse (UE) - Gesamtrate UE - UE Grad 3-4 - schwerwiegende UE (SUE) - Therapieabbruch durch UE - Tod durch UE - Dosismodifikation oder -unterbrechung durch UE - Dosisreduktion oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo - Dosisreduktion von AA-P oder Placebo	Zeit bis zum ersten Ereignis	- Hazard Ratio (HR) - Odds Ratio (OR) - Relatives Risiko (RR) - Risikodifferenz (RD) - Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil) - Kaplan-Meier-Kurve



<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosisunterbrechung von AA-P oder Placebo</li> <li>- Dosisreduktion oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo</li> <li>- Hospitalisierung durch UE</li> </ul>		
<p>UE auf Ebene der systemischen Organklassen (SOC) und preferred terms (PT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE (<math>\geq 5\%</math>)</li> <li>- UE Grad 3-4 (<math>\geq 1\%</math>)</li> <li>- SUE (<math>\geq 2</math> Patienten)</li> </ul>	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>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil)</li> </ul>
<p>UE von speziellem Interesse (UESI)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Herzkrankheiten</li> <li>- Ereignisse durch Mineralkortikoidüberschuss <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypertonie</li> <li>- Flüssigkeitsansammlungen / Ödeme</li> <li>- Hypokaliämie</li> </ul> </li> <li>- Lebertoxizität</li> <li>- Grauer Star</li> <li>- Osteoporose (inkl. Osteoporose-bedingte Frakturen)</li> <li>- Rhabdomyolyse/ Myopathie</li> <li>- Allergische Alveolitis</li> <li>- Arzneimittelwechselwirkung (CYP2D6) und Effekte durch Nahrungsmittel</li> </ul>	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>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil)</li> </ul>
<p>UE von klinischer Bedeutung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anämie</li> <li>- Diarrhö</li> <li>- Sexuelle Dysfunktion</li> <li>- Thrombozytopenie</li> <li>- Dyspepsie</li> <li>- Harnwegsinfekt</li> <li>- Hämaturie</li> </ul>		<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>- Zeit bis zum Ereignis (Median, 25. Perzentil)</li> </ul>
<p><sup>1</sup> Gegenüber dem erhobenen Baseline Wert</p> <p>Abkürzungen: BFI = Brief Fatigue Inventory; BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form; CFB = Change from baseline; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; MID = minimal important difference; MMRM = Mixed effect Model Repeat Measurement; OR = Odds Ratio; OS = overall survival; PRS = Pain related subscale; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; VAS = Visuelle Analogskala</p>		

Tabelle 4-6: Darstellung der patientenrelevanten Endpunkte der Studie STAMPEDE

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	Zeit bis zum Tod	- Hazard Ratio (HR) - Kaplan-Meier-Kurve
<b>Morbidität</b>		
<b>Überleben ohne Therapieversagen (FFS)</b>	Zeit bis zum Ereignis - Zeit bis zum biochemischen Versagen (steigender PSA-Wert) - Zeit bis zur lokalen Progression - Zeit bis zu skelettbezogenen Ereignissen - Zeit bis zur Lymphknoten-Progression - Zeit bis zu (neuen) Fernmetastasen - Zeit bis zum Tod aufgrund des Prostatakarzinoms	- Hazard Ratio (HR) - Kaplan-Meier-Kurve
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>	Zeit bis zum Ereignis - Zeit bis zur lokalen Progression - Zeit bis zu skelettbezogenen Ereignissen - Zeit bis zur Lymphknoten-Progression - Zeit bis zu (neue oder progredienten) Fernmetastasen - Zeit bis zum Tod durch das Prostatakarzinom	- Hazard Ratio (HR)
<b>Skelettbezogene Ereignisse</b>	- Zeit bis zum ersten Ereignis	- Hazard Ratio (HR) - Kaplan-Meier-Kurve
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC-QLQ-C30</b>	Nicht berichtet	Nicht berichtet
<b>EORTC-QLQ-PR25</b>	Nicht berichtet	Nicht berichtet

<b>EQ-5D-3L</b>	Nicht berichtet	Nicht berichtet
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse (Sicherheit/ Toxizität)*</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche unerwünschten Ereignisse (UE) (Gesamtpopulation)</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse CTC-Grad 3-5 (Gesamtpopulation)</li> <li>- Unerwünschter Ereignisse CTC-Grad 5 (Gesamtpopulation)</li> <li>- Einzelne unerwünschte Ereignisse CTC-Grad 3-5 (Gesamtpopulation)</li> <li>- Einzelne Unerwünschte Ereignissen (Subpopulation metastasierte Patienten)</li> </ul>	Absolute und relative Anteile	- Prozentuale Angabe pro Arm
<p>Abkürzungen: C30 = Core 30, EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer, FFS = Failure Free Survival, HR = Hazard Ratio, OS = Overall Survival, PR25 = Prostate Cancer 25, QLQ= Quality of Life Questionnaire</p> <p>*In der Studie STAMPEDE wurde mit dem Amendment I (29. März 2016) von CTCAE Version 3.0 auf CTCAE Version 4.0 gewechselt.</p>		

#### 4.2.5.2.4 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

##### LATITUDE:

Die Analysen werden auf Basis der ITT Population bzw. für die Verträglichkeit auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. In allen patientenrelevanten Endpunkten werden Ereigniszeitanalysen („Zeit bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses“) durchgeführt. In den Analysen zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses werden Log-Rank Tests bzw. Wald-Tests durchgeführt. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten erfassten Zeitpunkt zensiert. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards ermittelt. Der Behandlungseffekt wird anhand des HR abgeschätzt. Dabei werden für die Endpunkte zum OS, rPFS, symptomatische Progression, BPI, BFI, FACT-P und EQ-5D-5L ein stratifiziertes Modell nach den Randomisierungs-Strata angewandt. Hingegen wird für die Endpunkte zum Opiatgebrauch und zu unerwünschten Ereignissen ein nicht stratifiziertes Modell angewandt. Sofern die mediane Zeit bis zum

Ereignis nicht eingetreten ist, wird das 25. Perzentil berichtet. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in den jeweiligen Behandlungsgruppen ist eine Verwendung von zeitadjustierten Analysen angezeigt. Durchschnittlich wurden Patienten im Placebo-ADT Arm 6 Monate kürzer behandelt (vgl. Tabelle 4-12). Eine adäquate Berücksichtigung der Unterschiede bei den Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen Interventions- und Kontrollarm durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen ist somit indiziert [41]. Zudem waren die Ereigniszeitanalysen der Effektivitätspunkte a priori definiert. Weitere Effektschätzer (OR, RR und RD) für die Effektivitätspunkte werden in Anhang 4-H zur Verfügung gestellt. Bei den unerwünschten Ereignissen werden weitere Effektschätzer (OR, RR und RD) in Abschnitt 4.3.1.3 ergänzend aufgeführt, da hierfür keine Analyse a priori definiert war.

In allen patientenrelevanten Endpunkten werden zudem 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.

Für die Analyse der kontinuierlichen Endpunkte wird zudem 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 mittlere Differenzen (SMD) in Form von Hedges' g dargestellt.

Zugehörige Sensitivitätsanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4. Die durchgeführten Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

#### STAMPEDE:

Die Analysen werden auf Basis der ITT Population bzw. für die Verträglichkeit auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Stratifikationsfaktoren sind das Randomisierungszentrum, Vorliegen oder Fehlen von Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung, Lymphknotenbefall (negativ vs. grenzwertig vs. positiv), das Alter (<70 versus  $\geq 70$  Jahre), geplante Radiotherapie (ja versus nein) WHO Performance Status (0 versus 1 oder 2), Art der AD, Einnahme von Aspirin (regulär, langfristig) oder NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) (ja versus nein).

Der standardisierte, unadjustierte Log-Rank Test wird für Analysen des Überlebens ohne Therapieversagen und des Gesamtüberlebens angewendet. 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. Als Stratifikationsvariablen fließen alle Faktoren bis auf das randomisierende Studienzentrum und die Art der ADT in das Modell ein.

#### 4.2.5.2.5 Analysierte Patientengruppen

##### LATITUDE:

Die Studie LATITUDE ist eine multizentrische, multinationale Studie, die in 236 Zentren in 36 Ländern in Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Kanada und Lateinamerika durchgeführt wird. Die Randomisierung erfolgte je Land; es wurden 1209 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle randomisierten Patienten (n=1209) erhalten mindestens eine Behandlung (Interventions- oder Kontrollarm). Während eines unabhängigen Monitorings zur Qualitätssicherung wurden in einem Studienzentrum nicht Good Clinical Practice (GCP)-konforme Bedingungen festgestellt, woraufhin dieses Zentrum von der Studie ausgeschlossen wurde. Die Studienteilnehmer aus diesem Zentrum erhalten weiterhin die Studienmedikation, gehen aber nicht in die Analyse der Wirksamkeit und der Patientencharakteristika ein. Die im ausgeschlossenen Zentrum behandelten Patienten (n=8 AA-P-ADT Gruppe; n=2 Placebo-ADT Gruppe) werden jedoch in einer gesonderten Sicherheitsanalyse zu unerwünschten Ereignissen berücksichtigt, welche vergleichbare Ergebnisse zur primären Analyse der Verträglichkeit liefert und im Studienbericht dargestellt ist.

Für die Analysen der Studie LATITUDE sind folgende Patientengruppen definiert:

- Die ITT-Population (n=1199) beinhaltet alle randomisierten Patienten (n=1209) exklusiv der Patienten des ausgeschlossenen Studienzentrums (n=10). Die Patienten werden nach der geplanten Behandlung (Interventions- oder Kontrollarm) ausgewertet, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die ITT-Population wird herangezogen für die Analyse der Wirksamkeit, sowie aller Analysen zu Patientencharakteristika.
- Die Sicherheitspopulation (n=1199) beinhaltet alle randomisierten Patienten (n=1209) exklusiv der Patienten des ausgeschlossenen Studienzentrums (n=10), die mindestens einmal eine Prüfmedikation (Interventions- oder Kontrollarm) erhalten haben. Diese Gruppe wird für die Analyse der Verträglichkeit herangezogen.
- Die Sicherheits-Sensitivitätspopulation (n=1209) beinhaltet alle randomisierten Patienten (n=1209) inklusiv der Patienten des ausgeschlossenen Studienzentrums (n=10), die mindestens einmal eine Prüfmedikation (Interventions- oder Kontrollarm) erhalten haben. Diese Gruppe wird für die Sicherheits-Sensitivitätsanalyse herangezogen.

Zur transparenten Darstellung des Patientenflusses und der analysierten Patientenpopulationen wird auf das Flow Chart (Abbildung 93) verwiesen.

STAMPEDE:

Die Studie STAMPEDE ist eine multizentrische, mehrstufige, mehrarmige, randomisierte, kontrollierte klinische open-label Phase II-III Plattformstudie. Sie wurde in 116 Zentren in UK (111 Zentren) und der Schweiz (5 Zentren) durchgeführt. Im Zeitraum von November 2011 bis Januar 2014 wurden 2751 Patienten für die Plattform der Studie STAMPEDE randomisiert. Hiervon wurden 1917 Patienten in den Vergleich von Studienarm G (Abirateron + P + ADT) gegen Arm A (Behandlungsstandard) eingeschlossen. 834 Patienten wurden in diesem Zeitraum in andere Arme randomisiert. Das initiale Randomisierungsverhältnis zwischen den zu Beginn offenen Studienarmen war 2:1:1:0:1:0:2 und entspricht einem 1:1 Verhältnis Abirateron:Kontrolle. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Behandlung (Interventions- oder Kontrollarm).

Für die Analysen der Studie STAMPEDE sind folgende Patientengruppen definiert:

Die ITT-Population (n=1917) beinhaltet alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der geplanten Behandlung (Interventions- oder Kontrollarm) ausgewertet, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Die ITT-Population wird herangezogen für die Analyse der Wirksamkeit sowie der Darstellung der Patientencharakteristika.

Die Sicherheitspopulation (n=1917) beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens einmal eine Prüfmedikation (Interventions- oder Kontrollarm) 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 (Abbildung 94) verwiesen.

### 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>7</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 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>8</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>9</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 4.2.5.5) 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.*

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

<sup>8</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>9</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.



Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Abirateron werden Meta-Analysen der Studien LATITUDE und STAMPEDE (Subpopulation der fernmetastasierten Patienten) durchgeführt.

Die Meta-Analysen werden auf Basis des Modells mit festen Effekten berechnet. Die Effektschätzer werden mit der inversen Varianz der (beiden) Studien gewichtet [2]. In jeder Meta-Analyse wird untersucht, ob die Effektschätzer der Studien LATITUDE und STAMPEDE (statistisch) homogen sind. Liegt ein Beleg ( $p$ -Wert des Heterogenitätstests  $<0,05$ ) für (statistisch) heterogene Effekte in den Studien LATITUDE und STAMPEDE vor, so werden die Effekte nicht zusammengefasst und die Zusatznutzenherleitung findet auf Basis der Einzelstudienresultate statt [2]. Sofern es sich um homogene Effekte handelt, wird der gepoolte Effektschätzer zur Herleitung des Zusatznutzens verwendet

Die Quantifizierung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt anhand des  $I^2$ -Maßes und des  $p$ -Werts des Cochraner  $Q$ -Tests. Ein  $I^2$  von 0-40% wird dabei als (wahrscheinlich) unbedeutend, 30-60% als mittelmäßig, 50 bis 90% als substantiell und 75-100% als erheblich heterogen interpretiert [2].

Die Heterogenität der Studien LATITUDE und STAMPEDE wird unter Verwendung von Forest Plots visualisiert, wobei die Ergebnisse der Effektschätzer der einzelnen Studien mit den entsprechenden Konfidenzintervallen und der auf Basis des Modells mit festen und zufälligen (siehe folgenden Abschnitt zu Sensitivitätsanalyse) Effekten berechnete Gesamteffekt dargestellt werden.

#### Sensitivitätsanalyse

Neben dem hier formulierten Vorgehen wird eine Sensitivitätsanalyse der Meta-Analyse mit zufälligen Effekten (Random Effects Model, REM) mittels der DerSimonian-Laird-Methode berechnet.

#### Publizierte Meta-Analyse von Rydzewska et al. (2017)

Die Daten aus der Studie LATITUDE und die der Subpopulation der fernmetastasierten Patienten aus der Studie STAMPEDE werden von Rydzewska et al. [42] in einer Meta-Analyse 2017 zusammengefasst. Die Autoren analysieren die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) und führen Sensitivitätsanalysen durch, die den Einfluss unerwünschter Ereignisse, Alter und Krankheitsstadium auf das Gesamtüberleben untersuchen.

Rydzewska et al. berechnen ihre Meta-Analyse auf Basis eines Modells fester Effekte (Fixed Effects Model, FEM). Insofern ist die Methodik deckungsgleich zu dem hier vorgestellten Vorgehen. Allerdings beschreiben die Autoren in der Publikation die verwendete Gewichtungsmethode nicht. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse und Forest-Plots unabhängig von dieser Publikation neu berechnet [42]. Die Ergebnisse aus Rydzewska et al. sind konsistent mit den im Dossier berechneten Meta-Analysen. Rydzewska et al. haben den Endpunkt zu skelettbezogenen Ereignissen nicht meta-analysiert. Diese Analyse findet sich ausschließlich in diesem Modul.

### Software

Alle Meta-Analysen, die Generierung der Forest Plots und die Berechnung der statistischen Homogenität der Effektschätzer wurde auf Basis der statistischen Analysesoftware R (<http://www.R-project.org>), Version 3.4.2 und dem Paket *meta* in Version 2.1.6 vorgenommen.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Analysen 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.*

### LATITUDE:

In der dargestellten Studie LATITUDE wurden für den co-primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) sowie für den schweren Schmerz (operationalisiert durch den Opiatgebrauch) verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)**

In der primären Analyse des Studienberichts wird ein stratifiziertes Cox-Modell verwendet. Die primäre Analyse wird mittels stratifiziertem Log-Rank Test durchgeführt; stratifiziert wird nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).

#### ***Multivariates Modell***

Um den Behandlungseffekt unter präspezifizierten potenziellen prognostischen Faktoren zu bestimmen, werden folgende Baselinecharakteristika als zusätzliche Kovariate berücksichtigt: Alter, LDH, PSA, Gleason-Score, ECOG Performance Status, messbare viszerale Metastasen und Knochenmetastasen.

#### ***Inverse Probability Censoring Weight (IPCW)***

In einer Sensitivitätsanalyse wird mittels Inverse Probability Censoring Weight (IPCW) Log-Rank Tests die zwischen den Behandlungsgruppen potenziell unterschiedliche Häufigkeit des Wechsels zu anderen lebensverlängernden Therapien angeglichen.

***Zensierung von Patienten mit lebensverlängernder Medikation***

In einer weiteren Sensitivitätsanalyse werden die Patienten zum Zeitpunkt der Initiierung von lebensverlängernden Therapien zensiert.

***Zensierung von Patienten mit nachfolgenden Prostatakarzinom-Therapien***

Mit Hilfe einer zeitabhängigen Cox-Regression wird der Behandlungseffekt vor dem Wechsel auf nachfolgende Prostatakarzinom-Therapien ermittelt.

**Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse**

Knochen-beeinflussende Medikation soll die Knochenstruktur stärken und Instabilitäten des Knochens senken. In der Studie LATITUDE sind hierzu Bisphosphonate und Denosumab als Begleitmedikation erlaubt. Um einen möglichen verzerrenden Einfluss der Einnahme Knochen-beeinflussender Begleitmedikation auf die Schätzung des Behandlungseffektes von Abirateron abzuschätzen, wurden zusätzliche stratifizierte Analysen durchgeführt

**Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)**

Der sekundäre Endpunkt Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch) wird in der Studie LATITUDE definiert als Zeit bis zum ersten Opiatgebrauch oder bis zu einer Erhöhung der Dosis oder Frequenz für  $\geq 3$  Wochen oral oder  $\geq 7$  Tage parenteral. Um den Einfluss eines bereits vorhandenen Opiatgebrauchs ausschließen zu können, werden in einer Sensitivitätsanalyse alle Patienten ausgeschlossen, die schon vor Studienbeginn Opiate erhielten. In einer weiteren Analyse werden nur die Patienten berücksichtigt, die während der Studie den Opiatgebrauch intensivierten.

**Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF**

Um einen möglichen verzerrenden Einfluss der Einnahme Analgetischer Begleitmedikation auf die Schätzung des Behandlungseffektes von Abirateron abzuschätzen, wurden zusätzliche stratifizierte Analysen durchgeführt

Tabelle 4-7: Übersicht der Sensitivitätsanalysen

Szenario	Primäre Analyse	Sensitivitätsanalyse
<b>Studie LATITUDE</b>		
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>		
Potenzielle prognostische Faktoren könnten Einfluss auf den Behandlungseffekt haben	Verwendung eines stratifizierten Cox-Modells; Log-Rank Test	Multivariate Analyse unter Einbeziehung zusätzlicher prognostischer Faktoren
Studienteilnehmer erhielten bei Bedarf weitere lebensverlängernde Behandlungen	keine Zensierung bei Wechsel auf andere lebensverlängernde Medikationen	1. IPCW-Analyse 2. Zensierung beim Wechsel auf andere lebensverlängernde Medikationen
Patienten erhielten nach Absetzen der Studienmedikation nachfolgende Prostatakarzinom-Therapien	Stratifiziertes Cox-Modell ohne Berücksichtigung der nachfolgenden Therapie	Zensierung von Patienten mit nachfolgender Prostatakarzinom-Therapien (mittels zeitabhängiger Cox-Regression)
<b>Skelettbezogene Ereignisse</b>		
Begeleitmedikation könnte Einfluss auf den Behandlungseffekt haben	Verwendung eines stratifizierten Cox-Modells; Log-Rank Test	Stratifizierte Analyse Knochenbeeinflussender Medikation (ja/ nein)
<b>Schwerer Schmerz (Opiatgebrauch)</b>		
Analyse der Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch	Berücksichtigung der Ereignisse 1. erster Opiatgebrauch 2. erhöhte Dosis oder Frequenz für $\geq 3$ Wochen oral oder $\geq 7$ Tage parenteral  Verwendung eines nicht stratifizierten Cox-Modells; Log-Rank Test	Zensierung der Ereignisse durch Erhöhung der Dosis oder Frequenz für $\geq 3$ Wochen oral oder $\geq 7$ Tage parenteral
<b>Schmerzen gemäß BPI-SF</b>		
Begeleitmedikation könnte Einfluss auf den Behandlungseffekt haben	Verwendung eines stratifizierten Cox-Modells	Stratifizierte Analyse Analgetische Medikation (ja/ nein)
IPCW = Inverse Probability Censoring Weight; ECOG = Eastern Co-operative Oncology Group		

**STAMPEDE:**

Im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie STAMPEDE sind verschiedene Sensitivitätsanalysen vorgesehen [30]. Bislang wurden jedoch keine entsprechenden Analysen publiziert.

### META-ANALYSE:

Für die drei Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und skelettbezogene Ereignisse wurden Meta-Analysen mit zufälligen Effekten (REM) nach der DerSimonian-Laird-Methode berechnet [2].

#### **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.*

LATITUDE:

Folgende Subgruppen wurden im Studienprotokoll präspezifiziert und werden für alle betrachteten Endpunkte analysiert:

- Alter (<65, ≥65, ≥75)
- ECOG Performance Status (0/1 versus 2)
- Gleason-Score (<8 versus ≥8)
- Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)
- Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)
- Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)
- Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)
- Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im statistischen Analysenplan (SAP) der Studie LATITUDE gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür wurden abhängig vom jeweiligen Endpunkt 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 [43]. Sofern in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ( $p \leq 0,05$ ), so wurden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet. Auf eine Subgruppenanalyse auf Basis von Zentrums- bzw. Ländereffekten wurde aufgrund teilweise geringer Patientenzahlen verzichtet.

STAMPEDE:

Folgende Subgruppen wurden in der Subpopulation der fernmetastasierten Patienten untersucht, sind allerdings nur für den Endpunkt *Gesamtüberleben* verfügbar

- Gleason-Score (<8 versus ≥8)
- WHO Performance Status (PS=0 versus PS= 1-2)

- Lymphknotenmetastasen (N0 versus NX versus N1)
- Alter (<70 versus  $\geq 70$ )
- Alter (<65 versus  $65 \leq 75$  versus >75)

#### 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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>10</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>11</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>12</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>13</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>14</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 [44-47]. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>15</sup>.

*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.*

<sup>10</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>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>13</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>14</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>15</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.



- *Genauere 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.*

Nicht zutreffend.

### 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 4.3.1.3.3 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 4.3.2.2)
- 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
LATITUDE	ja	ja	Laufend*	45 Monate*	<p><b>Prüfintervention</b></p> <p>Abirateron 1000 mg, Prednison 5 mg, Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) -Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration</p> <p><b>Vergleichsintervention</b></p> <p>Abirateron-Placebo, Prednison Placebo, Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) -Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration</p>
<p>* Die Studie wurde am 25.01.2013 initiiert. Die im Dossier präsentierten Daten beziehen sich auf einen Datenschnitt vom 31.10.2016., welcher zur ersten Interimsanalyse erfolgte. Es liegt ein Studienbericht vor, der sich auf diesen Datenschnitt bezieht. Patienten, die nicht aus der Studie ausgeschieden oder verstorben sind, befinden sich noch in Behandlung oder im Follow Up.</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in Tabelle 4-8 wurden am 17.10.2017 letztmalig aktualisiert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 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

#### 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  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.

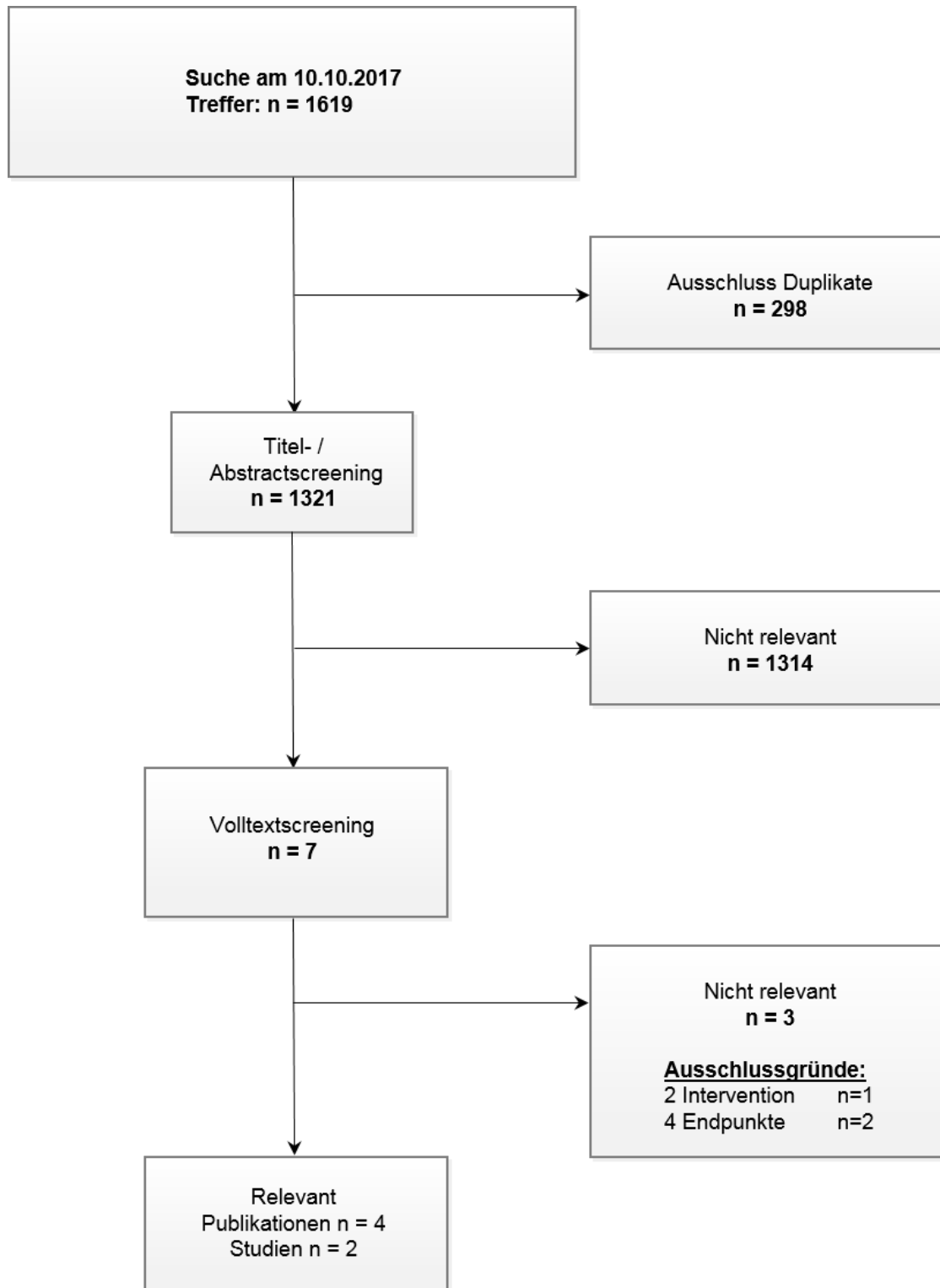


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche erfolgte am 10.10.2017. Die Suche in MEDLINE und EMBASE über Ovid sowie in der Cochrane Library ergab 1619 Treffer, davon waren 298 Duplikate. Die verbleibenden 1321 Treffer wurden anhand von Titel und Abstract gescreent. 1314 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. In die Sichtung der Volltexte wurden somit die verbleibenden 7 Publikationen aufgenommen. Hieraus resultierten 4 Publikationen zu den Studien LATITUDE [48, 49] und STAMPEDE [30, 50], die als relevant eingestuft wurden (Abbildung 1).

#### 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 4-8) 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 □ 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)
LATITUDE	clinicaltrials.gov [51], EU clinical trial register [52], WHO ICTRP [53], PharmNet-Bund [54],	ja	ja	laufend
STAMPEDE	clinicaltrials.gov [55], WHO ICTRP [56]	nein	ja	laufend

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.*

Die Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern wurde am 10.10.2017 durchgeführt. Die Studie LATITUDE ist zum Zeitpunkt des Zugriffs eine laufende Studie, die keine Teilnehmer rekrutiert. Die Studie STAMPEDE ist zum Zeitpunkt des Zugriffs eine laufende Studie, die Teilnehmer rekrutiert, wobei der relevante Abirateron Arm G nicht mehr rekrutiert.

**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])	Register-eintrag <sup>c</sup> (ja/ nein [Zitat])	Publikation (ja/ nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
LATITUDE	ja	ja	nein	ja [57]	ja [51] [52] [53] [54]	ja [48]
STAMPEDE	nein	nein	ja	nein	ja [55] [56]	ja [30] [50]
<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.*

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
LATITUDE	RCT, doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten mit neu diagnos- tiziertem (innerhalb von 3 Monaten vor der Rando-misierung), metastas-iertem und hormon-sensitivem (maximal 3-monatige vorherige ADT) Prostatakarzinom und mit Hochrisiko- Prognose-faktoren	Abirateron + Prednison + ADT (n=597)  Placebo + ADT (n=602)	Screening-Phase: bis zu 28 Tage vor Randomisierung  Ereignisgesteuerte doppelblinde Behandlungsphase: bis zur Progression, zum Entzug der Zustimmung, der Nichteinhaltung der Dosierung oder einer unannehmbaren Toxizität  Nachbeobachtung: bis zu 60 Monate  <u>Mediane Behandlungsdauer</u> (in Monaten): AA-P-ADT 23,98; ADT-Placebo 14,28  <u>Mediane Beobachtungsdauer</u> (in Monaten): AA-P-ADT 30,88; ADT-Placebo 29,73	236 Zentren in 34 Ländern in Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Kanada und Lateinamerika  02/2013 - laufend	<u>Co-primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS), radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS)  <u>Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte:</u> Skelettbezogene Ereignisse, symptomatische lokale Progression, schwere Schmerzen (Opiatgebrauch), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L (VAS)), Schmerzen (BPI-SF), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P), Fatigue (BFI)

STAMPEDE	RCT, mehrstufig, mehrarmig, multizentrisch, Phase II-III	Erwachsene Patienten mit neu diagnostiziertem, 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	Abirateron + Prednison oder Prednisolon + ADT (n=960)  ADT (n=957)	<i>Weitere, parallellaufende Interventionsarme ohne Relevanz für die Feststellung des Zusatznutzens von Abirateron im Anwendungsgebiet.</i>	<p>Screening-Phase: Innerhalb von 35 Tagen vor Randomisierung</p> <p>Ereignisgesteuerte finale Analysen nach 267 Todesfällen</p> <p>Die Behandlung wird bis zur Progression fortgeführt definiert als Kombination aus PSA-Progression, radiologischer Progression (Auftreten einer neuen Läsion oder Progression einer existierenden Läsion) und klinischer Progression (neue, krebsspezifische Symptome).</p> <p>Für Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die eine Strahlentherapie erhalten, ist eine Therapie mit Abirateron für 2 Jahre vorgesehen wobei die ADT auch darüberhinaus erfolgen kann.</p> <p>Mediane Behandlungs- und Nachbeobachtungsdauer: 40 Monate</p>	116 Zentren, 111 im Vereinigten Königreich, 5 in der Schweiz	<p><u>Primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben (OS) (Effektivitätsphase IV)  Überleben ohne Therapieversagen (FFS) (Aktivitätsphase I-III)</p> <p>Verträglichkeit basierend auf Toxizität (Pilotphase)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> OS, FFS, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis, Biochemisches versagen, Krankheitsspezifisches Überleben, Kein Prostatakarzinombedingter Tod, Lymphknotenprogression, Fernmetastasen, Therapie für Progression, Kosteneffizienz (EQ-5D-3L), Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und postataspezifisches QLQ PR25 Item), Toxizität</p>
----------	--	---	--	---	--	--	---

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

Studie	Prüfintervention	Kontrolle	Weitere Behandlungscharakteristika
LATITUDE	Abirateron 1000 mg (4 Tabletten a 250 mg) oral einmal täglich + Prednison 5 mg oral einmal täglich + Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) oder chirurgische Kastration nach lokalen Richtlinien	Abirateron Placebo  oral einmal täglich + Prednison Placebo oral einmal täglich + Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) oder chirurgische Kastration nach lokalen Richtlinien	<p><u>Erlaubte Begleitmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Opiate, Analgetika</li> <li>- Bisphosphonate und Denosumab</li> <li>- Konventionelle Multivitamine, Selenium und Soja-Supplemente</li> <li>- Prednison Dosiserhöhung um 5 mg/Tag</li> <li>- Epeleerenon zur Therapie mineralokortikoider Nebenwirkungen</li> <li>- Systemische Glukokortikoide (sofern klinisch angezeigt bei lebensbedrohlichen medizinischen Umständen)</li> <li>- Transfusionen und hämatopoetische Wachstumsfaktoren</li> <li>- Weitere Medikation nach Absprache mit dem Sponsor</li> </ul> <p><u>Spezielle Begleitmedikationen:</u></p> <p>Eine Dosisreduktion sollte erwogen werden bei Arzneimitteln, die über CYP2D6 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Bereich haben. Bei Arzneimitteln, die über CYP2C8 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Bereich haben sollte auf Zeichen einer erhöhten Toxizität geachtet werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beispiele für Arzneimittel, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden sind u.a. Metoprolol, Propranolol, Desipramin, Venlafaxin, Haloperidol, Risperidon, Propafenon, Flecainid, Codein, Oxycodon und Tramadol</li> <li>- Beispiele für Arzneimittel, die über CYP2C8 verstoffwechselt werden sind u.a. Paclitaxel und Repaglinid</li> </ul> <p>Eine Behandlung mit folgenden Medikamenten sollte bei Vorhandensein einer alternativen Therapie vermieden werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Starke CYP3A4-Induktoren; dazu gehören u.a. Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Rifapentin, Phenobarbital, Johanniskraut (Hypericum perforatum)</li> </ul> <p><u>Nicht gestattete Begleitmedikation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche Prüfmedikation außer Abirateron</li> <li>- andere antineoplastische Mittel</li> <li>- Strahlentherapie</li> </ul>

- 5 $\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren
- Chemotherapie
- Immuntherapie
- Antiandrogene (außer in im Protokoll beschriebenen Ausnahmen zur Therapie des Flare-Phänomens)
- Systemisches Ketoconazol (oder andere Azole wie Fluconazol oder Itraconazol)
- Diethylstilbestrol oder ähnliche Wirkstoffe
- Präparate wie Sägepalm-Extrakte, denen eine endokrine Wirkung bei Prostatakarzinom zugeschrieben wird
- Radiopharmaka/ Radionuklide wie Strontium (89Sr) oder Samarium (153Sm) oder ähnliche Analoga wie Radium (223Ra)
- Spironolacton
- Digoxin, Digitoxin oder andere Digitalisglykoside
- Fludrocortisonacetat (Florinef)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (STAMPEDE)

Studie	Prüfintervention	Kontrolle	Weitere Behandlungscharakteristika
STAMPEDE	Abirateron 1000 mg (4 Tabletten a 250 mg) oral einmal täglich + Prednison oder Prednisolon 5 mg oral einmal täglich + Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) Agonist oder Antagonist oder chirurgische Kastration durch bilaterale Orchiectomie	Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) Agonist oder Antagonist oder chirurgische Kastration durch bilaterale Orchiectomie	<u>Medikation, die möglicherweise mit Abirateron interagiert:</u> - CYP3A4 Inhibitoren <u>Makrolide: Ciprofloxacin</u> <u>Antimykotika: Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol</u> - CYP2D6 Inhibitoren <u>Antiepileptika: Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, nPrimidon</u> <u>Antidepressiva: Johanniskraut</u> <u>Tuberkulostatika: Rifampicin, Rifabutin</u> <u>Anti-retrovirale Medikamente: Atazanavir, Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir</u> - CYP2C8 Inhibitoren <u>Kardiologische Medikation: Metoprolol, Propranolol, Propafenon, Flecainid</u> <u>Anti-Depressiva: Desipramine, Venlafaxine, Citalopram</u> <u>Antipsychotika: Haloperidol, Risperidon</u> <u>Analgetika: Tramadol, Codein, Oxycodon</u> <u>Alpha-Blocker: Tamsulosin</u> <u>Antidiabetika: Repaglinid</u>

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen in LATITUDE

<b>Charakteristika</b> ITT Population	<b>AA-P-ADT</b> N=597	<b>Placebo-ADT</b> N=602
<b>Demografische Charakteristika</b>		
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
Mittelwert	67,3	66,8
Median	68,0	67,0
Min; Max	(38; 89)	(33; 92)
Standardabweichung	8,48	8,72
<b>Altersgruppe [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
< 65	221 (37,0)	233 (38,7)
65-69	112 (18,8)	134 (22,3)
70-74	141 (23,6)	115 (19,1)
≥75	123 (20,6)	120 (19,9)
<b>Geschlecht [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
männlich	597 (100,0)	602 (100,0)
<b>Hautfarbe [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
weiß	409 (68,5)	423 (70,3)
schwarz/ afroamerikanisch	15 (2,5)	10 (1,7)
asiatisch	125 (20,9)	121 (20,1)
amerik. Indianer/ Alaska	1 (0,2)	2 (0,3)
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	0	0
Andere	43 (7,2)	37 (6,1)
Unbekannt	1 (0,2)	4 (0,7)
nicht berichtet	3 (0,5)	5 (0,8)
<b>Ethnische Herkunft [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
Spanisch oder lateinamerikanisch	71 (11,9)	72 (12,0)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	499 (83,6)	505 (83,9)
Unbekannt	5 (0,8)	9 (1,5)
Nicht berichtet	22 (3,7)	16 (2,7)
<b>Körpergewicht [kg]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
Mittelwert	75,54	76,38
Median	74,40	75,05
Min; Max	(43,0; 175,1)	(41,0; 131,6)
Standardabweichung	14,650	14,595
<b>Körpergröße [cm]</b>	<b>N=596</b>	<b>N=598</b>
Mittelwert	170,99	171,40
Median	171,00	171,90

Min; Max	(114,0; 190,0)	(120,0; 198,0)
Standardabweichung	7,923	7,933
<b>Region [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
Ost-Europa	214 (35,8)	217 (36,0)
West-Europa	155 (26,0)	162 (26,9)
Asien	124 (20,8)	121 (20,1)
Rest der Welt	104 (17,4)	102 (16,9)
<b>Laborwerte</b>		
<b>PSA-Wert zu Studienbeginn [ng/mL]</b>	<b>N=595</b>	<b>N=600</b>
Mittelwert	263,24	201,67
Median	25,43	23,05
Min; Max	(0,0; 8775,9)	(0,1; 8889,6)
Standardabweichung	791,440	647,807
<b>Hämoglobin (Hb) Wert zu Studienbeginn [g/L]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
Mittelwert	130,52	131,57
Median	132,00	133,00
Min; Max	(90,0; 175,0)	(89,0; 174,0)
Standardabweichung	16,959	17,430
<b>Laktatdehydrogenase (LDH) Wert zu Studienbeginn [U/L]</b>	<b>N=591</b>	<b>N=595</b>
Mittelwert	199,3	193,6
Median	177,0	176,0
Min; Max	(73; 2634)	(67; 1444)
Standardabweichung	133,11	104,22
<b>Tumorstadium/ -klassifizierung</b>		
<b>Zeit seit primärer Diagnose bis zur ersten Dosis [Monate]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
Mittelwert	1,8	1,9
Median	1,8	2,0
Min; Max	(0; 3)	(0; 4)
Standardabweichung	0,73	0,75
<b>Anteil der Patienten mit messbaren Erkrankungen nach RECIST Kriterien [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
Ja	257 (43,0)	271 (45,0)
<b>Krankheitsstadium [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
IV	597 (100,0)	602 (100,0)
<b>Stadium der Metastasierung</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
M1	597 (100,0)	602 (100,0)
<b>Betroffene Bereiche [n (%)]</b>	<b>N=596</b>	<b>N=600</b>



Knochen	580 (97,3)	585 (97,5)
Leber	32 (5,4)	30 (5,0)
Lunge	73 (12,2)	72 (12,0)
Lymphknoten	283 (47,5)	287 (47,8)
Prostata Gewebe	151 (25,3)	154 (25,7)
Viszerales Gewebe	18 (3,0)	13 (2,2)
Weichteilgewebe	9 (1,5)	15 (2,5)
Andere	2 (0,3)	0
<b>Knochenmetastasen [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
0	6 (1,0)	7 (1,2)
1-2	5 (0,8)	10 (1,7)
3-10	202 (33,8)	208 (34,6)
11-20	109 (18,3)	97 (16,1)
>20	275 (46,1)	280 (46,5)
<b>Tumorstadium (T-Klassifikation) [n (%)]</b>	<b>N=596</b>	<b>N=601</b>
T0	0	1 (0,2)
T1	29 (4,9)	25 (4,2)
T2	94 (15,8)	113 (18,8)
T3	246 (41,3)	254 (42,3)
T4	159 (26,7)	128 (21,3)
TX	68 (11,4)	80 (13,3)
<b>Lymphknotenbefall (N-Klassifikation) [n (%)]</b>	<b>N=596</b>	<b>N=600</b>
N0	152 (25,5)	151 (25,2)
N1	280 (47,0)	280 (46,7)
NX	164 (27,5)	169 (28,2)
<b>Histopathologische Klassifizierung (G-Klassifikation) [n (%)]</b>	<b>N=595</b>	<b>N=601</b>
GX	28 (4,7)	30 (5,0)
G1	13 (2,2)	11 (1,8)
G2	29 (4,9)	36 (6,0)
G3	246 (41,3)	246 (40,9)
G4	57 (9,6)	61 (10,1)
Unbekannt oder nicht erfasst	222 (37,3)	217 (36,1)
<b>Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere</b>		
<b>BPI-SF Item 3 [n (%)]</b>	<b>N=570</b>	<b>N=579</b>
0-1	284 (49,8)	288 (49,7)
2-3	123 (21,6)	137 (23,7)

≥4	163 (28,6)	154 (26,6)
Mittelwert	2,2	2,2
Median	2,0	2,0
Min; Max	(0; 10)	(0; 10)
Standardabweichung	2,45	2,40
<b>ECOG Performance Status [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
0	326 (54,6)	331 (55,0)
1	245 (41,0)	255 (42,4)
2	26 (4,4)	16 (2,7)
<b>Gleason-Score bei Diagnosestellung [n (%)]</b>	<b>N=597</b>	<b>N=602</b>
<7	4 (0,7)	1 (0,2)
7	9 (1,5)	15 (2,5)
8	267 (44,7)	281 (46,7)
9	280 (46,9)	264 (43,9)
10	37 (6,2)	41 (6,8)
<b>Risikoklassifikation [n (%)]</b>		
Patienten mit Hochrisikofaktoren	597 (100)	601 (99,8)
GS≥8 + ≥3 Knochenmetastasen	573 (96,0)	569 (94,7)
GS≥8 + messbare viszerale Metastasen	82 (13,7)	87 (14,5)
≥3 Knochenmetastasen + messbare viszerale Metastasen	84 (14,1)	85 (14,1)
GS≥8 + ≥3 Knochenmetastasen + messbare viszerale Metastasen	71 (11,9)	70 (11,6)
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; ITT = Intention-to-treat; BPI-SF = Brief Pain Inventory-Short Form; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = Anzahl der einbezogenen Patienten		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen in STAMPEDE (Subpopulation der fernmetastasierten Patienten)

<b>Charakteristika</b> ITT Population	<b>AA-P-ADT</b> N=500	<b>ADT</b> N=502
<b>Demografische Charakteristika</b>		
<b>Alter [Jahre]</b>		
Median (IQR)	67 (62 bis 71)	67 (62 bis 72)
Min; Max	(42; 85)	(39; 84)
<b>Geschlecht [n (%)]</b>		
männlich	500 (100,0)	502 (100,0)
<b>Laborwerte</b>		
<b>PSA-Wert vor ADT [ng/mL]</b>		
Median (IQR)	96 (29 bis 371)	97 (26 bis 358)
Min; Max	(0; 21460,0)	(0; 10530,0)
<b>Tumorstadium/ -klassifizierung</b>		
<b>Zeit seit Diagnose [Tage]</b>		
Median	2,5	2,3
Min; Max	0 bis 177	0 bis 160
Missing	3	1
<b>Metastasen bei Randomisierung [n (%)]</b>		
Knochen	434 (86,8%)	448 (89,2%)
Leber	7 (1,4%)	8 (1,6%)
Lunge	21 (4,2%)	21 (4,2%)
Lymphknoten	142 (28,4%)	150 (29,9%)
Andere	23 (4,6%)	26 (5,2%)
<b>Tumorstadium (T-Klassifikation) zur Randomisierung [n (%)]</b>		
T0	2 (0,4%)	1 (0,2%)
T1	5 (1%)	10 (2,0%)
T2	44 (8,8%)	45 (9,0%)
T3	288 (57,6%)	270 (53,8%)
T4	118 (23,6%)	137 (27,3%)
TX	43 (9,2%)	39 (7,8%)
<b>Lymphknotenbefall (N-Klassifikation) zur Randomisierung [n (%)]</b>		
N0	167 (33,4%)	175 (34,9%)
N1	292 (58,4%)	291 (58,0%)
NX	41 (8,2%)	36 (7,2%)

Prognosefaktoren/ Krankheitsschwere		
<b>Gleason-Score bei Diagnosestellung [n (%)]</b>	<b>N=500</b>	<b>N=502</b>
<7	115 (23%)	119 (23,7%)
8 bis 10	364 (72,8%)	373 (74,3%)
unbekannt	21 (4,2%)	10 (2,0%)
<b>WHO PS (ECOG PS)</b>	<b>N=500</b>	<b>N=502</b>
0	374 (74,8%)	370 (73,7%)
1	119 (23,8%)	125 (24,9%)
2	7 (1,4%)	7 (1,4%)
<b>Krankheitsgruppe Stadium der Mestastasierung [N (%)]</b>	<b>N=500</b>	<b>N=502</b>
Neu diagnostiziert M1	465 (93%)	476 (94,8%)
Vorbehandelt M1	35 (7,0%)	26 (5,2%)
<b>Art der ADT</b>	<b>N=500</b>	<b>N=502</b>
Orchiektomie	3 (0,6%)	3 (0,6%)
Bicalutamide/ Antiandrogene allein	0	1 (0,2%)
Duale Androgenblockade	1 (0,2%)	3 (0,6%)
LHRH basiert	496 (99,2%)	495 (98,6%)
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison (oder Prednisolon) und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; ITT = Intention-to-treat; N = Anzahl der einbezogenen Patienten; PS = Performance Status		

*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.*

#### LATITUDE:

Studiendesign: Die Studie LATITUDE ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, Plattformstudie, bei der die Wirksamkeit von Abirateron und ADT versus Placebo und ADT im Hochrisiko-mHSPC verglichen wird. Stratifiziert wird nach messbaren viszeralen Metastasen (ja/ nein) und dem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0/1 versus 2), randomisiert wird zentral in die beiden Behandlungsgruppen. Die Randomisierung wird an allen Zentren computergestützt durch ein zentralisiertes Interactive Response System (IWRS) durchgeführt. Ein Land-für-Land-Randomisierungsschema wird angewendet, um eine permutierte Blockrandomisierung (1:1) zu generieren. Die Randomisierungscodes verbleiben im IWRS.

Eine ADT kann mittels medikamentöser Kastration (z.B. durch Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) Agonisten) oder mittels chirurgischer Kastration erfolgen. Als co-primäre Endpunkte sind das Gesamtüberleben (OS) und das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) definiert. Patientenrelevante sekundäre und explorative Endpunkte sind skelettbezogene Ereignisse, symptomatische lokale Progression, Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P), Gesundheitszustand (EQ-5D-5L visuelle Analogskala), Schmerzen (BPI-SF), Fatigue (BFI) und schwere Schmerzen (Opiatgebrauch).

Patientenpopulation: Eingeschlossen werden erwachsene männliche Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit neu diagnostiziertem (innerhalb von 3 Monaten vor der Randomisierung), Hochrisiko-mHSPC (max. 3-monatige vorherige ADT). Die Studienteilnehmer müssen mindestens 2 der folgenden Hochrisikofaktoren aufweisen: Gleason-Score von  $\geq 8$  im primären Tumor,  $\geq 3$  Metastasen in einer Skelettszintigraphie, messbare viszerale Metastasen (exkl. Lymphknoten) in der Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT).

Studienmedikation: Die Studienteilnehmer erhalten Abirateron oder Placebo (dem Prüfpräparat entsprechend 4 Tabletten a 250 mg) oral 1x täglich, Prednison oder Placebo (dem Prüfpräparat entsprechende Tablette 5 mg) oral 1x täglich und LHRH (nach Verschreibungsinformationen) oder eine chirurgische Kastration nach lokalen Richtlinien.

Studiendauer: Die Studie beinhaltet eine Screening Phase von bis zu 28 Tagen vor der Randomisierung und eine anschließende zyklische Behandlungsphase (Zykluslänge 28 Tage). Alle Behandlungen finden bis zur Progression, zum Entzug der Zustimmung, einer unannehmbaren Toxizität, der Nichteinhaltung der Dosierung oder dem Tod des Patienten statt. Im Anschluss an die Behandlungsphase ist eine Follow-up-Phase bis zu 60 Monaten

vorgesehen, welche mit dem klinischen Cut-off endet. Ein Wechsel in eine offene Extensionsphase (bis zu 3 Jahre) ist geplant, bei dem alle Studienteilnehmer das Prüfpräparat erhalten sollen, falls bereits zu einer Interimsanalyse oder spätestens zur finalen Analyse ein positives Ergebnis vorliegt. Angesetzt sind zwei Interimsanalysen für das Gesamtüberleben (OS): nachdem circa 50% (~ 426) und circa 65% (~ 554) der erwarteten Todesfälle eingetreten sind. Die finale OS Analyse erfolgt, wenn die benötigte Zahl an Todesfällen (~ 852) eingetreten ist. Das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) wird einmal analysiert, nachdem circa 565 Fälle der Progression eingetreten sind. Es wird erwartet, dass sich dieser Zeitpunkt mit der ersten OS Interimsanalyse überschneidet. Auf Grundlage der positiven Studienergebnisse der ersten OS Interimsanalyse und der rPFS-Analyse wurde eine Entblindung vom Independent Data Monitoring Committee (IDMC) vorgeschlagen, welcher der Sponsor zustimmte und die somit erfolgte. Durch den daraus resultierenden Behandlungswechsel treten alle noch eingeschlossenen Studienteilnehmer in eine offene Extensionsphase (OLE Phase) über, bei der alle Studienteilnehmer die aktive Prüfmedikation erhalten. Bei positivem finalen Analyseergebnis erfolgt der Übergang in eine Long-Term-Extension (LTE) Phase, die bis zu drei Jahre andauern kann. Die Studie wurde nach dem ersten Datenschnitt vorzeitig beendet; der Datenschnitt gilt deshalb als finale Analyse, welcher in diesem Dossier vorgestellt wird. Ein Behandlungswechsel hat stattgefunden und die LTE Phase hat begonnen. Bei jeglicher Progression scheidet der Studienteilnehmer aus den Extensionsphasen der Studie (LTE und OLE) aus und tritt in die Follow-up Phase über.

Analysezeitraum: Initiiert wurde die Studie LATITUDE am 25. Januar 2013. Am 11. Dezember 2014 wurde der letzte Patient randomisiert. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die bis zum 31. Oktober 2016 erhoben wurden. Dieses Datum entspricht der Analyse des radiographischen progressionsfreien Überlebens und der ersten (der zwei geplanten) Interimsanalysen des Gesamtüberlebens. Die vorliegenden Daten sind somit Daten, die ausschließlich vor dem erlaubten Behandlungswechsel erhoben wurden.

Patientencharakteristika: Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika sind zu Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das Durchschnittsalter beträgt 68 Jahre in der AA-P-ADT Gruppe und 67 Jahre in der Placebo-ADT Gruppe; die durchschnittliche Zeit zwischen Diagnose und erster Medikation mit dem Prüfpräparat liegt bei 1,8 bzw. 2,0 Monaten. 95,6% (AA-P-ADT Gruppe) bzw. 97,3% (Placebo-ADT Gruppe) der Studienteilnehmer treten mit einem ECOG-Score von 0 oder 1 in die Studie ein. Fast die Hälfte aller Teilnehmer in beiden Gruppen weisen >20 Knochenmetastasen auf. Wie erwartet für diese Hochrisiko-Studienpopulation haben über 90% der Studienteilnehmer einen Gleason-Score von  $\geq 8$  und  $\geq 3$  Knochenmetastasen. Die Lokalisation der Metastasen ist gleich verteilt zwischen den Gruppen. Betroffene Bereiche sind Lymphknoten, Prostatagewebe, Lunge, viszerales Gewebe und Weichteilgewebe. Die PSA Konzentration im Serum zu Studienbeginn ist vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Das durchschnittliche Schmerzempfinden (BPI-SF Item 3) ist in beiden Gruppen gleich.

STAMPEDE:

Für die Studie STAMPEDE können ausschließlich publizierte Daten sowie die Informationen aus den Studienprotokollen berücksichtigt werden.

Studiendesign: Die Studie STAMPEDE ist eine multinationale, mehrstufige, mehrarmige und multizentrische, randomisierte Plattformstudie bei der die Wirksamkeit von Abirateron 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 Alter (<70 vs. ≥70 Jahre), Präsenz/ Abwesenheit von Metastasen, geplanter Radiotherapie (ja vs. nein), Lymphknotenbefall (negativ vs. intermediär vs. positiv), WHO Performance Status (0 vs. 1 oder 2), Art der ADT, Gebrauch von Aspirin (regulär, langfristig) oder NSAR (ja vs. nein). Randomisiert wird in beiden Behandlungsarmen mit einem Randomisierungsverhältnis von 1:1 [30]. Eine ADT kann mittels medikamentöser Kastration (z.B. durch Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) Agonisten und Antagonisten) oder mittels chirurgischer Kastration erfolgen [30]. Als primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben (OS), als intermediärer primärer Endpunkt das Überleben ohne Therapieversagen (FFS) definiert. Sekundäre 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 mehrstufigem 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 [30, 58].

Patientenpopulation: Eingeschlossen werden männliche Erwachsene mit neu diagnostiziertem, metastasierten oder lymphknotenpositiven oder lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom

(letztere mit Hochrisiko Konstellation) oder Patienten, die bereits mit einer Radiotherapie oder einer Operation vorbehandelt waren und Anzeichen einer Progression in ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Stadium aufweisen. Alle Patienten sollen für den Beginn einer langfristigen ADT vorgesehen sein.

Patienten müssen beide der unter Punkt 1 genannten Kriterien oder das Kriterium unter Punkt 2 oder mindestens ein Kriterium aus Punkt 3 erfüllen:

1. Hochrisiko, neu diagnostiziertes, nicht-metastasiertes, Lymphknoten-negatives Prostatakarzinom:

- Mindestens zwei: T-Stadium T3/4, PSA  $\geq$  40 ng/ml oder Gleason-score 8-10.
- Zudem muss die Intention zur Durchführung einer Radiotherapie bestehen (es sei denn, es besteht eine Kontraindikation; Ausnahmen sind im Vorfeld mit dem CTU abzustimmen).

2. Neu diagnostiziertes, metastasiertes oder Lymphknoten-positives Prostatakarzinom:

- T-Stadium T<sub>alle</sub> N1M0 oder T<sub>alle</sub> N<sub>alle</sub>M1.

3. Vortherapiertes Prostatakarzinom im Sinne einer radikalen Prostatektomie oder Radiotherapie, welches jetzt rekurrent ist oder rezidiert hat:

- PSA  $\geq$  4 ng/ml und PSA-Verdopplungszeit weniger als 6 Monate
- PSA  $\geq$  20 ng/ml
- N1
- M1

**Studienmedikation:** Die Studienteilnehmer erhalten Abirateron (entsprechend 4 Tabletten a 250 mg) oral 1x täglich, Prednison (oder Prednisolon) entsprechend einer Tablette a 5 mg oral 1x täglich und LHRH (nach Verschreibungsinformationen) oder eine chirurgische Kastration nach lokalen Richtlinien ODER den Behandlungsstandard bestehend aus LHRH (nach Verschreibungsinformationen) oder einer chirurgischen Kastration nach lokalen Richtlinien. Eine Radiotherapie ist für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit Hochrisiko-Konstellation, abhängig von der T und N-Kategorie, Teil der Behandlung. Bei Patienten mit metastasierter Erkrankung wird die Therapie mit Abirateron vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten einer PSA-Progression, radiographischer Progression und klinischer Progression (definiert als Prostatakarzinom-assoziierte Symptome) fortgeführt. Patienten können die Therapie über das Auftreten des ersten Ereignisses des Therapieversagens hinaus fortführen. Allerdings muss das erste Ereignis einer Progression oder eines Therapieversagens dokumentiert werden.

**Studiendauer:** Die Studie beinhaltet eine Screening Phase von 5 Wochen (35 Tagen) vor der Randomisierung mit einem anschließenden Bluttest 2 Wochen (14 Tage) vor der Randomisierung (Protokoll V1 [30]). Die Behandlungsphase wird nach Randomisierung



innerhalb von 4 Wochen begonnen, wobei innerhalb von 12 Wochen die ADT zu beginnen ist (Protokoll V13 [59]). Die Behandlung findet bis zur Progression statt, d.h. bis zur Kombination aus PSA Progression, radiologischer Progression (Aufreten einer neuen Läsion oder Progression einer existierenden Läsion) und klinischer Progression (neue, krebsbezogene Symptome) bzw. maximal zwei Jahren für Patienten mit lokalisierter Erkrankung, die eine Strahlentherapie erhalten. 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 [30]). Die Hauptanalyse für den Vergleich der Kombinationstherapie gegen den Kontrollarm für das Überleben wird ermittelt, nachdem ca. ~267 Todesfälle im Kontrollarm eingetreten sind.

Analysezeitraum: Initiiert wurde der AA-P-ADT Arm (Arm G) gegen den Kontrollarm innerhalb der STAMPEDE Studie am 15. November 2011 und beendet am 17. Januar 2014. Der Kontrollarm beinhaltet lediglich Patienten, die in der parallelen Rekrutierungsphase eingeschlossen wurden. Der Datenschnitt erfolgte am 10. Februar 2017 [30].

Patientencharakteristika: Die demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Subpopulation der metastasierten Patienten sind zu Studienbeginn zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen. Das Durchschnittsalter beträgt 67 Jahre in den beiden Behandlungsgruppen; die mediane Zeit zwischen Diagnose und erster Behandlung beträgt 2,5 Monat in der AA-P-ADT Gruppe und 2,3 Monate in der AA Gruppe. Einen WHO Performance Status von 0 weisen in der AA-P-ADT Gruppe 74,8% und in der ADT Gruppe 73,7% auf. Einen Performance Status von 1 weisen in der AA-P-ADT Gruppe 23,8% und in der ADT Gruppe 24,9% auf.; Einen Performance Status von 2 weisen in beiden Gruppen 1,4% der Patienten auf. Die Ausdehnung des Primärtumors sowie die Verteilung von Lymphknotenmetastasen sind annähernd gleich verteilt. Ebenso ähnlich verteilt ist die Lokalisation der Metastasen zwischen den Gruppen. Betroffene Bereiche sind die Knochen, Leber, Lunge, Lymphknoten und weitere. Die PSA Konzentration im Serum zu Studienbeginn ist vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Der Gleason Score  $\leq 7$  und 8-10 ist ebenfalls zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studien LATITUDE und STAMPEDE:

#### Fragestellung

Sowohl in der Studie LATITUDE als auch in der Studie STAMPEDE wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von AA-P-ADT versus ADT +/- Placebo untersucht. Beide Studien sind hinsichtlich der Fragestellung homogen.

#### Studienpopulation

In die Studie STAMPEDE sind sowohl fernmetastasierte Patienten (M1) als auch nicht-metastasierte Patienten (M0) eingeschlossen. Demgegenüber sind in die Studie LATITUDE - analog zum Anwendungsgebiet - ausschließlich fernmetastasierte Patienten

(M1) eingeschlossen. Um die Vergleichbarkeit der beiden Studienpopulationen hinsichtlich des Metastasierungstatus sicherzustellen, werden für die Meta-Analysen sowie die folgende Diskussion der Studienmerkmale - sofern publiziert [42] - ausschließlich die Ergebnisse der Subpopulation der fernmetastasierten Patienten (M1) der Studie STAMPEDE berücksichtigt.

Im Unterschied zur Studie LATITUDE ist die Studie STAMPEDE nicht auf neu diagnostizierte Patienten beschränkt, sondern schließt auch rezidierte Patienten ein (zur Abgrenzung vgl. hierzu auch Abschnitt 3.2.1). Allerdings sind in der Subpopulation der Patienten mit Fernmetastasen in der Studie STAMPEDE 94% der Patienten neu diagnostiziert, so dass hier eine hinreichende Vergleichbarkeit gegeben ist [42].

Ferner ist anders als in der Studie LATITUDE [48] in der Studie STAMPEDE [42] für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten kein „Hochrisikoprofil“ als Einschlusskriterium formuliert. Allerdings weisen in der Studie STAMPEDE 74% der Patienten einen Gleason Score von 8-10 auf, in der Studie LATITUDE sind es 98%. Leber- und/ oder Lungenmetastasen haben in der Studie STAMPEDE 6%, in der Studie LATITUDE 17% der Patienten. Die Anzahl der Knochenmetastasen zu Studieneinschluss, dem dritten in der Studie LATITUDE formulierten Hochrisiko-Kriterium [48], wird in der Studie STAMPEDE nicht berichtet. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass in der Studie LATITUDE ein etwas kränkeres Patientenkollektiv als in der Subpopulation der fernmetastasierten Patienten der Studie STAMPEDE eingeschlossen ist, eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der Daten jedoch gegeben ist.

### Intervention

In beiden Studien wird im Interventionsarm ADT und Abirateron 1000 mg/d in Kombination mit Prednison (LATITUDE) bzw. Prednison/ Prednisolon<sup>16</sup> (STAMPEDE) 5 mg/d verabreicht und im jeweiligen Kontrollarm ADT entweder in Kombination mit Placebo (LATITUDE) oder allein (STAMPEDE). Daher sind die Studien hinsichtlich der Intervention und der Vergleichstherapie homogen.

### Endpunkte

Das Gesamtüberleben ist in den Studien LATITUDE und STAMPEDE als Zeitraum von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache operationalisiert. In beiden Studien werden Patienten ohne Ereignis bis zum Datenschnitt mit dem Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (Tabelle 4-19).

In der Studie LATITUDE ist rPFS als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt einer radiographischen Progression oder dem Tod definiert. Für Weichteilläsionen werden die RECIST 1.1 Kriterien und für Knochenmetastasen ein modifiziertes PCWG2 Kriterium angelegt (Tabelle 4-31). In der Studie STAMPEDE ist PFS als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Events definiert: (a) lokale Progression, (b) Skelettbezogene Ereignisse (bekannte Krankheitsprogression), (c) Lymphknotenprogression, (d) Progression oder Neuauftreten von Fernmetastasen oder (d) Tod

---

<sup>16</sup> In UK wurde Prednisolon; in der Schweiz Prednison verwendet.

aufgrund des Prostatakarzinoms (Tabelle 4-31). In beiden Studien wurden Patienten ohne Ereignis bis zum Datenschnitt mit dem Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert.

Skelettbezogene Ereignisse sind in der Studie LATITUDE als klinische oder pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, palliative Bestrahlung am Knochen oder chirurgische Eingriffe am Knochen definiert (Tabelle 4-24). In der Studie STAMPEDE sind Skelettbezogene Ereignisse ausschließlich als pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression oder als Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung am Knochen oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen definiert. In beiden Studien werden Patienten ohne dokumentiertes Ereignis zum letzten Zeitpunkt zensiert.

Zusammenfassend sind die beiden Studien hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben homogen. Die Endpunkte progressionsfreies Überleben und skelettbezogene Ereignisse sind nicht identisch in beiden Studien operationalisiert, die Unterschiede liegen aber im Rahmen der klinischen Forschungsrealität. Somit werden die drei hier untersuchten Endpunkte als hinlänglich (klinisch) vergleichbar betrachtet und in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext:

Die Studie LATITUDE wurde in 236 Zentren in 34 Ländern in West- und Ost-Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Kanada und Lateinamerika durchgeführt. Circa 62% der Studienteilnehmer stammten aus Europa und sind vorwiegend weißer Ethnie. Aus den Subgruppenanalysen zum OS, bei denen Asien, Ost-Europa, West-Europa und der Rest der Welt berücksichtigt wurden, ergaben sich keine Belege für pharmakokinetische oder -dynamische Unterschiede zwischen den Bevölkerungsgruppen (vgl. 4.3.1.3.2). Es kann davon ausgegangen werden, dass die vorliegende Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Die Studie STAMPEDE wurde in 111 Zentren des Vereinten Königreichs und in 5 Zentren der Schweiz durchgeführt. Gleichwohl ist anzunehmen, dass ein Großteil der Studienteilnehmer aus Europa stammt und vorwiegend weißer Ethnie ist, wenngleich eine weitergehende demographische Charakterisierung nicht vorgenommen wurde und Subgruppenanalysen nicht vorliegen. Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass die vorliegende Studie grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

Die Übertragbarkeit wird aufgrund der vorangegangenen Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3.1 nicht endpunktspezifisch wiederholt.

#### 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 4-17: 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			
LATITUDE	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
STAMPEDE	Ja	Nein	nein	Nein	Ja	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### LATITUDE:

Die Studie LATITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie, bei der die Wirksamkeit von AA-P-ADT mit Placebo-ADT im hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird. Die Randomisierung wird an allen Zentren computergestützt durch ein zentralisiertes Interactive Response System (IWRS) durchgeführt. Ein Land-für-Land-Randomisierungsschema wird angewendet, um eine permutierte Blockrandomisierung (1:1) zu generieren. Die Randomisierungscodes verbleiben im IWRS. Mittels Stratifizierung nach viszeralen Metastasen und dem ECOG Performance Status wird ein Verzerrungspotential durch ungleichverteilte Patienten-Charakteristika niedrig gehalten. Bei dieser Studie ist die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet. Eine Entblindung der Studie erfolgte erst nach der Erhebung der hier dargestellten Daten, wodurch eine Verzerrung durch diesen Punkt nicht eintritt. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als gering angesehen.

#### STAMPEDE:

Die Studie STAMPEDE ist eine multinationale, mehrstufige, mehrarmige, multizentrische, randomisierte Plattformstudie, bei der die Wirksamkeit von AA-P-ADT versus ADT im metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen

wird. 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 die Medical Research Council Clinical Trials Unit am University College London (MRC CTU am UCL) [30]. Die Stratifikationsfaktoren sind das randomisierende Zentrum, Metastasen (M0 vs. M1), Lymphknotenbefall (N0 vs. NX vs. N+), Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung ( $\leq 69$  Jahre vs.  $\geq 70$  Jahre), WHO Performance Status (PS=0 vs. PS= 1-2), ADT Methode (Orchidektomie vs. LHRH Agonist vs. LHRH Antagonist vs. Maximum Androgen Blockade (MAB), regelmäßiger Aspirin, 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 Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Mortalität	Morbidität								Lebensqualität	Verträglichkeit
	Gesamt- über- leben	Skelett- bezogene Ereignisse	Symptomatische lokale Progression	rPFS	Überleben ohne Therapie- versagen	Opiat- gebrauch	BPI-SF	BFI	EQ-5D-5L (VAS)	
Studie LATITUDE										
ja	ja	ja	ja	-	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Studie STAMPEDE										
ja	ja	-	ja*	ja	-	-	-	-	-	ja
rPFS = radiographisches progressionsfreies Überleben; BPI-SF = Brief pain inventory – short form; BFI = Brief fatigue inventory; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate * Für STAMPEDE: PFS										

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – 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 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	<p>Der co-primäre Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes aus jeglichem Grund. Patienten ohne Ereignis vor dem Datenschnitt werden zensiert. 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> <p>Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf Daten, die bis zum 31. Oktober 2016 erhoben wurden. Dieser Datenschnitt entspricht der ersten prä-definierten Interimsanalyse (vgl. 4.3.1.2.1).</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b> Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wird ein multivariates Modell, ein Inverse Probability Censoring Weight (IPCW) Log-Rank Test, eine zeitabhängige Cox-Regression und eine Zensierung von Patienten mit lebensverlängernder Medikation durchgeführt.</p>
STAMPEDE	<p>Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes aus jeglichem Grund. Patienten ohne Ereignis vor dem Datenschnitt werden zensiert.</p> <p>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. Stratifiziert wird nach Alter bei Randomisierung (&lt;70 vs. ≥ 70 Jahre), Vorhandensein von Metastasen (Ja/ Nein), geplante Strahlentherapie (Ja/ Nein), Beteiligung der Lymphknoten (negativ vs. intermediär vs. positiv), WHO PS (0 vs. 1 oder 2) und Langzeitanwendung von Acetylsalicylsäure oder Nicht-Steroidale Anthirheumatika (Ja/ Nein).</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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das 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
LATITUDE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
STAMPEDE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

#### LATITUDE:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüffärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgt nicht ergebnisorientiert. Sonstige potenziell verzerrende Aspekte (Baseline-Charakteristika, nachfolgende prostataspezifische Behandlungen und andere lebensverlängernde Medikamente) werden mittels Sensitivitätsanalysen untersucht. Eine Entblindung der Patientengruppen wurde nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, also zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse, wodurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

#### STAMPEDE:

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Das ITT-Prinzip wird umgesetzt und die Berichterstattung erfolgt nicht ergebnisorientiert. Die Endpunkterhebung erfolgt nicht verblindet. Beim Endpunkt OS spielt die Verblindung eine untergeordnete Rolle, da die Nachbeobachtung für beide Studienarme gleichermaßen durchgeführt wurde. Sonstige potenziell verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus LATITUDE und STAMPEDE

AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Überlebenszeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%KI] <sup>(2)</sup>	AD in Monaten <sup>(4)</sup>
	n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]		n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]	p-Wert <sup>(3)</sup>	
Studie LATITUDE											
597	169 (28,3)	428 (71,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	26,12 [22,74; 30,13]	602	237 (39,4)	365 (60,6)	34,7 [33,05; N.A.]	19,75 [17,91; 21,82]	0,62 [0,51; 0,76]	<0,0001 6,37
Studie STAMPEDE*											
500	150 (30,0)	N.A. [N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	502	218 (55,98)	N.A. [N.A.]	48 [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,61 [0,49; 0,75]	N.A. 0,0001
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2). STAMPEDE: Cox-Modell stratifiziert nach allen Statifizierungsfaktoren bis auf Randomisierungszentrum und ADT-Art</p> <p>(3) Log-Rank Test</p> <p>(4) Absolute Differenz der Monate bis zur 75% Rate</p>											

\* In der Studie STAMPEDE wurden in den Vergleichsgruppen sowohl Prednison als auch Prednisolon verwendet. In der Kontrollgruppe erfolgte die Verabreichung von ADT ohne Placebo.

## LATITUDE

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich in der Studie LATITUDE ein zum 5%-Signifikanzniveau signifikanter Unterschied zugunsten von AA-P-ADT: HR 0,62 [0,51; 0,76],  $p < 0,0001$ . Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko durch die zusätzliche Gabe von AA-P um 38% gegenüber dem alleinigen Einsatz von ADT gesenkt wird.

Die mediane Überlebenszeit in der Studie LATITUDE wurde im AA-P-ADT Arm noch nicht erreicht. Im Placebo-ADT Arm hingegen wurde eine mediane Überlebenszeit von 34,7 Monaten (95%-KI: 33,5; N.A.) erreicht.

Das 25. Perzentil beträgt im AA-P-ADT Gruppe 26,12 Monate (95%-KI: 22,74; 30,13) und ist damit um 6,4 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (19,75 (17,91; 21,82)). Damit weist AA-P-ADT einen Überlebensvorteil auf, welcher auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird (Abbildung 2).

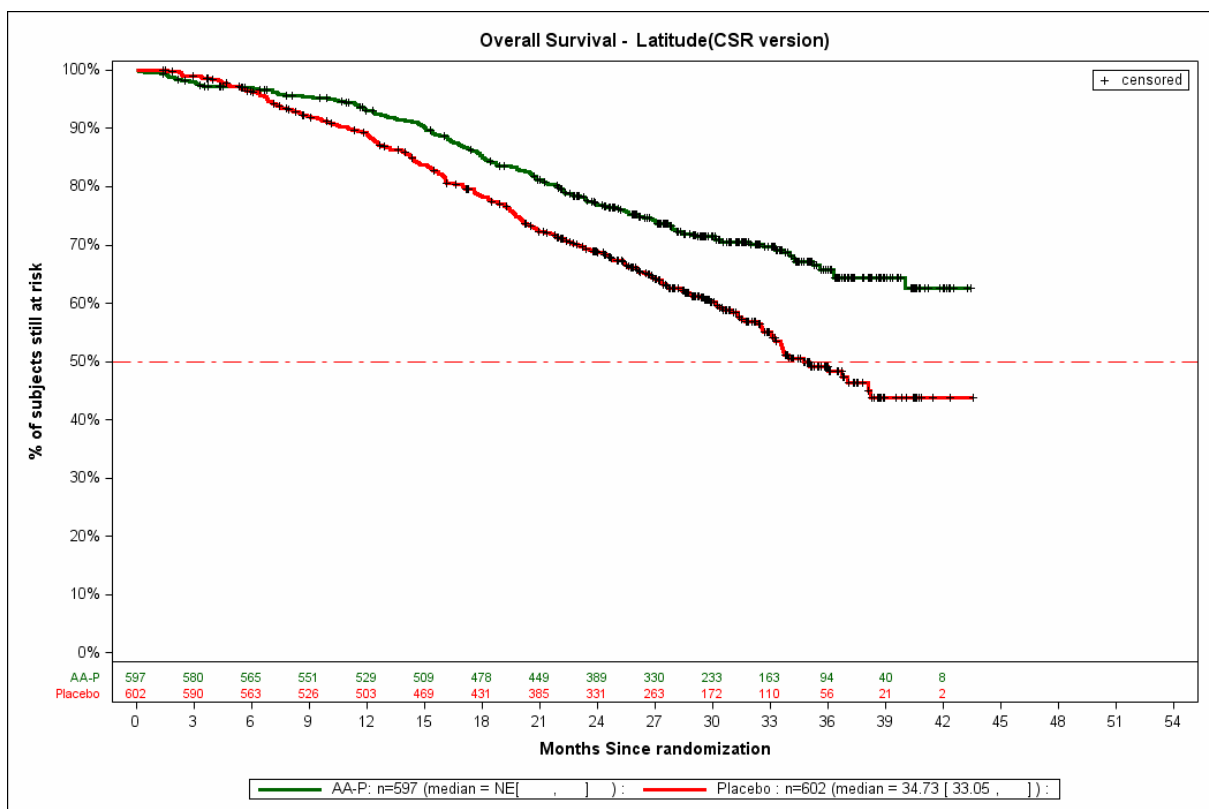


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus LATITUDE

Entsprechend zeigen sich bei den aus der Kaplan-Meier-Kurve abgeleiteten Überlebensraten deutliche Vorteile von Abirateron (Tabelle 4-22), die über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren immer deutlicher werden. Nach drei Jahren leben in der AA-P-ADT Gruppe noch 66% der Patienten, in der Placebo-ADT Gruppe sind es hingegen nur 49%.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Überlebensraten aus LATITUDE

	<b>AA-P-ADT</b> N=597	<b>Placebo-ADT</b> N=602
<b>Erhebungszeitpunkte</b>	<b>Überlebensrate</b> [95%-KI] <sup>(1)</sup>	<b>Überlebensrate</b> [95%-KI] <sup>(1)</sup>
12 Monate	0,93 [0,91; 0,95]	0,89 [0,86; 0,91]
24 Monate	0,77 [0,73; 0,80]	0,69 [0,65; 0,72]
36 Monate	0,66 [0,61; 0,70]	0,49 [0,44; 0,55]

AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenenzugstherapie; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten

(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier-Schätzern

### STAMPEDE

Für den Endpunkt Mortalität zeigt sich in der Studie STAMPEDE ein zum 5%-Signifikanzniveau signifikanter Unterschied zugunsten von AA-P-ADT: HR 0,61 [0,49; 0,75],  $p < 0,0001$ . Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko durch die zusätzliche Gabe von AA-P um 39% gegenüber dem alleinigen Einsatz von ADT gesenkt wird.

Die mediane Überlebenszeit in Monaten in der Studie STAMPEDE wurde im Arm AA-P-ADT noch nicht erreicht. Die Ergebnisse zur medianen Überlebenszeit im ADT-Arm liegen nicht vor. Der Überlebensvorteil von AA-P-ADT wird dennoch auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich (Abbildung 3).

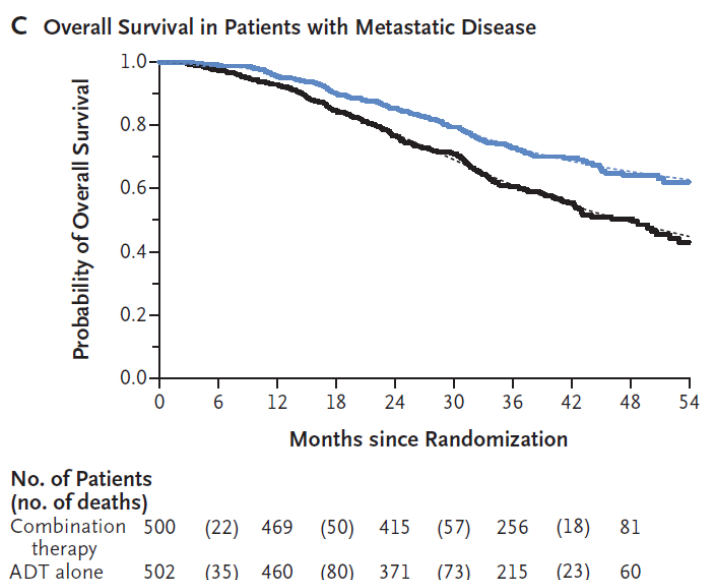


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus STAMPEDE [30]

## Sensitivitätsanalysen

### LATITUDE:

Um den Behandlungseffekt unter präspezifizierten potenziellen prognostischen Faktoren zu bestimmen, wurden folgende Baselinecharakteristika als zusätzliche Kovariate berücksichtigt: Alter, LDH, PSA, Gleason-Score, ECOG Performance Status, messbare viszerale Metastasen und Knochenmetastasen. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse bestätigen die Ergebnisse der primären Analyse.

Patienten in der AA-P-ADT Gruppe erhielten seltener lebensverlängernde Medikationen (Anti-Tumor-Therapie) als Patienten in der Placebo-ADT Gruppe. Eine Sensitivitätsanalyse des OS mittels Inverse Probability Censoring Weighted (IPCW) Log-Rank Tests resultiert in einer statistisch signifikanten Verbesserung des OS zugunsten der Behandlung mit Abirateron, nachdem der Wechsel zu anderen lebensverlängernden Therapien angeglichen wurde.

Eine weitere Sensitivitätsanalyse des OS, bei der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Initiierung von lebensverlängernden Medikationen zensiert wurden, ergab eine signifikante Verbesserung der OS zugunsten von Abirateron.

Eine Sensitivitätsanalyse des OS mittels zeitabhängiger Cox-Regression auf Patienten vor dem Wechsel auf nachfolgende Prostatakarzinom-Therapien, ergab eine signifikante Verbesserung des OS zugunsten von Abirateron.

Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben aus LATITUDE

	<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>
	<b>HR [95%-KI]</b>
Primäre Analyse	0,62 [0,51; 0,76]
Multivariate Analyse	0,61 [0,50; 0,74]
Inverse Probability Censoring Weight (IPCW)	0,48 [0,36; 0,63]
Zensierung von Patienten mit lebensverlängernder Medikation	0,577 [0,449; 0,743]
Zensierung von Patienten mit nachfolgender Prostatakarzinom-Therapien	0,573 [0,445; 0,737]
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; KI = Konfidenzintervall	

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die Ergebnisse der primären Analyse.

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.

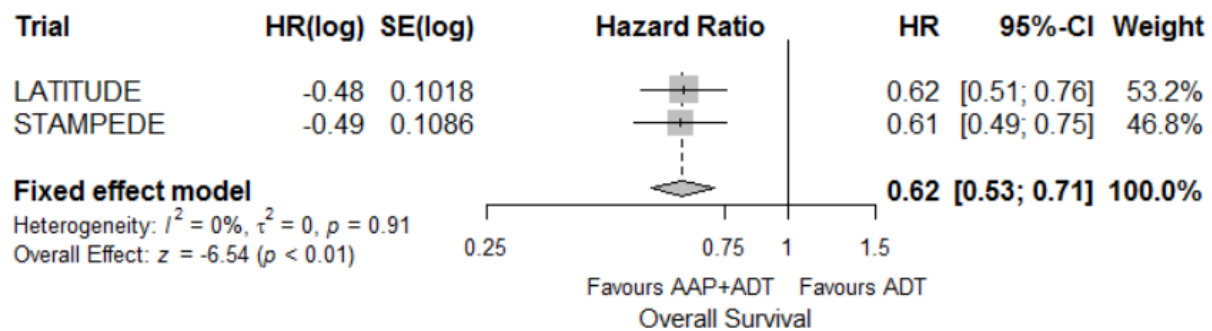


Abbildung 4: Meta-Analyse (FEM) zum Gesamtüberleben der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT+/- Placebo

### Sensitivitätsanalyse

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis des Modells mit zufälligen Effekten (REM) (Abschnitt 4.2.5.4), bestätigt das Modell mit festen Effekten (FEM) mit einem statistisch signifikanten Vorteil ( $p=0,01$ ) für AA-P-ADT und einer HR [95%-KI] von 0,62 [0,53; 0,71].

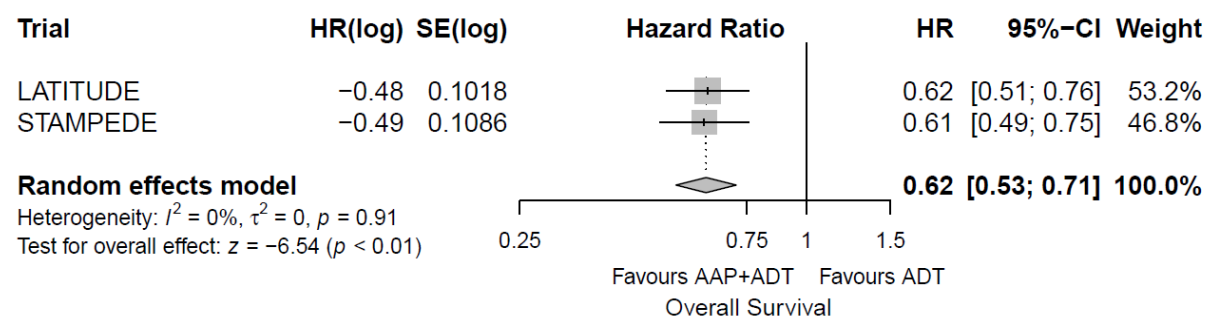


Abbildung 5: Meta-Analyse (REM) zum Gesamtüberleben der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT+/- Placebo

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.

#### 4.3.1.3.1.2 Morbidität – Skelettbezogene Ereignisse

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von skelettbezogenen Ereignissen

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	<p>Skelettbezogene Ereignisse werden in der Studie LATITUDE definiert als klinische oder pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, palliative Bestrahlung am Knochen oder chirurgische Eingriffe am Knochen.</p> <p><u>Auswertung</u>: Zeit von der Randomisierung bis zum skelettbezogenen Ereignis (Kaplan-Meier-Analyse). Die Ereignisse werden sowohl einzeln dargestellt als auch zu einem kombinierten Endpunkt zusammengefasst.</p> <p><u>Zensurierung</u>: Patienten ohne dokumentiertes Ereignis werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren („last known date alive“).</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse</b> Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wird eine stratifizierte Analyse durchgeführt, um einen potenziellen Einfluss Knochen-beeinflussender Medikation auf den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse zu untersuchen.</p>
STAMPEDE	<p>Skelettbezogene Ereignisse werden in der Studie STAMPEDE definiert als pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression oder als Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung am Knochen oder eines chirurgischen Eingriffs am Knochen.</p> <p><u>Auswertung</u>: Zeit von der Randomisierung bis zum skelettbezogenen Ereignis (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p><u>Zensurierung</u>: Patienten ohne dokumentiertes Ereignis werden zum letzten Zeitpunkt zensiert.</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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Skelettbezogene Ereignisse 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
LATITUDE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
STAMPEDE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Nein	Niedrig



*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

LATITUDE:

Bei dem vorliegenden Endpunkt wird die gesamte ITT-Population analysiert. Es erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine Entblindung der Patientengruppen wurde erst nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, wodurch keine Verzerrung vorliegt. Eine potenzielle Verzerrung durch den Einsatz von Knochen-beeinflussender Medikation wird durch eine stratifizierte Analyse entkräftet. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse daher als niedrig eingestuft.

STAMPEDE:

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Bei der Erhebung des Endpunktes wird das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung ist nicht ergebnisorientiert. Die Endpunkterhebung erfolgt nicht verblindet. Jedoch ist aufgrund objektiver Erhebungskriterien von keinem negativen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auszugehen. Sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse daher als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für skelettbezogene Ereignisse aus LATITUDE und STAMPEDE

AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	AD in Monaten <sup>(4)</sup>
	n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]		n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]	p-Wert <sup>(3)</sup>	
Studie LATITUDE											
<b>Skelettbezogene Ereignisse</b>											
597	98 (16,42)	499 (83,58)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [36,01; N.A.]	602	125 (20,76)	477 (79,24)	N.A. [N.A.; N.A.]	33,02 [24,15; N.A.]	0,70 [0,54; 0,92]	N.A. 0,0086
<b>Klinische oder pathologische Frakturen</b>											
597	28 (4,69)	569 (95,31)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	602	25 (4,15)	577 (95,85)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	1,19 [0,67; 2,11]	N.A. 0,5453
<b>Rückenmarkskompression</b>											
597	22 (3,69)	575 (96,31)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	602	24 (3,99)	578 (96,01)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,84 [0,47; 1,50]	N.A. 0,5622

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

AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	AD in Monaten <sup>(4)</sup>
	n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]		n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]	p-Wert <sup>(3)</sup>	
<b>Palliative Bestrahlung am Knochen</b>											
597	67 (11,22)	530 (88,78)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	602	99 (16,45)	503 (83,55)	N.A. [N.A.; N.A.]	37,95 (33,84; N.A.)	0,60 [0,44; 0,82]	N.A. 0,0010
<b>Chirurgische Eingriffe am Knochen</b>											
597	4 (0,67)	593 (99,33)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	602	5 (0,83)	597 (99,17)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,74 [0,20; 2,77]	N.A. 0,6564
Studie STAMPEDE*											
<b>Skelettbezogene Ereignisse</b>											
500	140 (28)	N.A. [N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	502	216 (43)	N.A. [N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,45 [0,36; 0,58]	N.A.
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (1) entspricht dem 25. Perzentil											

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

AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	AD in Monaten <sup>(4)</sup>
	n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]		n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]	p-Wert <sup>(3)</sup>	
<p>(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2). STAMPEDE: Cox-Modell stratifiziert nach allen Statifizierungsfaktoren bis auf Randomisierungszentrum und ADT-Art</p> <p>(3) LATITUDE: Log-Rank Test für Gesamtpunkt</p> <p>(4) Absolute Differenz der Monate bis zur 75% Rate</p> <p>* In der Studie STAMPEDE wurden in den Vergleichsgruppen sowohl Prednison als auch Prednisolon verwendet. In der Kontrollgruppe erfolgte die Verabreichung von ADT ohne Placebo.</p>											

LATITUDE:

Für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse in der Studie LATITUDE zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron: HR 0,70 [0,54; 0,92]. Dies bedeutet, dass das Risiko für ein skelettbezogenes Ereignis durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 30% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt wird. Der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Das 25. Perzentil ist im AA-P-ADT Arm ebenfalls noch nicht erreicht. Das 25. Perzentil im Placebo-ADT Arm beträgt 33,02 Monate (Tabelle 4-26). In Bezug auf skelettbezogene Ereignisse weist AA-P-ADT somit einen Vorteil gegenüber der Placebo-ADT Behandlung auf, welcher auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird (Abbildung 6).

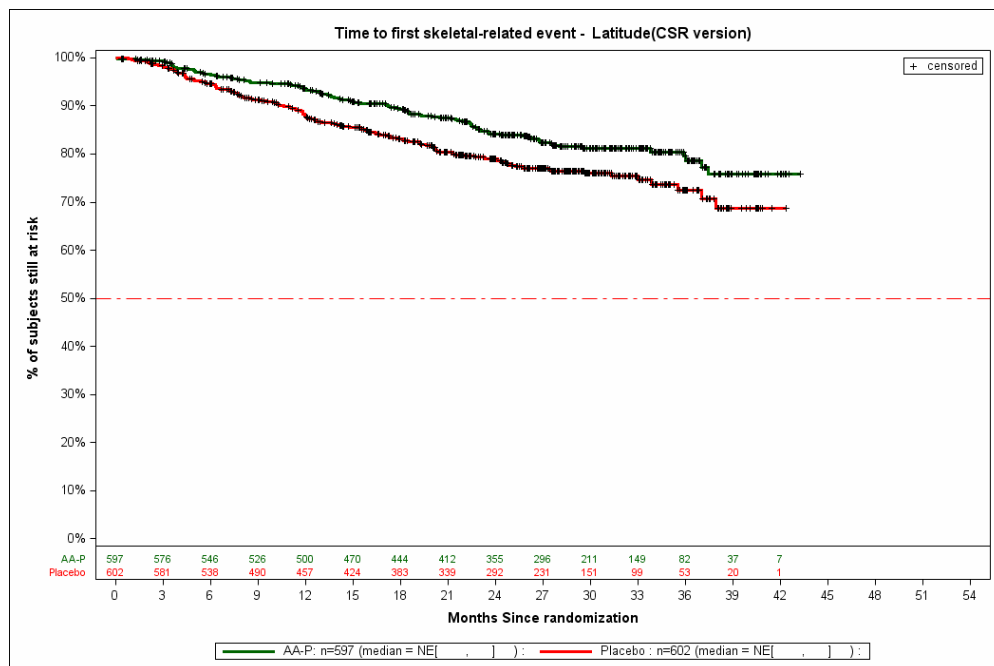


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der skelettbezogenen Ereignisse aus LATITUDE

Bei Betrachtung der Endpunktkomponenten zeigt sich für die skelettbezogenen Ereignisse in der Studie LATITUDE nur im Item „Palliative Bestrahlung am Knochen“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen AA-P-ADT und Placebo-ADT. Jedoch stellt dieser Unterpunkt anteilmäßig die meisten Ereignisse innerhalb des Endpunktes (49 von 98 Ereignissen im AA-P-ADT Arm, 72 von 125 Ereignissen im Placebo-ADT Arm; Tabelle 4-26) dar.

STAMPEDE:

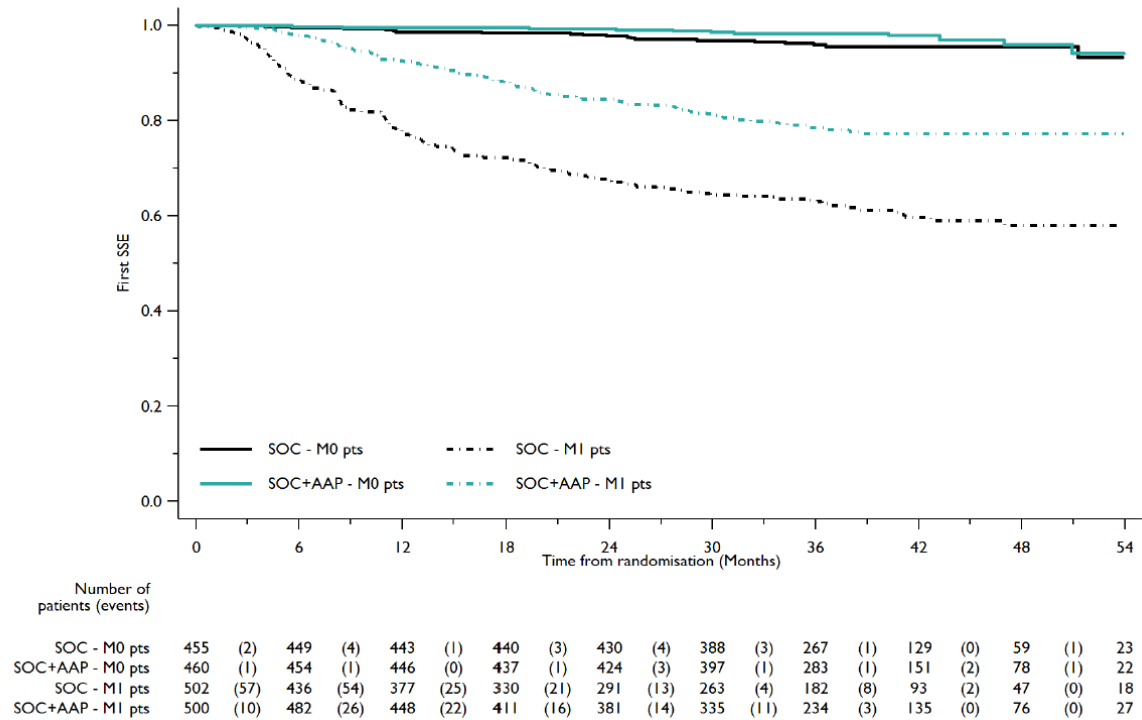


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve der skelettbezogenen Ereignisse aus STAMPEDE

In der Studie STAMPEDE wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil im Endpunkt Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis für Abirateron in der relevanten Subpopulation der fernmetastasierten Patienten identifiziert (HR=0,45 [0,36; 0,58]).

## Sensitivitätsanalyse

### LATITUDE:

Knochen-beeinflussende Medikation soll die Knochenstruktur stärken und Instabilitäten des Knochens senken. In der Studie LATITUDE sind hierzu Bisphosphonate und Denosumab als Begleitmedikation erlaubt. Um einen möglichen verzerrenden Einfluss der Einnahme Knochen-beeinflussender Begleitmedikation auf die Schätzung des Behandlungseffektes von Abirateron abzuschätzen, wurden zusätzliche stratifizierte Analysen durchgeführt (siehe Tabelle 4-27). Der Anteil an Patienten mit Knochen-beeinflussender Medikation ist in beiden Studienarmen vergleichbar (AA-P-ADT: 35%, Placebo-ADT: 34%). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Einnahme von Knochen-beeinflussender Medikation ergab sich nicht (Interaktion-p-Wert=0,2681). Der Vergleich des Abirateron Behandlungseffektes innerhalb der Strata mit dem Behandlungseffekt in der gesamten Studienpopulation ergab keinen Hinweis darauf, dass die Einnahme von knochen-beeinflussender Medikation die Schätzung des Abirateron Behandlungseffektes verzerrt haben könnte.

Tabelle 4-27: Sensitivitätsanalyse zu skelettbezogenen Ereignissen aus LATITUDE

Knochenbeeinflussende Medikation	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
Studie LATITUDE												
<b>Skelettbezogene Ereignisse</b>												
Ja	211	33 (15,6)	178 (84,4)	N.A.	N.A. [35,91; N.A.]	202	33 (16,3)	169 (83,7)	N.A.	N.A. [33,84; N.A.]	0,88 [0,54; 1,43] 0,6168	0,2681
Nein	386	65 (16,8)	321 (83,2)	N.A.	N.A. [33,81; N.A.]	400	92 (23,0)	308 (77,0)	N.A.	24,41 [19,29; 36,99]	0,64 [0,46; 0,88] 0,0053	
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (1) entspricht dem 25. Perzentil (2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2). (3) LATITUDE: Log-Rank Test (4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.												



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.

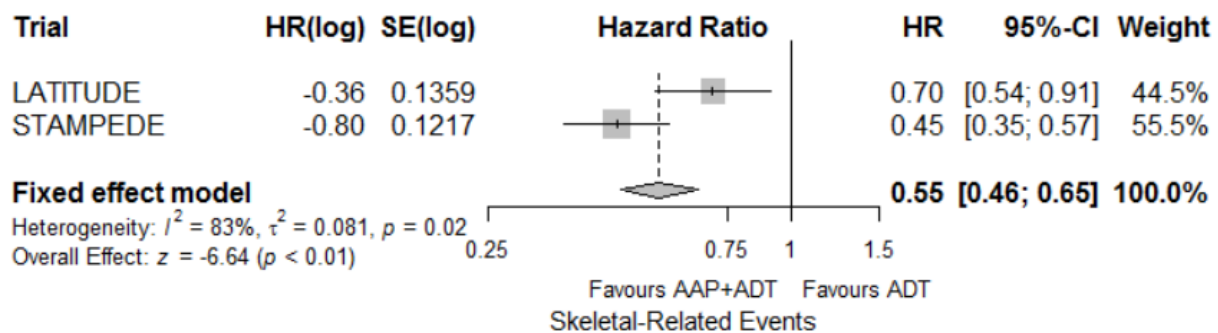


Abbildung 8: Meta-Analyse (FEM) zu Skelettbezogenen Ereignissen der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT +/- Placebo

Die Meta-Analyse zu skelettbezogenen Ereignissen zeigt eine heterogenere Datenlage ( $I^2=83\%$ ;  $p=0,02$ ) mit einem statistisch signifikanten Vorteil ( $p < 0,0001$ ) für AA-P-ADT und einer HR [95%-KI] von 0,55 [0,46; 0,65]. Die Ergebnisse dieser Meta-Analyse werden aufgrund der Heterogenität nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (Abschnitt 4.4).

### Sensitivitätsanalyse

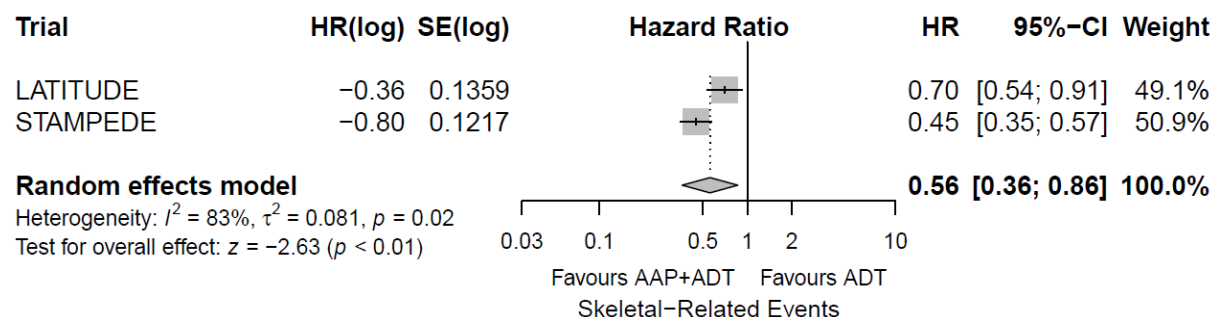


Abbildung 9: Meta-Analyse (REM) zu skelettbezogenen Ereignissen der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT +/- Placebo

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis des Modells mit zufälligen Effekten (REM) (Abschnitt 4.2.5.4), bestätigt das Modell mit festen Effekten (FEM) mit einem statistisch signifikanten Vorteil ( $p < 0,01$ ) für AA-P-ADT und einer HR [95%-KI] von 0,56 [0,36; 0,86].

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 – Symptomatische lokale Progression

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von symptomatischer lokaler Progression

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	Die symptomatische lokale Progression ist wie folgt definiert: Harnröhrenobstruktion oder Blasenauslassobstruktion, die eine medizinische Behandlung erfordert. Das Auftreten dieser Ereignisse wird vom Prüfarzt festgestellt. <u>Auswertung:</u> Zeit von der Randomisierung bis zur ersten symptomatischen Progression (Kaplan-Meier-Analyse) <u>Zensierung:</u> Patienten ohne Ereignis werden 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis zensiert. Im Falle einer Nicht-Behandlung wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.
STAMPEDE	Nicht zutreffend

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 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische lokale 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
LATITUDE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
STAMPEDE	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### LATITUDE:

Bei dem vorliegenden Endpunkt wird die gesamten ITT Population analysiert. Es erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und

nachvollziehbar. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine Entblindung der Patientengruppen wurde erst nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, wodurch keine Verzerrung vorliegt. Desweiteren konnten keine sonstigen verzerrenden Aspekte festgestellt werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt symptomatische lokale Progression daher als niedrig eingestuft.

STAMPEDE:

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für symptomatische lokale Progression aus LATITUDE

AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	AD in Monaten <sup>(4)</sup>
Studie LATITUDE											
Symptomatische lokale Progression											
597	33 (5,53)	564 (94,47)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	602	37 (6,15)	565 (93,85)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,67 [0,42; 1,08]	N.A. 0,1010
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2)</p> <p>(3) LATITUDE: Log-Rank Test</p> <p>(4) Absolute Differenz der Monate bis zur 75% Rate</p>											

Für den Endpunkt symptomatische lokale Progression aus LATITUDE zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. Der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Das 25. Perzentil wurde ebenfalls in beiden Armen nicht erreicht (Tabelle 4-26). In der Kaplan-Meier-Kurve ist eine leichte Verzögerung des Auftretens der Ereignisse im AA-P-ADT Arm zu erkennen, was auf einen Vorteil gegenüber der Placebo-ADT Behandlung hinweisen kann (Abbildung 10).

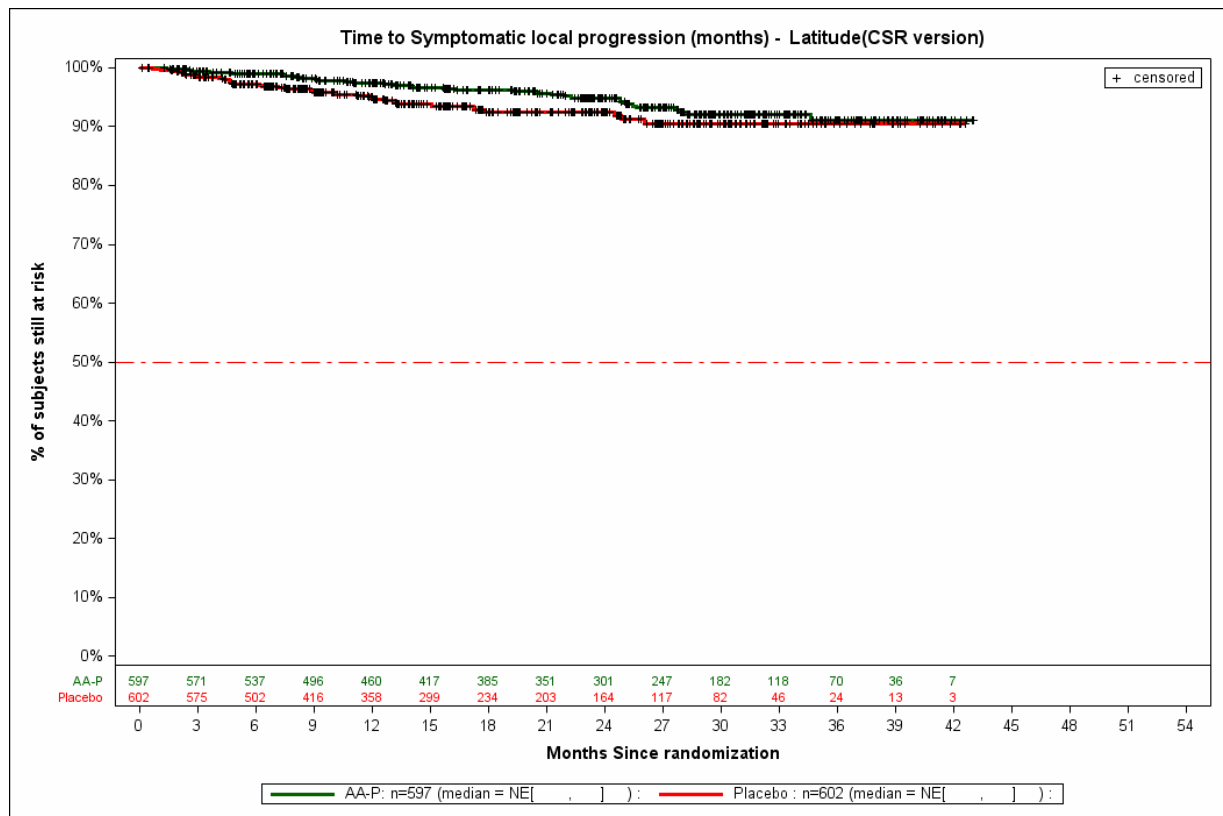


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der symptomatischen lokalen Progression aus LATITUDE

*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.*

Nicht zutreffend.

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 – (Radiografisches) progressionsfreies Überleben (rPFS und PFS)

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von rPFS und PFS

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	<p>Radiographisches progressionsfreies Überleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt der radiographischen Progression oder dem Tod. Beide Ereignisse werden vom Prüfarzt bewertet.</p> <p>Radiographische Progression ist definiert als Progress von Weichteilläsionen oder Knochenmetastasen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. Ein Progress von Weichteilläsionen wird mittels CT oder MRT nach den RECIST 1.1 Kriterien ermittelt.</li> <li>II. Ein Progress von Knochenmetastasen wird (anhand der modifizierten PCWG2 Kriterien) angenommen, wenn: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. im ersten Skelettszintigramm (<math>\geq 16</math> Wochen nach Behandlungsbeginn) <math>\geq 2</math> neue Läsionen detektiert werden, die in einem weiteren Szintigramm (<math>\geq 6</math> Wochen nach dem ersten bzw. weitere im Abstand von 4 Monaten) mit <math>\geq 2</math> zusätzlichen neuen Läsionen bestätigt werden (insgesamt <math>\geq 4</math> neue Läsionen im Vergleich zur Baseline);</li> <li>b. in einem Skelettszintigramm erstmals <math>\geq 2</math> neue Läsionen in einem Skelettszintigramm detektiert werden (nachdem das erste Skelettszintigramm <math>\geq 16</math> Wochen nach Behandlungsbeginn weniger als 2 neue Läsionen detektierte) (insgesamt <math>\geq 2</math> neue Läsionen im Vergleich zur Baseline).</li> </ol> </li> </ol> <p><u>Auswertung:</u> Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Progression (Kaplan-Meier-Analyse)</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert</p>
STAMPEDE	<p>Progressionsfreies Überleben als kombinierter Endpunkt ist definiert 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 des Prostatakarzinoms</li> </ul> <p>Demzufolge beinhaltet das progressionsfreie Überleben radiologische und klinische Merkmale der Progression.</p> <p><u>Auswertung:</u> Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Merkmal der Progression (wie definiert).</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert.</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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für rPFS und PFS 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
LATITUDE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
STAMPEDE	Niedrig	nein	Ja	ja	nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

#### LATITUDE:

Bei dem vorliegenden Endpunkt wird die gesamte ITT-Population analysiert. Es erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine Entblindung der Patientengruppen wurde erst nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, wodurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) daher als niedrig eingestuft.

#### STAMPEDE:

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Bei der Erhebung des Endpunktes wird das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung ist nicht ergebnisorientiert. Die Endpunkterhebung erfolgt nicht verblindet. Jedoch ist aufgrund objektiver Erhebungskriterien von keinem negativen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auszugehen. Sonstige potenziell verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für rPFS und PFS aus LATITUDE und STAMPEDE

AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	AD in Monaten <sup>(4)</sup>
	n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]		n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]	p-Wert <sup>(3)</sup>	
Studie LATITUDE											
<b>Radiographisches progressionsfreies Überleben</b>											
597	239 (40,03)	358 (59,97)	33,02 [29,57; N.A.]	14,59 [11,47; 15,61]	602	354 (58,80)	248 (41,20)	14,78 [14,69; 18,27]	7,43 [7,29; 10,58]	0,47 [0,40; 0,55] <0,0001	7,16
<b>Progress durch Knochenläsionen</b>											
597	101 (16,92)	496 (83,08)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [33,02.; N.A.]	602	142 (23,59)	460 (76,41)	N.A. [N.A.; N.A.]	22,44 [18,46; 29,50]	0,61 [0,48; 0,79] 0,0002	N.A.
<b>Progress durch Weichteil- und Knochenläsionen</b>											
597	38 (6,37)	559 (93,63)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	602	72 (11,96)	530 (88,04)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. N.A.; N.A.]	0,47 [0,32; 0,70] 0,0001	N.A.



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

AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	AD in Monaten <sup>(4)</sup>
	n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]		n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]	p-Wert <sup>(3)</sup>	
<b>Progress durch Weichteilläsionen</b>											
597	63 (10,55)	534 (89,45)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	602	106 (17,61)	496 (82,39)	N.A. [N.A.; N.A.]	40,44 [30,36; N.A.]	0,54 [0,39; 0,73]	<0,0001
<b>Progress definiert durch Tod</b>											
597	37 (6,20)	560 (93,80)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	602	34 (5,65)	568 (94,35)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	1,00 [0,63; 1,60]	0,9985
Studie STAMPEDE*											
<b>Progressionsfreies Überleben</b>											
500	173 (34,6)	N.A. (N.A.)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	502	301 (59,96%)	N.A. (N.A.)	24 [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,43 [0,36; 0,52]	N.A.
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (1) entspricht dem 25. Perzentil											

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

AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	AD in Monaten <sup>(4)</sup>
	n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]		n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]	p-Wert <sup>(3)</sup>	
<p>(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2). STAMPEDE: Cox-Modell stratifiziert nach allen Statifizierungsfaktoren bis auf Randomisierungszentrum und ADT-Art</p> <p>(3) Log-Rank Test</p> <p>(4) Absolute Differenz der Monate bis zur 75% Rate</p> <p>* In der Studie STAMPEDE wurden in den Vergleichsgruppen sowohl Prednison als auch Prednisolon verwendet. In der Kontrollgruppe erfolgte die Verabreichung von ADT ohne Placebo.</p>											

LATITUDE:

Für das radiographische progressionsfreie Überleben in der Studie LATITUDE zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron: HR 0,47 [0,40; 0,55]. Dies bedeutet, dass das Risiko einer radiographischen Progression durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 53% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt wird.

Die mediane Zeit bis zu einer radiographischen Progression in der Studie LATITUDE beträgt 33,02 Monate im AA-P-ADT Arm und 14,78 Monate im Placebo-ADT Arm. Das 25. Perzentil beträgt im AA-P-ADT Arm 14,56 Monate und ist damit um 7,13 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (7,43 Monate). Damit weist AA-P-ADT einen Vorteil in Bezug auf das Auftreten von radiographischer Progression auf, welcher auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird (Abbildung 11).

Bei Betrachtung der Einzelkomponenten für das radiographische progressionsfreie Überleben in LATITUDE zeigt sich bei allen Punkten zum Progress durch Knochenläsionen bzw. Weichteilläsionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen AA-P-ADT und Placebo-ADT (Tabelle 4-33). Der Unterpunkt „Progress definiert durch Tod“ zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, jedoch stellt dieser Unterpunkt prozentual die wenigsten Ereignisse innerhalb des Endpunkts (37 von 597 Ereignisse im AA-P-ADT Arm, 34 von 602 Ereignisse im Placebo-ADT Arm; Tabelle 4-33). Im Unterschied zum Endpunkt OS werden hier lediglich Patienten betrachtet, deren erste Progression definiert ist durch den Tod.

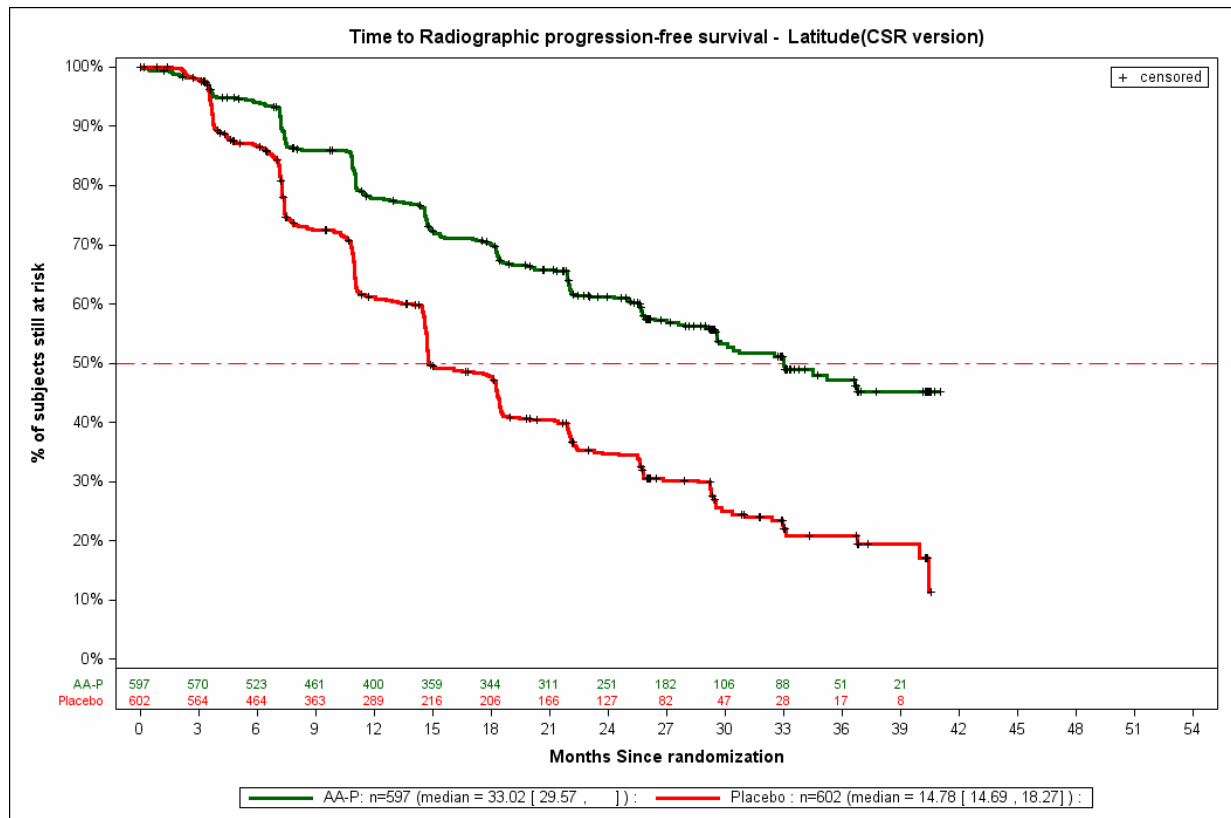


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Ereignisse für radiographisches progressionsfreies Überleben aus LATITUDE

### STAMPEDE:

Für das progressionsfreie Überleben in der Studie STAMPEDE zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von AA-P-ADT: HR 0,43 [0,36; 0,52]. Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch die zusätzliche Gabe von AA-P zur ADT um 57% gegenüber der Behandlung mit ADT gesenkt wird.

*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.*

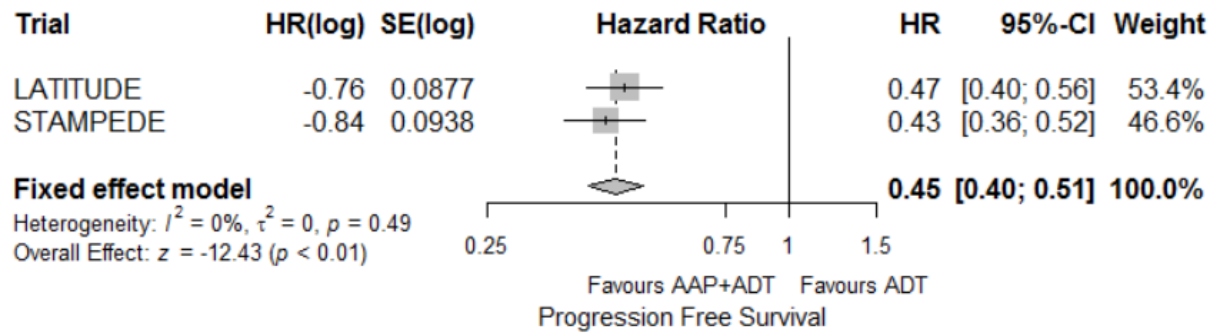


Abbildung 12: Meta-Analyse (FEM) zum (radiographischen) progressionsfreien Überleben der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT +/- Placebo

Die Meta-Analyse zum progressionsfreien Überleben zeigt eine homogene Datenlage ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,49$ ), mit einem statistisch signifikanten Vorteil ( $p < .0001$ ) für AA-P-ADT und einer HR [95%-KI] von 0,45 [0,40; 0,51].

### Sensitivitätsanalyse

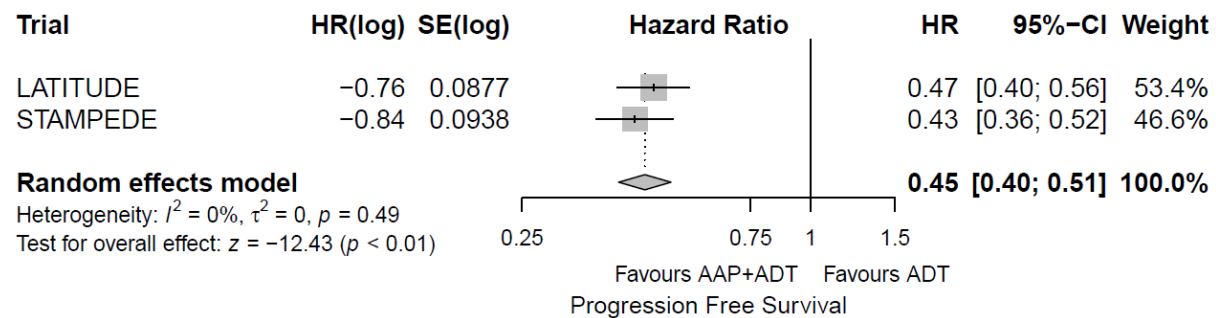


Abbildung 13: Meta-Analyse (REM) zum (radiographischen) progressionsfreien Überleben der Studien LATITUDE und STAMPEDE; AA-P-ADT versus ADT +/- Placebo

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis des Modells mit zufälligen Effekten (REM) (Abschnitt 4.2.5.4), bestätigt das Modell mit festen Effekten (FEM) mit einem statistisch signifikanten Vorteil ( $p < 0,01$ ) für AA-P-ADT und einer HR [95%-KI] von 0,45 [0,40; 0,51].

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 – Überleben ohne Therapieversagen (FFS)

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von FFS

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	Endpunkt nicht zutreffend
STAMPEDE	<p>Überleben ohne Therapieversagen (FFS) wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemisches Versagen</li> <li>• Lokale Progression</li> <li>• skelettbezogene Ereignisse (Krankheitsprogression bestätigt)</li> <li>• Lymphknotenprogression</li> <li>• Progression oder Neuauftreten von Fernmetastasen</li> <li>• Tod aufgrund des Prostatakarzinoms</li> </ul> <p>Sofern ein verdächtiges Ereignis hinsichtlich der lokalen Progression, Lymphknotenprogression, Progression der Fernmetastasen auftritt, wird es zum Überleben ohne Therapieversagen gezählt. Somit handelt es sich bei dem Endpunkt um einen kombinierten Endpunkt.</p> <p><u>Auswertung:</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt eines Events (Kaplan-Meier-Analyse)</p> <p><u>Zensierung:</u> Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt der letzten Bewertung zensiert.</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 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Überleben ohne Therapieversagen 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
LATITUDE	Nicht zutreffend					
STAMPEDE	Niedrig	Nein	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

LATITUDE:

Endpunkt nicht zutreffend.

STAMPEDE:

Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Bei der Erhebung des Endpunktes wird das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung ist nicht ergebnisorientiert. Die Endpunkterhebung erfolgt nicht verblindet. Jedoch ist aufgrund objektiver Erhebungskriterien von keinem negativen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auszugehen. Sonstige potenziell verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

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

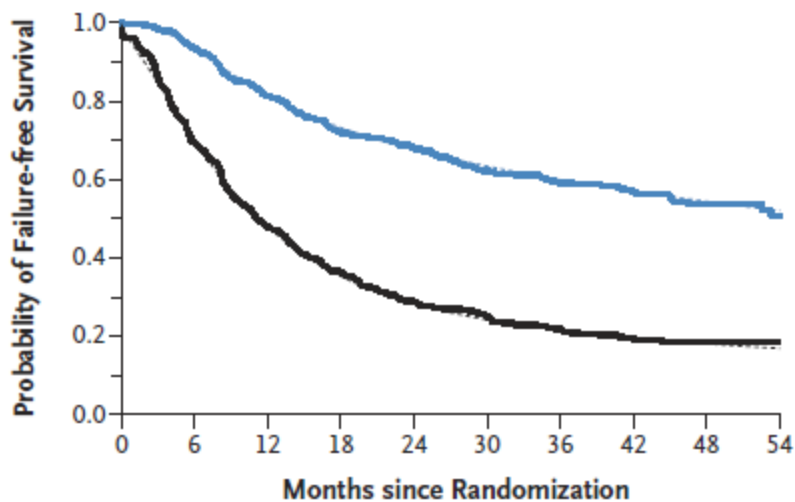
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Überleben ohne Therapieversagen aus STAMPEDE

AA-P-ADT					ADT					AA-P-ADT vs. ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Monate bis zur 75% Rate <sup>(3)</sup> [95%-KI]	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten [95%-KI]	Monate bis zur 75% Rate <sup>(3)</sup> [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>(1)</sup>	AD in Monaten <sup>(2)</sup>
	n (%)	n (%)				n (%)	n (%)				
Studie STAMPEDE											
500	210 (42,0)	N.A. (N.A.)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	502	393 (78,29)	N.A. (N.A.)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.A. [N.A.; N.A.]	0,31 [0,26; 0,37]	N.A. [N.A.; N.A.]
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht</p> <p>(1) STAMPEDE: Cox-Modell stratifiziert nach allen Statifizierungsfaktoren bis auf Randomisierungszentrum und ADT-Art</p> <p>(2) Absolute Differenz der medianen Zeit</p> <p>(3) entspricht dem 25. Perzentil</p>											



Für den Endpunkt Überleben ohne Therapieversagen in der Studie STAMPEDE zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron: HR 0,31 (0,26; 0,37). Dies bedeutet, dass das Risiko für ein Therapieversagen durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 69% gegenüber der Behandlung mit ADT gesenkt wird.

#### D Failure-free Survival in Patients with Metastatic Disease



#### No. of Patients

#### (no. of treatment-failure events)

Combination therapy	500	(92)	399	(65)	326	(40)	202	(11)	63
ADT alone	502	(258)	236	(93)	139	(33)	83	(9)	23

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens ohne Therapieversagen aus STAMPEDE [30]

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1.6 Morbidität – Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von schweren Schmerzen (Opiatgebrauch)

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	<p>Der Endpunkt schwere Schmerzen wird über das Ereignis „chronischer Opiatgebrauch“ operationalisiert und ist wie folgt definiert: Erstmaliger Einsatz oder Intensivierung (bzgl. Dosis und Häufigkeit) einer bestehenden Opioid-Therapie nach Behandlungsbeginn (Zyklus 1 Tag 1) für mindestens 3 Wochen oral bzw. 7 Tage parenteral.</p> <p><u>Auswertung:</u> Zeit von der Randomisierung bis zum Ereignis "chronischer Opiatgebrauch" (Kaplan-Meier-Analyse)</p> <p><u>Zensurierung:</u> Patienten ohne Ereignis werden 30 Tage nach Erhalt der letzten Dosis zensiert. Im Falle einer Nicht-Behandlung wird der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse:</b> Zeit bis zum erstmaligen Opiatgebrauch (Kaplan-Meier-Analyse) Zeit bis Anstieg des Opioidgebrauchs (Kaplan-Meier-Analyse)</p>
STAMPEDE	Nicht zutreffend

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Opiatgebrauch 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
LATITUDE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
STAMPEDE	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt wird die gesamte ITT-Population analysiert. Es erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine Entblindung der Patientengruppen wurde erst nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, wodurch keine Verzerrung vorliegt. Auf Basis einer Arzt-Patienten Entscheidung wurde die Opiattherapie patientenorientiert begonnen oder intensiviert. Durch die doppelte Verblindung kann das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft werden. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Opiatgebrauch daher als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für schwere Schmerzen (Opiatgebrauch) aus LATITUDE

AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	AD in Monaten <sup>(4)</sup>
	n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]		n (%)	n (%)	[95%-KI]	[95%-KI]	p-Wert <sup>(3)</sup>	
Studie LATITUDE											
<b>Chronischer Opiatgebrauch</b>											
597	124 (20,77)	473 (79,23)	N.A. [N.A.; N.A.]	29,18 [25,79; N.A.]	602	137 (22,76)	465 (77,24)	N.A. [N.A.; N.A.]	18,69 [15,93; 25,69]	0,71 [0,55; 0,90] 0,0051	10,49
<b>Erstmaliger Opiatgebrauch</b>											
559	109 (19,50)	450 (80,50)	N.A. [N.A.; N.A.]	30,49 [26,81; N.A.]	553	121 (21,88)	432 (78,12)	N.A. [N.A.; N.A.]	19,38 [16,39; 26,45]	0,68 [0,52; 0,88] 0,0037	11,11
<b>Gesteigerter Opiatgebrauch</b>											
38	15 (39,47)	23 (60,53)	N.A. [13,17; N.A.]	10,84 [0,49; 16,30]	49	16 (32,65)	33 (67,35)	N.A. [16,76; N.A.]	9,46 [1,68; 26,25]	1,09 [0,54; 2,20] 0,8180	1,38

AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; AD = Absolute Differenz; HR = Hazard Ratio;  
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten;  
N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) entspricht dem 25. Perzentil

(2) LATITUDE: Cox-Modell nicht stratifiziert

(3) LATITUDE: Log-Rank Test

(4) Absolute Differenz der Monate bis zur 75% Rate

Für den Endpunkt schwere Schmerzen (Opiatgebrauch) in LATITUDE zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron: HR 0,71 [0,55; 0,90]. Dies bedeutet, dass das Risiko für schwere Schmerzen durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 29% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt wird.

Der Median wurde in der Studie LATITUDE in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Das 25. Perzentil beträgt im AA-P-ADT Arm 29,18 Monate und ist damit um 10,49 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (18,69 Monate). Somit weist AA-P-ADT einen Vorteil in Bezug auf schwere Schmerzen auf, welcher auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird (Abbildung 15).

Im Einzelpunkt „Erstmaliger Opiatgebrauch“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen AA-P-ADT und Placebo-ADT; 0,68 [0,52; 0,88]. Der Einzelpunkt „Gesteigerter Opiatgebrauch“ zeigt keinen statistischen Unterschied zwischen AA-P-ADT und Placebo-ADT. Jedoch umfasst dieser Unterpunkt nur wenige Patienten innerhalb des Endpunkts (38 von 597 Patienten im AA-P-ADT Arm, 49 von 602 Ereignissen im Placebo-ADT Arm; Tabelle 4-26).

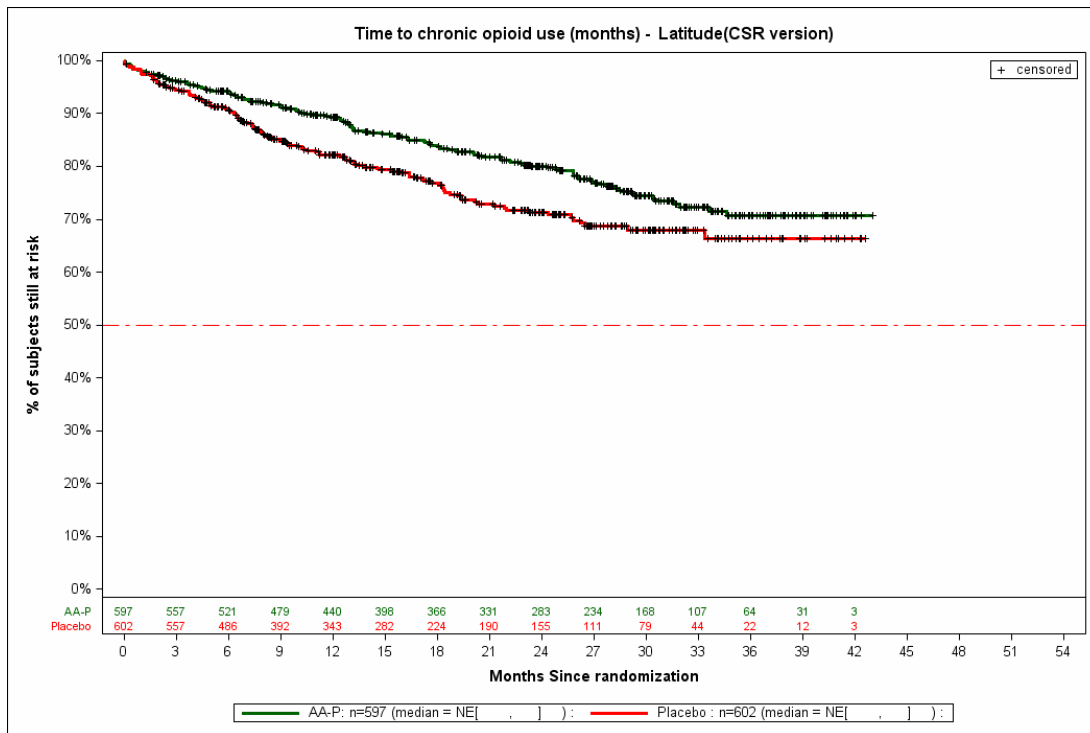


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der Ereignisse zu schweren Schmerzen (chronischer Opiatgebrauch) aus LATITUDE

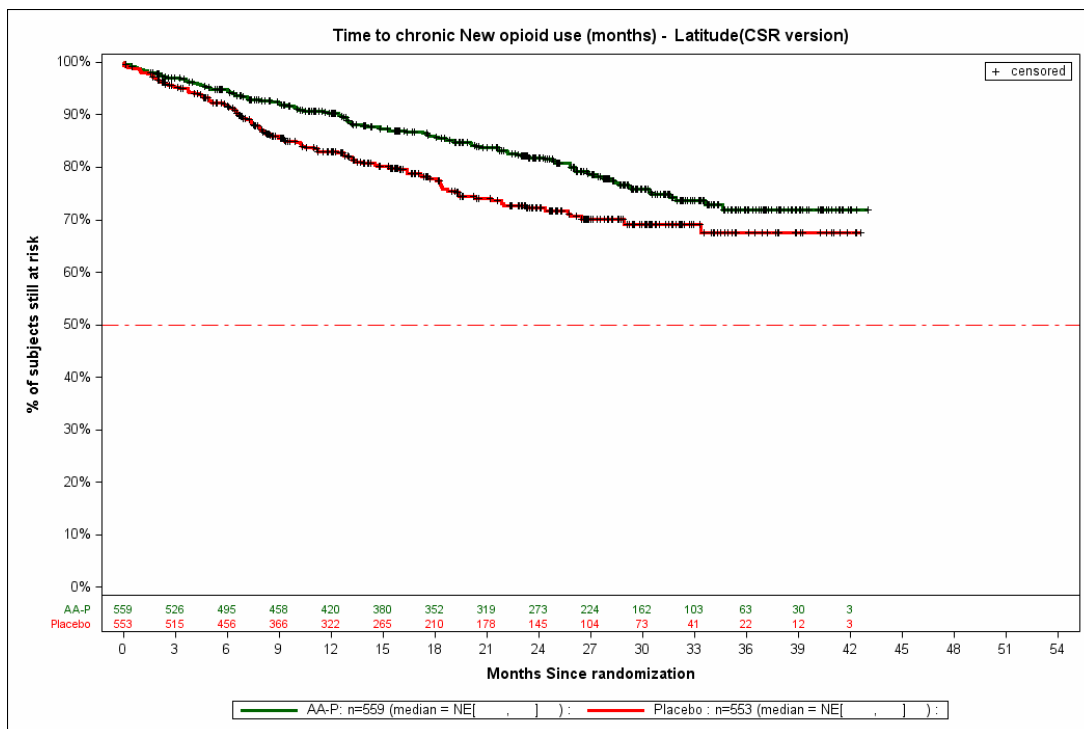


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Ereignisse zu schweren Schmerzen (erstmaliger Opiatgebrauch) aus LATITUDE



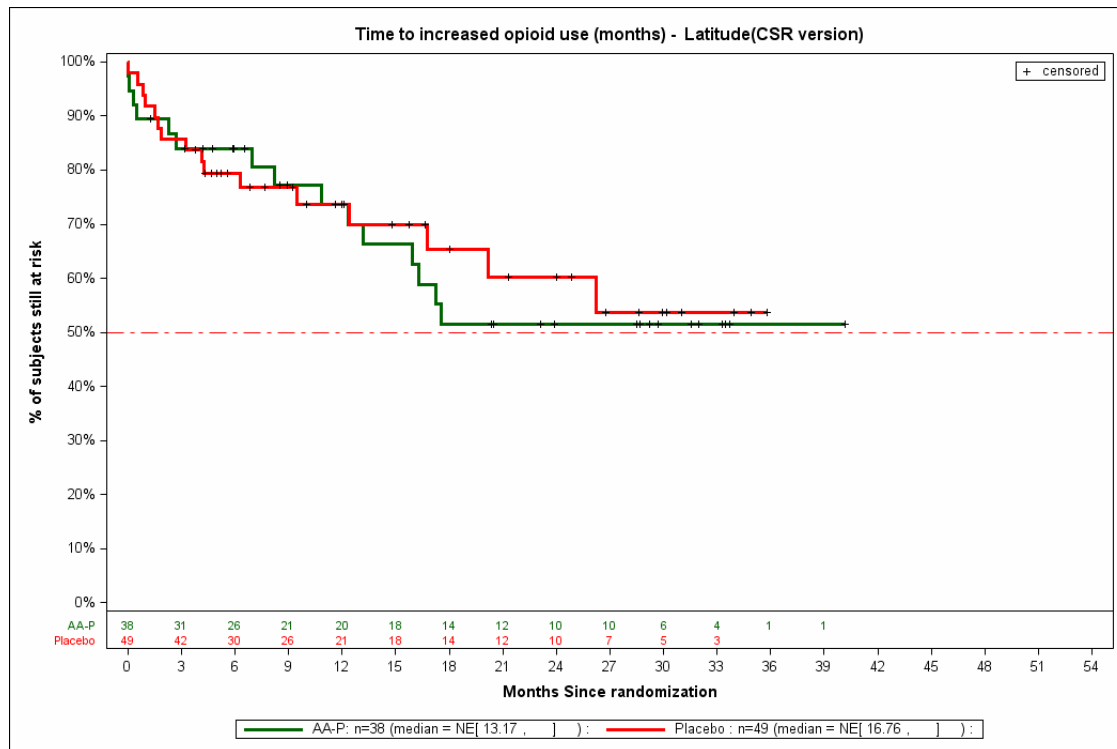


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Ereignisse zu schweren Schmerzen (gesteigerter Opiatgebrauch) aus LATITUDE

*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.*

Nicht zutreffend.

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 – Schmerzen 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 4-40: Operationalisierung von Schmerzen gemäß BPI-SF

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	<p>Erhebung zur Baseline, anschließend monatlich (Zyklus 1-13) bzw. zweimonatlich (ab Zyklus 14) am ersten Tag eines jeden Zyklus bis zur radiographischen oder klinischen Krankheitsprogression, sowie nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 30 Tagen.</p> <p>Die Schmerzen werden anhand des aus 11 Items bestehenden BPI-SF-Fragebogens erfasst. Eine Änderung der Schmerzen unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert. Als Zeitpunkte sind definiert: die Baseline-Erhebung, Tag 1 eines jeden Zyklus und die Visite am Studienende.</p> <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) Folgende Skalen werden mit den entsprechenden MIDs analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- stärkster Schmerz (Item 3): MID = 1, 2, 3, 4 Punkte</li> <li>- durchschnittliche Schmerzintensität (Items 3, 4, 5 und 6): MID = 1, 2, 3 und 4 Punkte</li> <li>- Schmerzbeeinträchtigung (Items 9A-9G): MID = 1, 2, 3, 4 Punkte</li> </ul> </li> <li>• Mittelwertdifferenzen (mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline, Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g) <ul style="list-style-type: none"> <li>- ohne Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt*Erhebungszeitpunkt (entsprechende Daten über alle Zyklen im Ergebnisteil)</li> </ul> </li> </ul>

<p>- unter Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt*Erhebungszeitpunkt (entsprechende Daten pro Zyklus in Anhang 4-G)</p> <p><b>Sensitivitätsanalyse</b> Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wird eine stratifizierte Analyse (analgetische Medikation ja/nein) durchgeführt, um einen potenziellen Einfluss analgetischer Medikation auf den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF zu untersuchen.</p>
<p>STAMPEDE Nicht zutreffend</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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzen 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
LATITUDE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Niedrig
STAMPEDE	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt wird die gesamte ITT-Population analysiert. Es erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar.

In den Ereigniszeitanalysen werden fehlende Werte als „kein Ereignis“ gewertet und zensiert. Für die MMRM-Analysen können insgesamt über 94% der Patienten der ITT-Population in der MMRM-Analyse berücksichtigt werden (Tabelle 4-44), da sie mindestens einen Baseline- und einen Folgewert haben. Somit wird bei der Erhebung des Endpunktes Schmerzen gemäß BPI-SF das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt angesehen.

Tabelle 4-42: Berücksichtigungsanteil des BPI-SF nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	AA-P					Placebo				
	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%)	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote ohne Todesfälle (%)
Baseline	570	597	95,5	597	95,5	579	602	96,2	602	96,2
Zyklus 2	583	597	97,7	594	98,1	591	602	98,2	602	98,2
Zyklus 3	567	588	96,4	590	96,1	577	596	96,8	601	96,0
Zyklus 4	565	581	97,2	586	96,4	568	587	96,8	596	95,3
Zyklus 5	551	572	96,3	581	94,8	551	574	96,0	594	92,8
Zyklus 6	543	562	96,6	581	93,5	516	550	93,8	589	87,6
Zyklus 7	534	550	97,1	579	92,2	500	522	95,8	583	85,8
Zyklus 8	517	537	96,3	577	89,6	474	498	95,2	576	82,3
Zyklus 9	509	530	96,0	574	88,7	451	476	94,7	566	79,7
Zyklus 10	493	514	95,9	571	86,3	430	451	95,3	560	76,8
Zyklus 11	485	497	97,6	569	85,2	389	412	94,4	555	70,1
Zyklus 12	475	492	96,5	568	83,6	379	397	95,5	549	69,0
Zyklus 13	467	483	96,7	564	82,8	365	383	95,3	544	67,1
Zyklus 15	440	472	93,2	552	79,7	332	361	92,0	526	63,1
Zyklus 17	411	440	93,4	544	75,6	291	323	90,1	510	57,1
Zyklus 19	395	414	95,4	525	75,2	262	285	91,9	491	53,4
Zyklus 21	370	398	93,0	507	73,0	228	250	91,2	475	48,0
Zyklus 23	347	374	92,8	498	69,7	202	228	88,6	453	44,6

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

Zyklus	AA-P					Placebo				
	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%)	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote ohne Todesfälle (%)
Zyklus 25	336	354	94,9	481	69,9	185	203	91,1	439	42,1
Zyklus 27	303	324	93,5	469	64,6	157	176	89,2	428	36,7
Zyklus 29	264	282	93,6	459	57,5	129	148	87,2	415	31,1
Zyklus 31	231	251	92,0	452	51,1	109	122	89,3	403	27,0
Zyklus 33	194	209	92,8	443	43,8	83	91	91,2	395	21,0
Zyklus 35	143	157	91,1	440	32,5	64	66	97,0	388	16,5
Zyklus 37	115	120	95,8	438	26,3	47	48	97,9	379	12,4
Zyklus 39	82	88	93,2	433	18,9	27	30	90,0	371	7,3
Zyklus 41	57	63	90,5	429	13,3	20	22	90,9	368	5,4
Zyklus 43	37	40	92,5	429	8,6	14	15	93,3	365	3,8
Zyklus 45	19	21	90,5	428	4,4	8	9	88,9	365	2,2
Zyklus 47	3	3	100,0	428	0,7	1	1	100,0	365	0,3

Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine Entblindung der Patientengruppen wurde erst nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, wodurch keine Verzerrung vorliegt. Eine potenzielle Verzerrung durch erlaubten Analgetikagebrauch wird mittels einer stratifizierten Analyse entkräftet. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 für Schmerzen gemäß BPI-SF aus LATITUDE (Ereigniszeitanalyse)

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
Studie LATITUDE											
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)</b>											
1 Punkt	597	246 (41,2)	351 (58,8)	N.A.	4,63	602	309 (51,3)	293 (48,7)	11,3	2,79	0,69 [0,58; 0,82] <0,0001
2 Punkte	597	173 (29,0)	424 (71,0)	N.A.	11,07	602	228 (37,9)	374 (62,1)	N.A.	5,62	0,63 [0,52; 0,77] <0,0001
3 Punkte	597	109 (18,3)	488 (81,7)	N.A.	N.A.	602	158 (26,2)	444 (73,8)	N.A.	11,10	0,57 [0,44; 0,73] <0,0001
4 Punkte	597	65 (10,9)	532 (89,1)	N.A.	N.A.	602	102 (16,9)	500 (83,1)	N.A.	26,78	0,49 [0,36; 0,67] <0,0001

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)</b>											
1 Punkt	597	263 (44,1)	334 (55,9)	N.A.	1,84	602	242 (40,2)	360 (59,8)	N.A.	1,87	1,10 [0,92; 1,31] 0,3052
2 Punkte	597	204 (34,2)	393 (65,8)	N.A.	3,22	602	173 (28,7)	429 (71,3)	N.A.	5,59	1,19 [0,97; 1,46] 0,0919
3 Punkte	597	144 (24,1)	453 (75,9)	N.A.	16,36	602	177 (19,4)	485 (80,6)	N.A.	N.A.	1,21 [0,95; 1,54] 0,1308
4 Punkte	597	93 (15,6)	504 (84,4)	N.A.	N.A.	602	74 (12,3)	528 (87,7)	N.A.	N.A.	1,21 [0,89; 1,64] 0,2220
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>											
1 Punkt	597	367 (61,5)	230 (38,5)	9,2	1,87	602	418 (69,4)	184 (30,6)	4,6	1,87	0,73 [0,63; 0,84] <0,0001



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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
2 Punkte	597	269 (45,1)	328 (54,9)	24,0	6,47	602	321 (53,3)	281 (46,7)	11,1	3,68	0,68 [0,58; 0,81] <0,0001
3 Punkte	597	178 (29,8)	419 (70,2)	N.A.	12,95	602	220 (36,5)	382 (63,5)	29,5	7,39	0,65 [0,53; 0,79] <0,0001
4 Punkte	597	106 (17,8)	491 (82,2)	N.A.	34,99	602	139 (23,1)	463 (76,9)	N.A.	16,56	0,60 [0,46; 0,77] <0,0001
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>											
1 Punkt	597	256 (42,9)	341 (57,1)	N.A.	1,02	602	229 (38,0)	373 (62,0)	N.A.	1,87	1,17 [0,97; 1,39] 0,0942
2 Punkte	597	165 (27,6)	432 (72,4)	N.A.	5,55	602	135 (22,4)	467 (77,6)	N.A.	29,47	1,24 [0,99; 1,56] 0,0661
3 Punkte	597	92 (15,4)	505 (84,6)	N.A.	N.A.	602	73 (12,1)	529 (87,9)	N.A.	N.A.	1,24 [0,91; 1,69] 0,1677

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
4 Punkte	597	40 (6,7)	557 (93,3)	N.A.	N.A.	602	42 (7,0)	560 (93,0)	N.A.	N.A.	0,91 [0,59; 1,41] 0,6778
<b>Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)</b>											
1 Punkt	597	320 (53,6)	277 (46,4)	14,9	2,83	602	371 (61,6)	231 (38,4)	7,3	1,91	0,70 [0,60; 0,82] <0,0001
2 Punkte	597	232 (38,9)	365 (61,1)	36,9	9,23	602	298 (49,5)	304 (50,5)	14,9	4,44	0,61 [0,51; 0,72] <0,0001
3 Punkte	597	161 (27,0)	436 (73,0)	N.A.	18,40	602	227 (37,7)	375 (62,3)	27,4	7,46	0,55 [0,45; 0,67] <0,0001
4 Punkte	597	114 (19,1)	483 (80,9)	N.A.	31,34	602	169 (28,1)	433 (71,9)	36,9	11,56	0,51 [0,40; 0,65] <0,0001
<b>Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (BPI9a-9g)</b>											

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
1 Punkt	597	201 (33,7)	396 (66,3)	N.A.	1,87	602	181 (30,1)	421 (69,9)	N.A.	2,73	1,15 [0,94; 1,40] 0,1776
2 Punkte	597	120 (20,1)	477 (79,9)	N.A.	N.A.	602	113 (18,8)	489 (81,2)	N.A.	N.A.	1,06 [0,82; 1,37] 0,6624
3 Punkte	597	77 (12,9)	520 (87,1)	N.A.	N.A.	602	71 (11,8)	531 (88,2)	N.A.	N.A.	1,06 [0,77; 1,46] 0,7278
4 Punkte	597	43 (7,2)	554 (92,8)	N.A.	N.A.	602	53 (8,8)	549 (91,2)	N.A.	N.A.	0,79 [0,53; 1,18] 0,2436

AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory - Short Form; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) entspricht dem 25. Perzentil

(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).

Für die Schmerzen gemäß BPI-SF in der Studie LATITUDE zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron in allen beobachteten Items mit allen angewandten MIDs in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Tabelle 4-43). Dies bedeutet, dass das Risiko für eine Verschlechterung der Schmerzen durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 40% (schlimmster Schmerz), 33% (Schmerzintensität) und 41% (Beeinträchtigung durch Schmerzen) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt wird. Die HR aller angewendeten MID werden zusätzlich graphisch zusammengefasst dargestellt (Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20). Hierbei entspricht eine MID (Schwellenwert) von -4 bis -1 der „Zeit bis Verbesserung“ und eine MID von 1 bis 4 eine „Zeit bis zur Verschlechterung“.

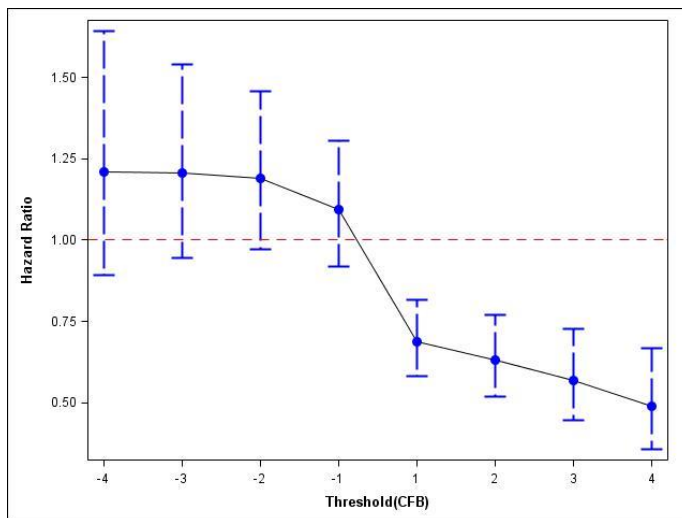


Abbildung 18: graphische Darstellung des HR verschiedener MID (Verbesserung/Verschlechterung BPI3)

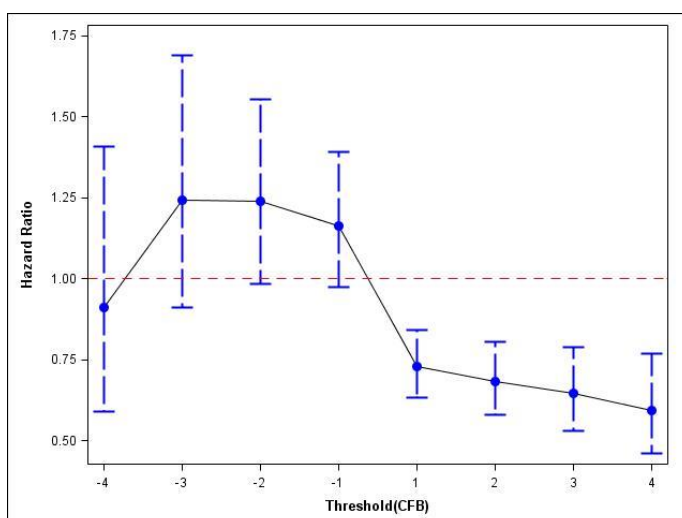


Abbildung 19: graphische Darstellung des HR verschiedener MID (Verbesserung/Verschlechterung BPI3-6)

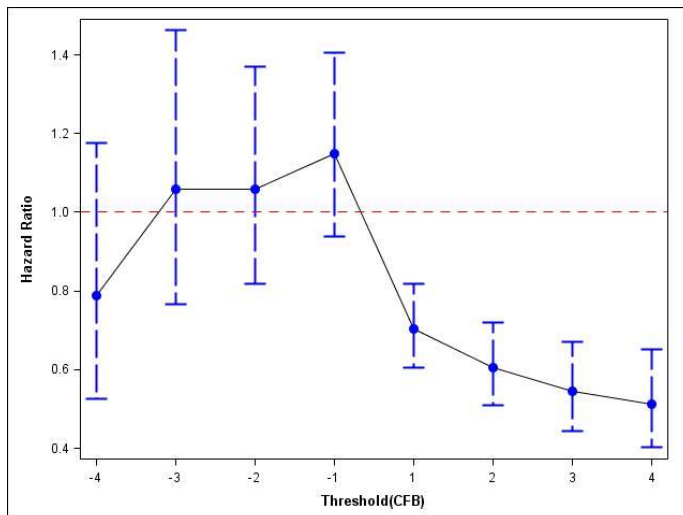


Abbildung 20: graphische Darstellung des HR verschiedener MID (Verbesserung/Verschlechterung BPI9a-9g)

Der Median wurde (jeweils bei zwei der vier MID) sowohl bei der „Schmerzintensität - Zeit bis zur Verschlechterung (BPI3-6)“ als auch bei der „Schmerzbeeinträchtigung - Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)“ erreicht (Tabelle 4-43). Hierbei weist der Median der AA-P-ADT Gruppe jeweils eine deutliche Verlängerung gegenüber dem Median der Placebo-ADT Gruppe auf: „Schmerzintensität“ um 4,6 Monate (MID 1 Punkt) bzw. 12,9 Monate (MID 2 Punkte) und „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ um 7,6 Monate (MID 1 Punkt) bzw. 22 Monate (MID 2 Punkte). Der Median bei der „Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)“ wurde lediglich für eine MID von 1 Punkt im ADT Arm erreicht. Das 25. Perzentil der AA-P-ADT Gruppe weist jedoch eine Verlängerung von 1,8 Monaten (MID 1 Punkt) bzw. 5,5 Monate (MID 2 Punkte) gegenüber der Placebo-ADT Gruppe auf. Damit weist AA-P-ADT einen Vorteil in Bezug auf die Verschlimmerung von Schmerzen auf, welcher auch in den Kaplan-Meier-Kurven deutlich wird (Abbildung 21 bis Abbildung 44).

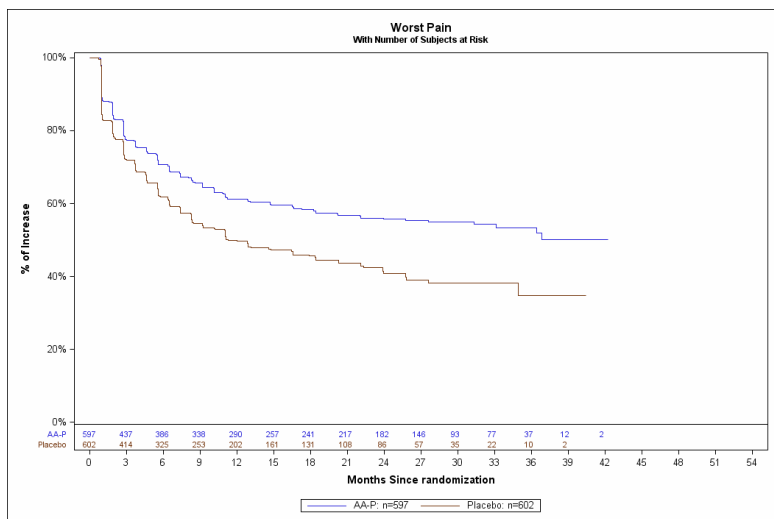


Abbildung 21: BPI3–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 1)

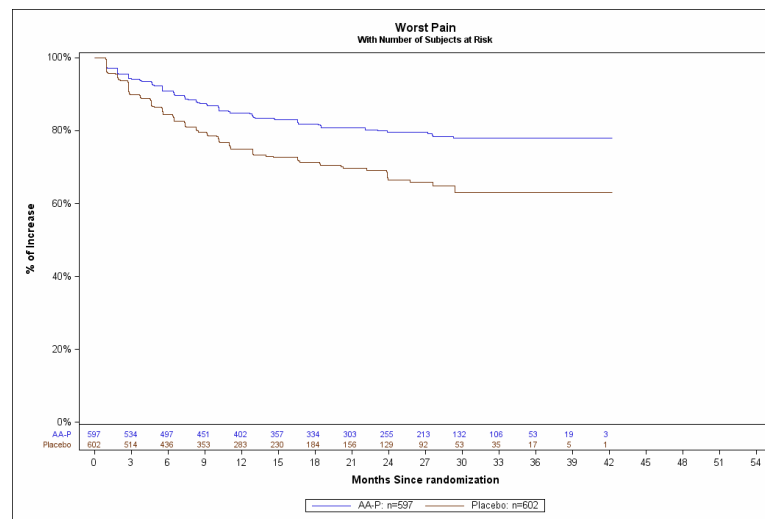


Abbildung 23: BPI3–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3)

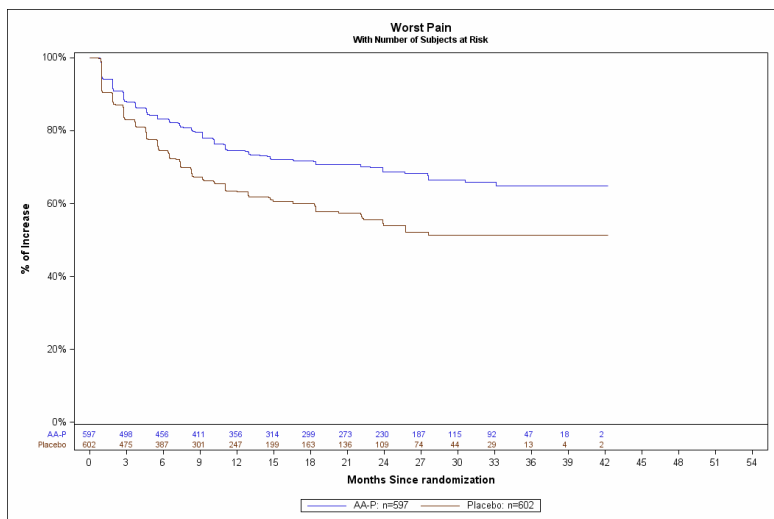


Abbildung 22: BPI3–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 2)

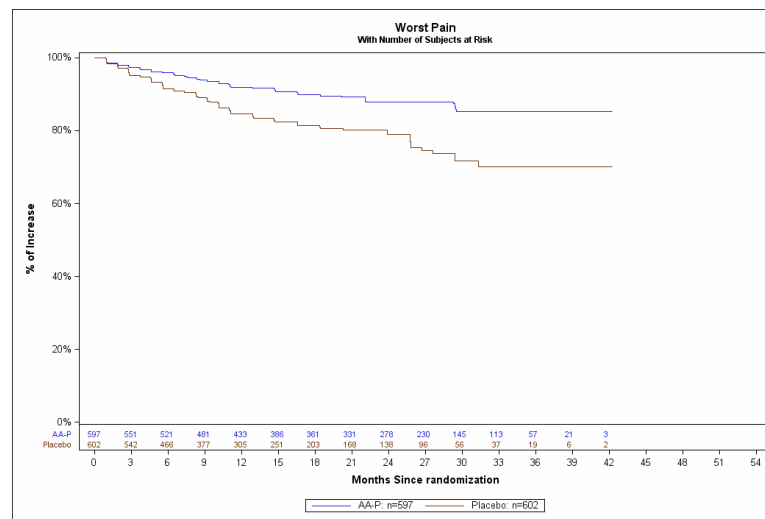


Abbildung 24: BPI3–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 4)

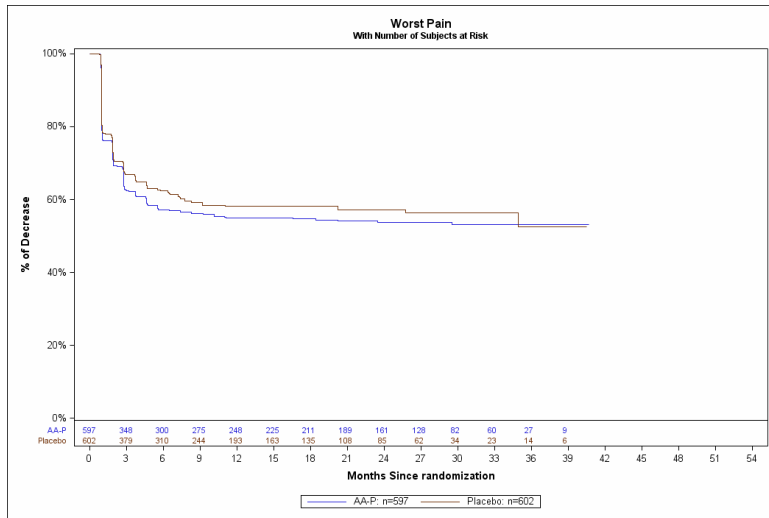


Abbildung 25: BPI3–Zeit bis zur Verbesserung (MID 1)

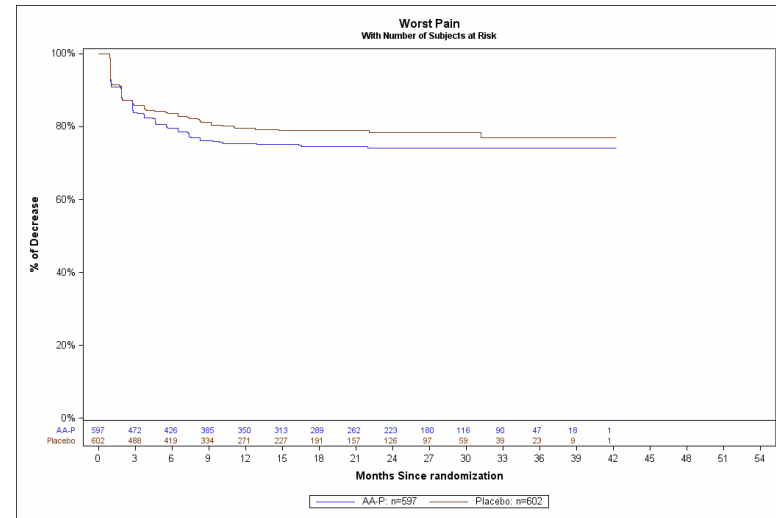


Abbildung 27: BPI3–Zeit bis zur Verbesserung (MID 3)

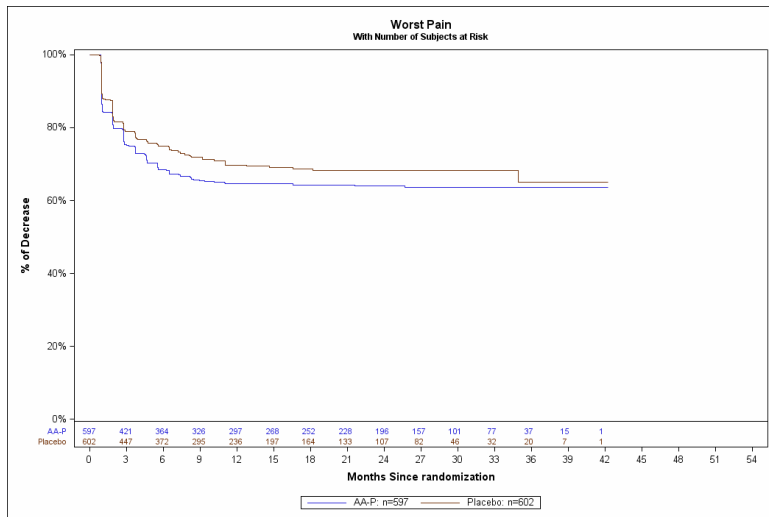


Abbildung 26: BPI3–Zeit bis zur Verbesserung (MID 2)

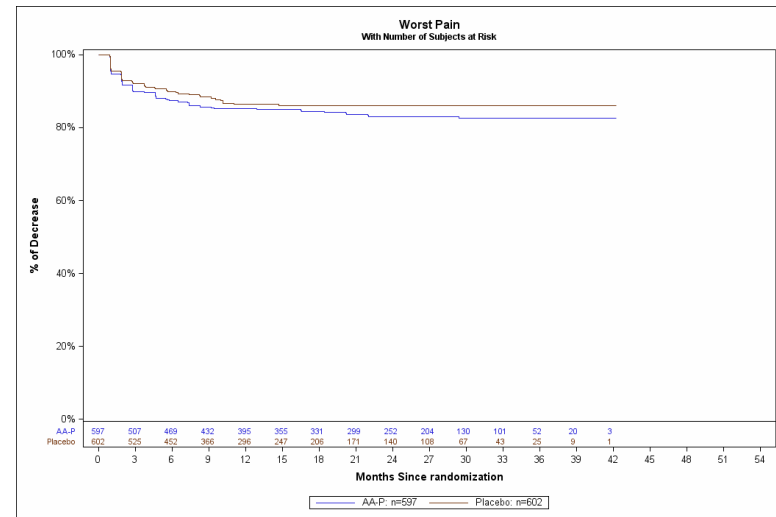


Abbildung 28: BPI3–Zeit bis zur Verbesserung (MID 4)

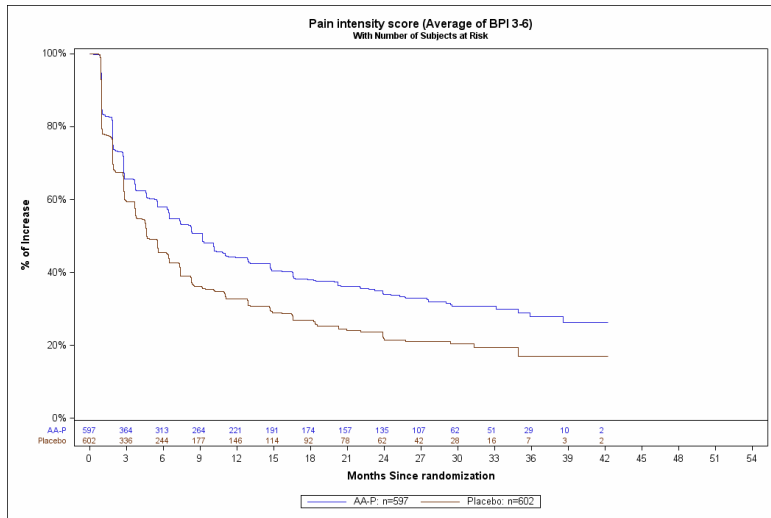


Abbildung 29: BPI3-6–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 1)

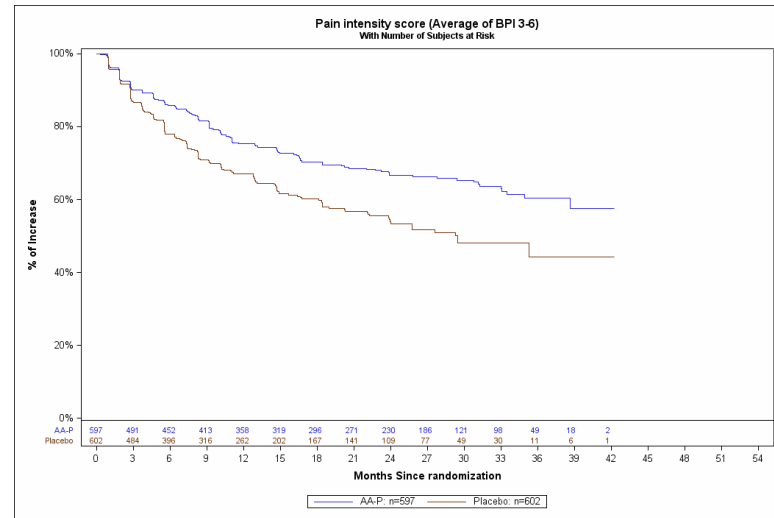


Abbildung 31: BPI3-6–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3)

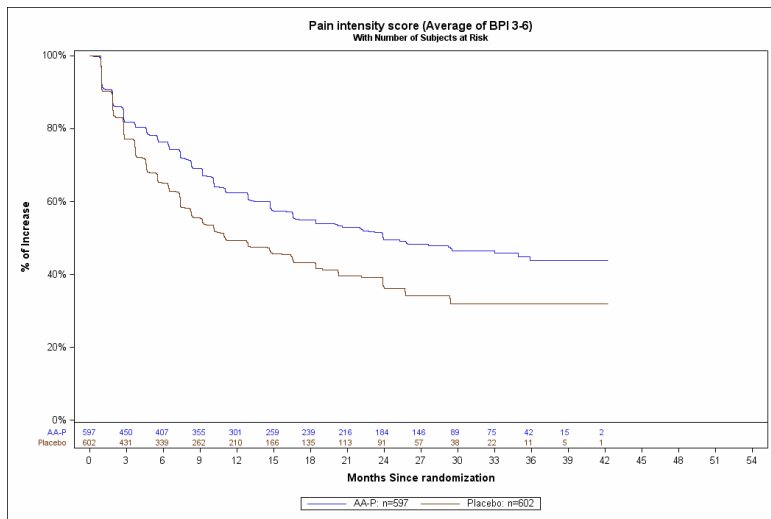


Abbildung 30: BPI3-6–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 2)

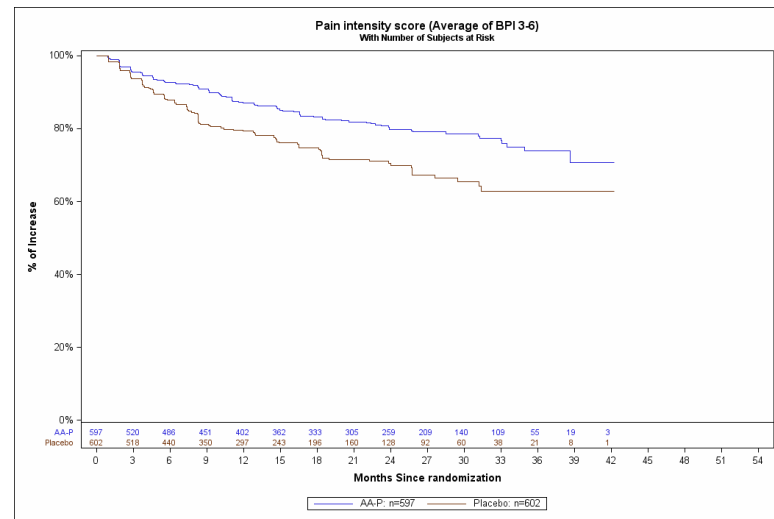


Abbildung 32: BPI3-6–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 4)



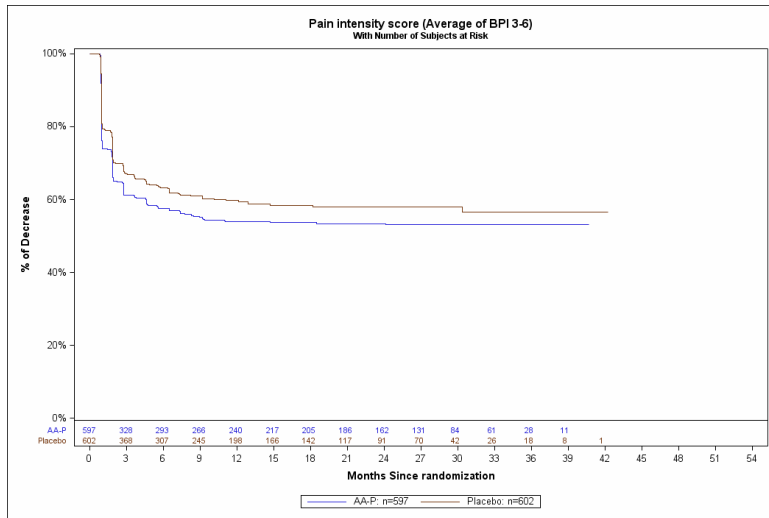


Abbildung 33: BPI3-6–Zeit bis zur Verbesserung (MID 1)

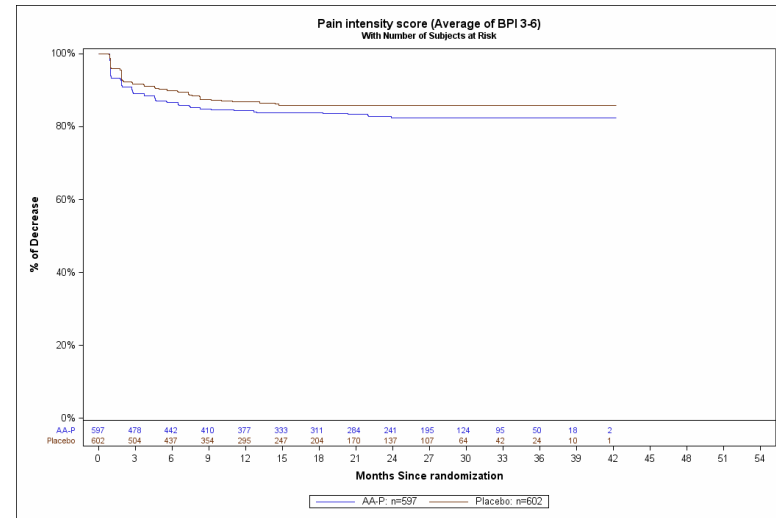


Abbildung 35: BPI3-6–Zeit bis zur Verbesserung (MID 3)

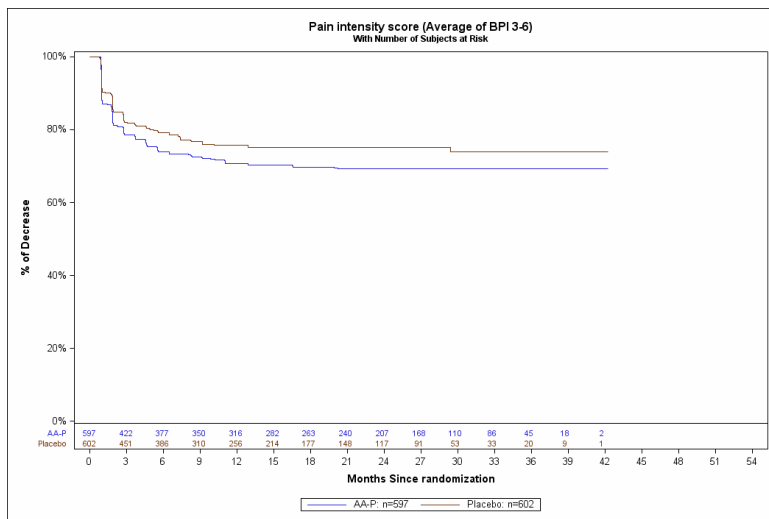


Abbildung 34: BPI3-6–Zeit bis zur Verbesserung (MID 2)

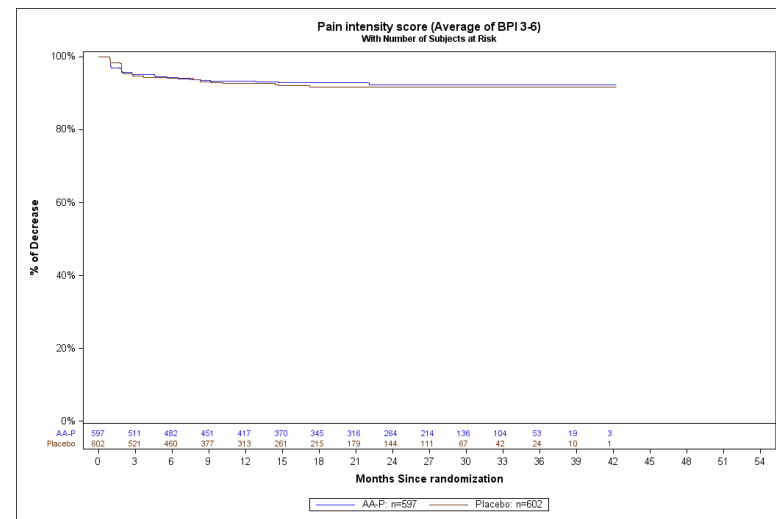


Abbildung 36: BPI3-6–Zeit bis zur Verbesserung (MID 4)

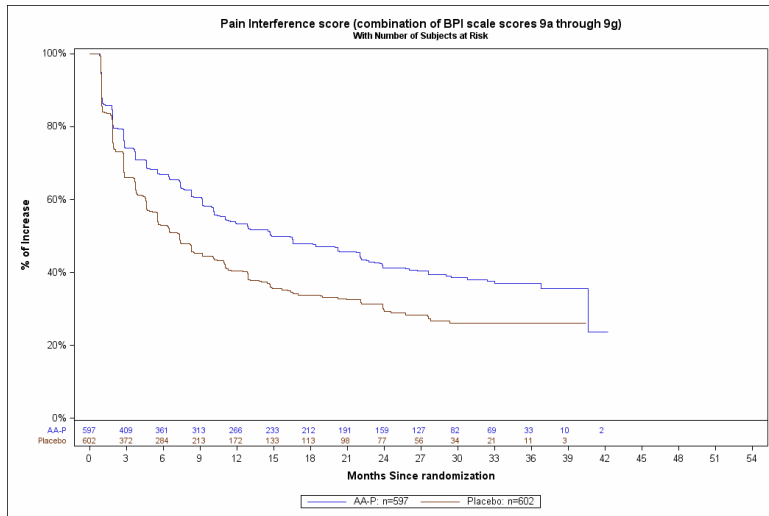


Abbildung 37: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 1)

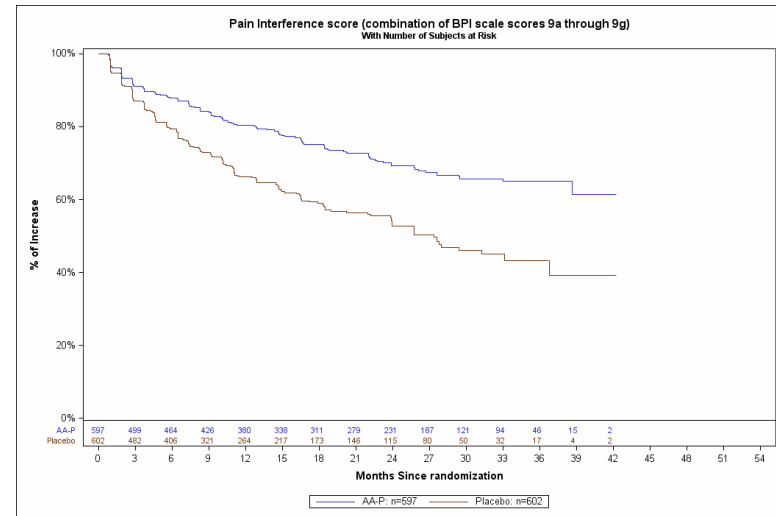


Abbildung 39: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3)

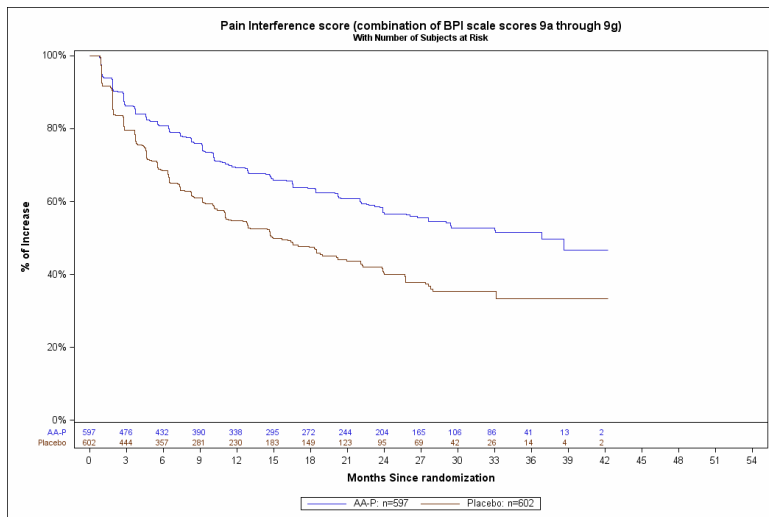


Abbildung 38: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 2)

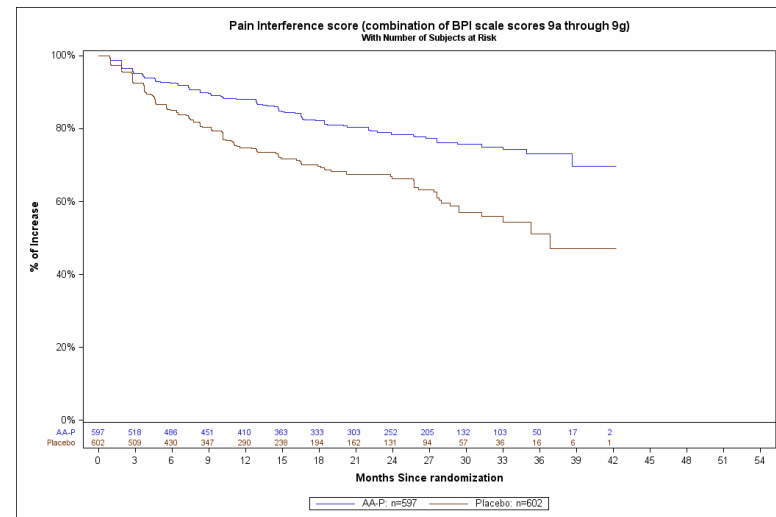


Abbildung 40: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verschlechterung (MID 4)

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

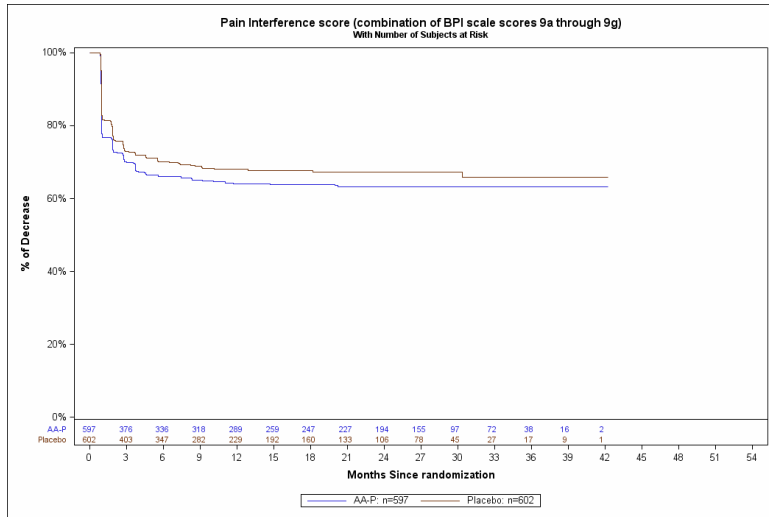


Abbildung 41: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verbesserung (MID 1)

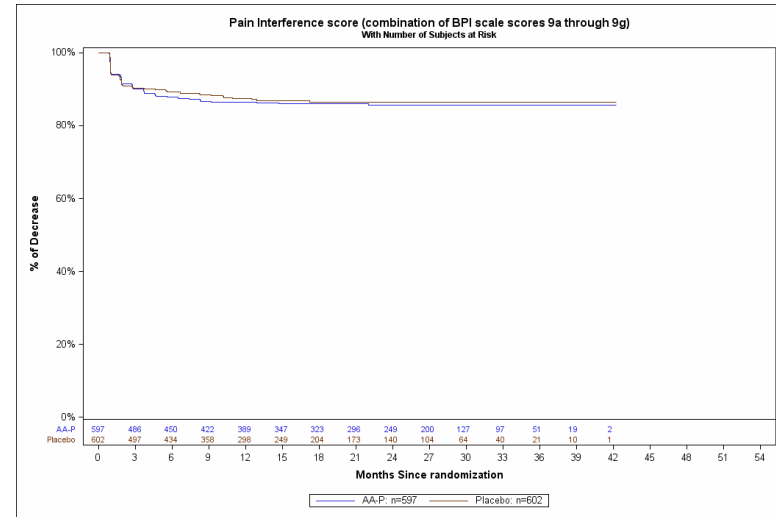


Abbildung 43: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verbesserung (MID 3)

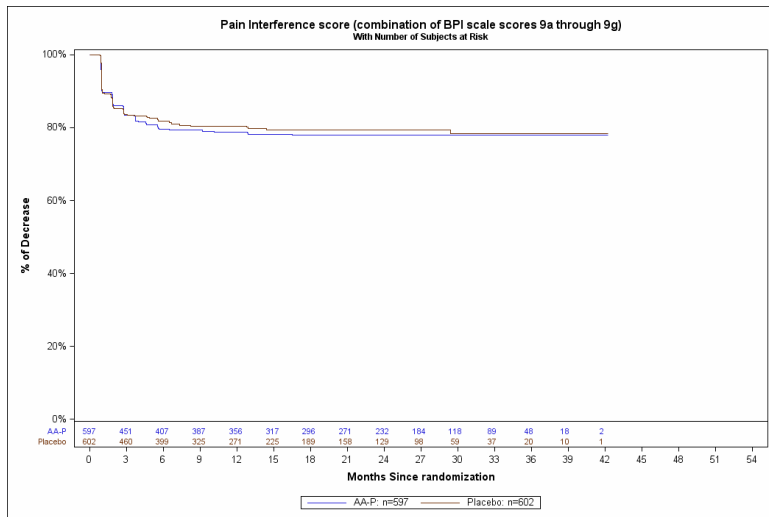


Abbildung 42: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verbesserung (MID 2)

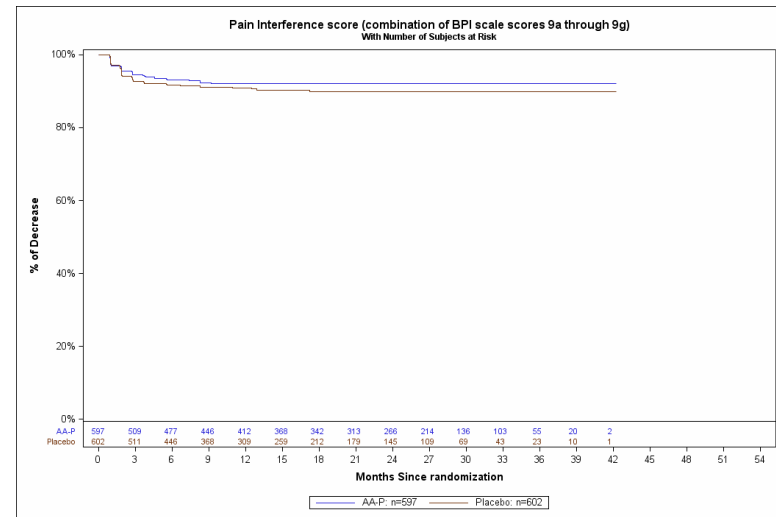


Abbildung 44: BPI9a-9g–Zeit bis zur Verbesserung (MID 4)

Verglichen mit Werten zur Baseline zeigt der AA-P-ADT Arm im Verlauf der Behandlung eine durchschnittlich geringere oder gleichbleibende Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung. Hingegen zeigt der Placebo-ADT Arm im Verlauf der Behandlung eine durchschnittlich gleichbleibende oder höhere Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung. Im Vergleich beider Behandlungsarme zeigen sich bei allen beobachteten Items signifikante Unterschiede in der Differenz der mittleren CFB zugunsten von Abirateron (Tabelle 4-44).

Zusätzlich werden die Mittelwertdifferenzen pro Zyklus berichtet (Daten in Anhang 4-G). Dargestellt werden die ersten 11 Zyklen (ca. 10 Monate<sup>17</sup>), da hierbei eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsarmen belegt werden kann (Tabelle 4-42). Bis auf zwei Items (BPI 4 und BPI 9g) zeigt sich bei allen untersuchten Items spätestens nach dem 3. Zyklus ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit AA-P-ADT. Die Items 4 und 9g zeigen diesen Unterschied ab dem 5. bzw. 6. Zyklus. Die signifikante Verbesserung mit Abirateron ist durchgängig bis zum 11. Behandlungszyklen zu beobachten (mit Ausnahme des Items 9e).

---

<sup>17</sup> 28 Tage pro Zyklus

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Schmerzen gemäß BPI-SF aus LATITUDE (MMRM)

AA-P-ADT				Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Studie LATITUDE									
<b>Schmerzintensität – insgesamt (BPI3-6)</b>									
563	1,64 (1,78)	1,40 (0,05)	-0,15 (0,05)	575	1,65 (1,81)	1,73 (0,05)	0,22 (0,05)	-0,37 [-0,52; -0,22] <0,0001	-0,28 [-0,40; -0,17]
<b>Schmerzintensität – stärkster Schmerz (BPI3)</b>									
563	2,17 (2,42)	1,79 (0,06)	-0,30 (0,07)	575	2,20 (2,39)	2,19 (0,06)	0,15 (0,07)	-0,45 [-0,63; -0,26] <0,0001	-0,28 [-0,40; -0,16]
<b>Schmerzintensität – geringster Schmerz (BPI4)</b>									
563	1,19 (1,61)	1,15 (0,05)	0,02 (0,05)	575	1,23 (1,77)	1,38 (0,05)	0,29 (0,05)	-0,27 [-0,42; -0,13] 0,0002	-0,22 [-0,33; -0,10]
<b>Schmerzintensität – durchschnittlicher Schmerz (BPI5)</b>									
563	1,82 (1,93)	1,48 (0,05)	-0,26 (0,06)	575	1,84 (1,95)	1,84 (0,05)	0,14 (0,06)	-0,40 [-0,56; -0,24] <0,0001	-0,30 [-0,41; -0,18]
<b>Schmerzintensität – momentaner Schmerz (BPI6)</b>									

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

AA-P-ADT				Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
563	1,35 (1,88)	1,17 (0,05)	-0,06 (0,06)	575	1,31 (1,90)	1,49 (0,05)	0,30 (0,06)	-0,37 [-0,52; -0,21] <0,0001	-0,28 [-0,39; -0,16]
<b>Schmerzbeeinträchtigung – insgesamt (BPI9a-9g)</b>									
563	1,42 (1,92)	1,19 (0,05)	-0,14 (0,06)	575	1,44 (2,03)	1,48 (0,05)	0,19 (0,06)	-0,34 [-0,49; -0,18] <0,0001	-0,25 [-0,36; -0,13]
<b>Schmerzbeeinträchtigung – bzgl. allgemeine Aktivität (BPI9a)</b>									
563	1,58 (2,40)	1,30 (0,06)	-0,15 (0,06)	575	1,50 (2,34)	1,68 (0,06)	0,27 (0,06)	-0,42 [-0,59; -0,24] <0,0001	-0,28 [-0,39; -0,16]
<b>Schmerzbeeinträchtigung – bzgl. Stimmung (BPI9b)</b>									
563	1,39 (2,18)	1,19 (0,06)	-0,11 (0,06)	575	1,44 (2,29)	1,50 (0,06)	0,24 (0,06)	-0,35 [-0,52; -0,18] <0,0001	-0,23 [-0,35; -0,12]
<b>Schmerzbeeinträchtigung – bzgl. Gehvermögen (BPI9c)</b>									
563	1,54 (2,42)	1,35 (0,06)	-0,06 (0,07)	575	1,55 (2,51)	1,68 (0,06)	0,31 (0,07)	-0,37 [-0,56; -0,19] 0,0001	-0,23 [-0,35; -0,11]
<b>Schmerzbeeinträchtigung – bzgl. normaler Arbeit/ Belastbarkeit (BPI9d)</b>									
563	1,64 (2,52)	1,26 (0,06)	-0,30 (0,06)	575	1,64 (2,52)	1,60 (0,06)	0,09 (0,06)	-0,39 [-0,57; -0,21] <0,0001	-0,26 [-0,37; -0,14]

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

AA-P-ADT				Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
<b>Schmerzbeeinträchtigung – bzgl. Beziehungen zu anderen Menschen (BPI9e)</b>									
563	0,78 (1,76)	0,80 (0,05)	0,02 (0,05)	575	0,92 (1,93)	0,97 (0,05)	0,22 (0,05)	-0,19 [-0,34; -0,05] 0,0096	-0,15 [-0,27; -0,04]
<b>Schmerzbeeinträchtigung – bzgl. Schlaf (BPI9f)</b>									
563	1,50 (2,45)	1,27 (0,06)	-0,12 (0,07)	575	1,48 (2,49)	1,52 (0,06)	0,17 (0,07)	-0,29 [-0,47; -0,11] 0,0016	-0,19 [-0,30; -0,07]
<b>Schmerzbeeinträchtigung – bzgl. Lebensfreude (BPI9g)</b>									
563	1,48 (2,42)	1,15 (0,06)	-0,28 (0,06)	575	1,58 (2,54)	1,42 (0,06)	0,03 (0,06)	-0,31 [-0,49; -0,14] 0,0005	-0,21 [-0,32; -0,09]
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory Short Form; CFB = Veränderung der Werte der Baseline-Visite bis zum Auswertungszeitpunkt (engl.: change from baseline); KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen (engl.: mixed effect model repeat measurement); MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N,A, = nicht anwendbar bzw, nicht erreicht; SD = Standardabweichung (engl.: standard deviation); SE = Standardfehler (engl.: standard error); SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedge's g)</p> <p>(1) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde</p> <p>(2) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte</p>									

## Sensitivitätsanalyse

### LATITUDE.

Um einen möglichen verzerrenden Einfluss der Einnahme analgetischer Begleitmedikation auf die Schätzung des Behandlungseffektes von Abirateron abzuschätzen, wurden zusätzliche stratifizierte Analysen durchgeführt (siehe Tabelle 4-45). Der Anteil an Patienten mit analgetischer Medikation ist in beiden Studienarmen vergleichbar (AA-P-ADT: 48%, Placebo-ADT: 49%). Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Einnahme von analgetischer Medikation ergab sich lediglich für die Responderanalyse zur Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6) bei einer MID von 4 Punkten (Interaktion-p-Wert=0,0228). Der Vergleich des Abirateron Behandlungseffektes innerhalb der Strata mit dem Behandlungseffekt in der gesamten Studienpopulation ergab keinen Hinweis darauf, dass die Einnahme von analgetischer Medikation die Schätzung des Abirateron Behandlungseffektes verzerrt haben könnte.



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

Tabelle 4-45: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Analgetikaverbrauch gemäß BPI-SF aus LATITUDE

Analgetikagebrauch	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
Studie LATITUDE												
Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)												
MID 1 Punkt												
Ja	288	115 (39,9)	173 (60,1)	N.A.	4,63	292	156 (53,4)	136 (46,6)	9,3	1,97	0,61 [0,48; 0,78] <0,0001	0,2561
Nein	309	131 (42,4)	178 (57,6)	36,9	4,63	310	153 (49,4)	157 (50,6)	16,6	2,89	0,76 [0,60; 0,97] 0,025	
MID 2 Punkte												
Ja	288	82 (28,5)	206 (71,5)	N.A.	11,04	292	120 (41,1)	172 (58,9)	25,8	4,63	0,57 [0,43; 0,76] 0,0001	0,2038
Nein	309	91 (29,4)	218 (70,6)	N.A.	12,91	310	108 (34,8)	202 (65,2)	N.A.	7,43	0,68 [0,05; 0,90] 0,0076	

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

Analgetika- gebrauch	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo- ADT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate (1)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate (1)	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Inter- aktions- tests <sup>(3)</sup>
MID 3 Punkte												
Ja	288	59 (20,5)	229 (79,5)	N.A.	29,37	292	79 (27,1)	213 (72,9)	N.A.	9,23	0,62 [0,44; 0,87] 0,0057	0,4616
Nein	309	50 (16,2)	259 (83,8)	N.A.	N.A.	310	79 (25,5)	231 (74,5)	N.A.	14,59	0,51 [0,35; 0,72] 0,0002	
MID 4 Punkte												
Ja	228	38 (13,2)	250 (86,8)	N.A.	N.A.	292	46 (15,8)	246 (84,2)	N.A.	29,4702	0,63 [0,41; 0,97] 0,0370	0,0673
Nein	309	27 (8,7)	282 (91,3)	N.A.	N.A.	310	56 (18,1)	254 (81,9)	N.A.	25,8563	0,36 [0,23; 0,57] <0,0001	
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)</b>												
MID 1 Punkt												
Ja	288	143 (49,7)	145 (50,3)	11,0	1,02	292	125 (42,8)	167 (57,2)	N.A.	1,84	1,20 [0,94; 1,53]	0,3286

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
											0,1403	
Nein	309	120 (38,8)	189 (61,2)	N.A.	1,87	310	117 (37,7)	193 (62,3)	N.A.	1,91	1,02 [0,79; 1,31] 0,8969	
MID 2 Punkte												
Ja	288	114 (39,6)	174 (60,4)	N.A.	2,79	292	93 (31,8)	199 (68,2)	N.A.	2,89	1,25 [0,95; 1,64] 0,1117	0,4949
Nein	309	90 (29,1)	90 (70,9)	N.A.	5,52	310	80 (25,8)	230 (74,2)	N.A.	10,15	1,14 [0,85; 1,55] 0,3867	
MID 3 Punkte												
Ja	288	80 (27,8)	208 (72,2)	N.A.	7,3593	292	64 (21,9)	228 (78,1)	N.A.	N.A.	1,22 [0,88; 1,70] 0,2361	0,7810
Nein	309	64 (20,7)	245 (79,3)	N.A.	N.A.	310	53 (17,1)	257 (82,9)	N.A.	N. A.	1,20 [0,83; 1,73] 0,3266	

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Analgetikagebrauch	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
MID 4 Punkte												
Ja	288	57 (19,8)	231 (80,2)	N.A.	N.A.	292	44 (15,1)	248 (84,9)	N.A.	N.A.	1,24 [0,83; 1,83] 0,2946	0,7209
Nein	3,9	36 (11,7)	273 (88,3)	N.A.	N.A.	310	30 (9,7)	280 (90,3)	N.A.	N.A.	1,18 [0,73; 1,92] 0,4973	
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>												
MID 1 Punkt												
Ja	288	187 (64,9)	101 (35,1)	9,2	1,87	292	213 (72,9)	79 (27,1)	3,8	1,40	0,68 [0,55; 0,83] 0,0001	0,8708
Nein	309	180 (58,3)	129 (41,7)	9,2	2,73	31,	205 (66,1)	105 (33,9)	6,4	1,87	0,76 [0,62; 0,93] 0,0084	
MID 2 Punkte												
Ja	288	141 (49,0)	147 (51,0)	20,0	5,49	292	173 (59,2)	119 (40,8)	8,2	2,79	0,63 [0,50; 0,79]	0,4931

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

Analgetika-gebrauch	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
											<0,0001	
Nein	309	128 (41,4)	181 (58,6)	35,9	7,39	310	148 (47,7)	162 (52,3)	18,4	4,60	0,73 [0,58; 0,93] 0,0112	
MID 3 Punkte												
Ja	288	98 (29,8)	190 (70,2)	N.A.	10,09	292	114 (39,0)	178 (61,0)	20,3	6,41	0,67 [0,51; 0,88] 0,0044	0,4649
Nein	309	80 (25,9)	229 (74,2)	N.A.	16,59	310	106 (34,2)	204 (65,8)	35,4	8,31	0,62 [0,46; 0,83] 0,0012	
MID 4 Punkte												
Ja	288	69 (24,0)	219 (76)	N.A.	23,89	292	72 (24,7)	220 (75,3)	N.A.	14,75	0,72 [0,52; 1,01] 0,0604	0,0228
Nein	309	37 (12,0)	272 (88,0)	N.A.	N.A.	310	67 (21,6)	243 (78,4)	N.A.	24,05	0,44 [0,29; 0,66] 0,0001	

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

Analgetika-gebrauch	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>												
MID 1 Punkt												
Ja	288	142 (49,3)	146 (50,7)	7,4	0,99	292	127 (43,5)	165 (56,5)	N.A.	1,02	1,15 [0,90; 1,46] 0,2654	0,8063
Nein	309	114 (36,9)	195 (63,1)	N.A.	1,87	310	102 (32,9)	208 (67,1)	N.A.	1,94	1,19 [0,91; 1,56] 0,2046	
MID 2 Punkte												
Ja	288	89 (30,9)	199 (69,1)	N.A.	2,79	292	81 (27,7)	211 (72,3)	N.A.	4,60	1,09 [0,81; 1,48] 0,5650	0,2949
Nein	309	76 (24,6)	233 (75,4)	N.A.	11,04	310	54 (17,4)	256 (82,6)	N.A.	N.A.	1,47 [1,04; 2,09] 0,0311	
MID 3 Punkte												
Ja	288	55 (19,1)	233 (80,9)	N.A.	N.A.	292	43 (14,7)	249 (85,3)	N.A.	N.A.	1,22 [0,82; 1,82]	0,8294

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
											0,3357	
Nein	309	37 (12,0)	272 (88,0)	N.A.	N.A.	310	30 (9,7)	280 (90,3)	N.A.	N.A.	1,28 [0,79; 0,07] 0,3209	
MID 4 Punkte												
Ja	288	26 (9,0)	262 (91,0)	N.A.	N.A.	292	24 (8,2)	268 (91,8)	N.A.	N.A.	0,99 [0,57; 1,74] 0,9803	0,4380
Nein	309	14 (4,5)	295 (95,5)	N.A.	N.A.	310	18 (5,8)	292 (94,2)	N.A.	N.A.	0,79 [0,39; 1,59] 0,5032	
<b>Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)</b>												
MID 1 Punkt												
Ja	288	159 (55,2)	129 (44,8)	14,9	2,79	292	189 (64,7)	103 (35,3)	5,6	1,87	0,64 [0,52; 0,79] <0,0001	0,5800
Nein	309	161 (52,1)	148 (47,9)	16,6	3,71	310	182 (58,7)	128 (41,3)	9,2	2,79	0,75 [0,61; 0,93]	

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Analgetika-gebrauch	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
											0,0094	
MID 2 Punkte												
Ja	288	125 (43,4)	163 (56,6)	25,9	8,31	292	155 (53,1)	137 (46,9)	12,9	3,68	0,61 [0,48; 0,78] <0,0001	0,6971
Nein	309	107 (34,6)	202 (65,4)	38,7	10,12	310	143 (46,1)	167 (53,9)	18,5	4,63	0,59 [0,46; 0,77] <0,0001	
MID 3 Punkte												
Ja	288	86 (29,9)	202 (70,1)	N.A.	14,75	292	122 (41,8)	170 (58,2)	20,3	6,37	0,53 [0,40; 0,70] <0,0001	0,8312
Nein	309	75 (24,3)	234 (75,7)	N.A.	22,08	310	105 (33,9)	205 (66,1)	36,9	10,97	0,56 [0,41; 0,76] 0,0001	
MID 4 Punkte												
Ja	288	64 (22,2)	224 (77,8)	N.A.	22,05	292	92 (31,5)	200 (68,5)	31,3	9,30	0,51 [0,37; 0,71]	0,8251



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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Analgetika-gebrauch	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
											<0,0001	
Nein	309	50 (16,2)	259 (83,8)	N.A.	38,74	310	77 (24,8)	233 (75,2)	36,9	16,56	0,49 [0,34; 0,70] <0,0001	
<b>Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (BPI9a-9g)</b>												
MID 1 Punkt												
Ja	288	106 (36,8)	182 (63,2)	N.A.	0,99	292	106 (36,3)	186 (63,7)	N.A.	1,84	1,01 [0,77; 1,32] 0,9635	0,2173
Nein	309	95 (30,7)	214 (69,3)	N.A.	2,79	310	75 (24,2)	235 (75,8)	N.A.	9,23	1,36 [1,01; 1,84] 0,0472	
MID 2 Punkt												
Ja	288	66 (22,9)	222 (77,1)	N.A.	N.A.	292	69 (23,6)	223 (76,4)	N.A.	7,36	0,93 [0,66; 1,30] 0,6506	0,3317
Nein	309	54 (17,5)	255 (82,5)	N.A.	N.A.	310	44 (14,2)	266 (85,8)	N.A.	N.A.	1,28 [0,86; 1,91]	

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Analgetikagebrauch	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	p-Wert des Interaktions-tests <sup>(3)</sup>
											0,2282	
MID 3 Punkte												
Ja	288	48 (16,7)	240 (83,3)	N.A.	N.A.	292	46 (15,8)	246 (84,2)	N.A.	N.A.	0,98 [0,65; 1,47] 0,9197	0,7858
Nein	309	29 (9,4)	280 (90,6)	N.A.	N.A.	310	25 (8,1)	285 (91,9)	N.A.	N.A.	1,20 [0,70; 2,05] 0,5002	
MID 4 Punkte												
Ja	288	29 (10,1)	259 (89,9)	N.A.	N.A.	292	35 (12,0)	257 (88,0)	N.A.	N.A.	0,78 [0,47; 1,27] 0,3125	0,8844
Nein	309	14 (4,5)	295 (95,5)	N.A.	N.A.	310	18 (5,8)	292 (94,2)	N.A.	N.A.	0,81 [0,40; 1,62] 0,5430	
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory - Short Form; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (1) entspricht dem 25. Perzentil												

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
<b>Analgetika-gebrauch</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Zensierte Patienten n (%)</b>	<b>Mediane Zeit in Monaten</b>	<b>Monate bis zur 75% Rate<sup>(1)</sup></b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Zensierte Patienten n (%)</b>	<b>Mediane Zeit in Monaten</b>	<b>Monate bis zur 75% Rate<sup>(1)</sup></b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert<sup>(2)</sup></b>	<b>p-Wert des Interaktions-tests<sup>(3)</sup></b>
<p>(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).</p> <p>(3) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>												

*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.*

Nicht zutreffend.

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 – 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 4-46: Operationalisierung von Fatigue gemäß BFI

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	<p>Erhebung zur Baseline, anschließend monatlich (Zyklus 1-13) bzw. zweimonatlich (ab Zyklus 14) am ersten Tag eines jeden Zyklus bis zur radiographischen oder klinischen Krankheitsprogression, sowie nach Beendigung der Behandlung innerhalb von 30 Tagen.</p> <p>Die Fatigue wird anhand des BFI Fragebogens erfasst. Jede Frage verweist auf die letzten 24 Stunden als Bezugszeitraum und wird auf einer 11-Punkte-Skala bewertet, wobei höhere Werte mit höherer Fatigue-Intensität oder höherer Beeinträchtigung durch Fatigue verbunden sind. Eine Änderung der Fatigue unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert. Als Zeitpunkte sind definiert: die Baseline-Erhebung, Tag 1 eines jeden Zyklus und die Visite am Studienende.</p> <p>Der BFI besteht aus drei Fragenkomplexen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue-Intensität <ul style="list-style-type: none"> <li>- Momentane Fatigue (BFI 1)</li> <li>- Übliche Fatigue (BFI 2)</li> <li>- Stärkste Fatigue (BFI 3)</li> </ul> </li> <li>• Fatigue-Interferenz (BFI 4a-4f) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Allgemeine Aktivität (4a)</li> <li>- Stimmung (4b)</li> <li>- Gehvermögen (4c)</li> <li>- Normale Arbeit/ Belastbarkeit (4d)</li> <li>- Beziehung zu anderen Menschen (4e)</li> <li>- Lebensfreude (4f)</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 MID analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stärkste Fatigue (BFI 3): MID = 2 Punkte</li> <li>- Fatigue-Interferenz (BFI 4a-4f) MID = 1,5 Punkte</li> </ul> <p>Eine Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die <math>\geq 4</math> Wochen auseinanderliegen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mittelwertdifferenzen (mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline, Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g) <ul style="list-style-type: none"> <li>- ohne Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt*Erhebungszeitpunkt (entsprechende Daten über alle Zyklen im Ergebnisteil)</li> </ul> </li> </ul>

- unter Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt*Erhebungszeitpunkt (entsprechende Daten pro Zyklus in Anhang 4-G)
STAMPEDE Nicht zutreffend

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 4-47: 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
LATITUDE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
STAMPEDE	Nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt wurde die gesamte ITT-Population analysiert. Es erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar.

In den Ereigniszeitanalysen werden fehlende Werte im Imputationsmodell als „kein Ereignis“ gewertet und zensiert. Für die MMRM-Analysen können insgesamt über 94% der Patienten der ITT-Population in der MMRM-Analyse berücksichtigt werden (Tabelle 4-48), da sie mindestens einen Baseline- und einen Folgewert haben. Somit wird bei der Erhebung des Endpunktes Fatigue gemäß BFI das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt angesehen.

Tabelle 4-48: Berücksichtigungsanteil des BFI nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	AA-P					Placebo				
	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%)	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote ohne Todesfälle (%)
Baseline	568	597	95,1	597	95,1	578	602	96,0	602	96,0
Zyklus 2	583	597	97,7	594	98,1	589	602	97,8	602	97,8
Zyklus 3	567	588	96,4	590	96,1	576	596	96,6	601	95,8
Zyklus 4	566	581	97,4	586	96,6	568	587	96,8	596	95,3
Zyklus 5	552	572	96,5	581	95,0	552	574	96,2	594	92,9
Zyklus 6	542	562	96,4	581	93,3	516	550	93,8	589	87,6
Zyklus 7	534	550	97,1	579	92,2	500	522	95,8	583	85,8
Zyklus 8	515	537	95,9	577	89,3	474	498	95,2	576	82,3
Zyklus 9	509	530	96,0	574	88,7	451	476	94,7	566	79,7
Zyklus 10	492	514	95,7	571	86,2	429	451	95,1	560	76,6
Zyklus 11	485	497	97,6	569	85,2	389	412	94,4	555	70,1
Zyklus 12	474	492	96,3	568	83,5	379	397	95,5	549	69,0
Zyklus 13	467	483	96,7	564	82,8	365	383	95,3	544	67,1
Zyklus 15	441	472	93,4	552	79,9	330	361	91,4	526	62,7
Zyklus 17	411	440	93,4	544	75,6	290	323	89,8	510	56,9
Zyklus 19	395	414	95,4	525	75,2	262	285	91,9	491	53,4
Zyklus 21	370	398	93,0	507	73,0	228	250	91,2	475	48,0
Zyklus 23	347	374	92,8	498	69,7	202	228	88,6	453	44,6

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

Zyklus	AA-P					Placebo				
	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%)	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote ohne Todesfälle (%)
Zyklus 25	336	354	94,9	481	69,9	185	203	91,1	439	42,1
Zyklus 27	303	324	93,5	469	64,6	157	176	89,2	428	36,7
Zyklus 29	264	282	93,6	459	57,5	129	148	87,2	415	31,1
Zyklus 31	231	251	92,0	452	51,1	109	122	89,3	403	27,0
Zyklus 33	194	209	92,8	443	43,8	83	91	91,2	395	21,0
Zyklus 35	142	157	90,4	440	32,3	64	66	97,0	388	16,5
Zyklus 37	115	120	95,8	438	26,3	47	48	97,9	379	12,4
Zyklus 39	82	88	93,2	433	18,9	27	30	90,0	371	7,3
Zyklus 41	57	63	90,5	429	13,3	20	22	90,9	368	5,4
Zyklus 43	37	40	92,5	429	8,6	14	15	93,3	365	3,8
Zyklus 45	19	21	90,5	428	4,4	8	9	88,9	365	2,2
Zyklus 47	3	3	100,0	428	0,7	1	1	100,0	365	0,3



Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine Entblindung der Patientengruppen wurde nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, wodurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Fatigue gemäß BFI* daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-49: Ergebnisse zur Fatigue gemäß BFI aus LATITUDE (Ereigniszeitanalyse)

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
Studie LATITUDE											
<b>Fatigue-Intensität – Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI3)</b>											
2 Punkte	597	154 (25,8)	443 (74,2)	N.A.	18,4	602	199 (33,1)	403 (66,9)	N.A.	6,5	0,65 [0,53; 0,81] <0,0001
<b>Fatigue-Intensität – Zeit bis zur Verbesserung der stärksten Fatigue (BFI3)</b>											
2 Punkte	597	217 (36,3)	380 (63,7)	N.A.	1,9	602	194 (32,2)	408 (67,8)	N.A.	1,9	1,13 [0,92; 1,37] 0,2106
<b>Fatigue-Interferenz – Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Interferenz (BFI4a-4f)</b>											
1,5 Punkte	597	122 (20,4)	475 (79,6)	N.A.	31,3	602	171 (28,4)	431 (71,6)	N.A.	9,2	0,59 [0,47; 0,75] <0,0001

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>Fatigue-Interferenz – Zeit bis zur Verbesserung der Fatigue-Interferenz (BFI4a-4f)</b>											
1,5 Punkte	597	151 (25,3)	446 (74,7)	N.A.	6,5	602	134 (22,3)	468 (77,7)	N.A.	N.A.	1,14 [0,90; 1,43] 0,2839
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BFI= Brief Fatigue Inventory; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).</p>											

Für die Fatigue gemäß BFI in der Studie LATITUDE zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron sowohl für die stärkste Fatigue (BFI3; HR 0,65 [0,53; 0,81]) als auch für die Fatigue-Interferenz (BFI4a-f; HR 0,59 [0,47; 0,75]) in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Tabelle 4-49). Dies bedeutet, dass sich das Risiko für eine Verschlimmerung der stärksten Fatigue bzw. der Fatigue-Interferenz durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 35% bzw. 41% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT reduziert. Der Median wurde in keinem der Items erreicht. Das 25. Perzentil der „Fatigue-Intensität – Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI3)“ beträgt im AA-P-ADT Arm 18,4 Monate und ist damit um 11,9 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (6,5 Monate). Das 25. Perzentil der „Fatigue-Interferenz – Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Interferenz (BFI4a-4f)“ beträgt im AA-P-ADT Arm 31,3 Monate und ist damit um 22,1 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (9,2 Monate; Tabelle 4-49). Damit weist AA-P-ADT einen Vorteil in Bezug auf die Verschlimmerung von Fatigue-Intensität und Fatigue-Interferenz auf, welcher auch in den Kaplan-Meier-Kurven deutlich wird (Abbildung 45 bis Abbildung 48).

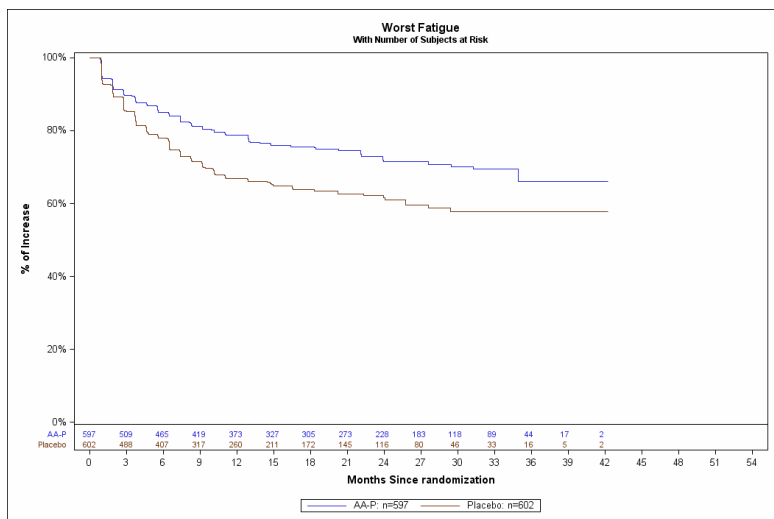


Abbildung 45: BFI3–Zeit bis zur Verschlechterung

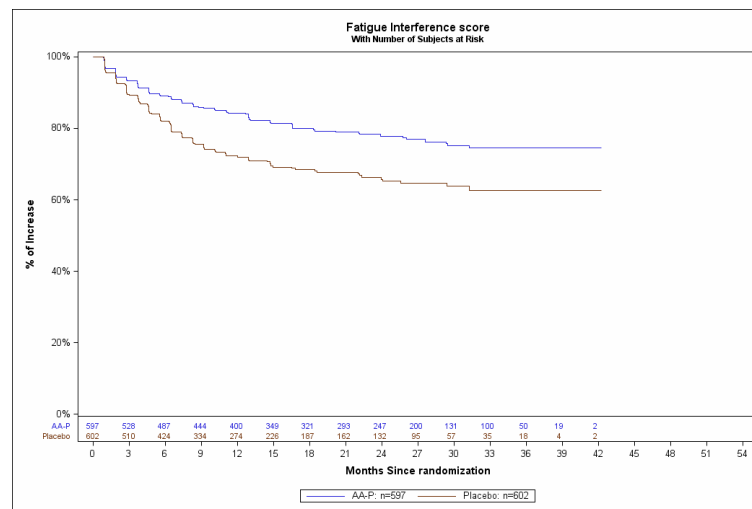


Abbildung 47: BFI4a-4f–Zeit bis zur Verschlechterung

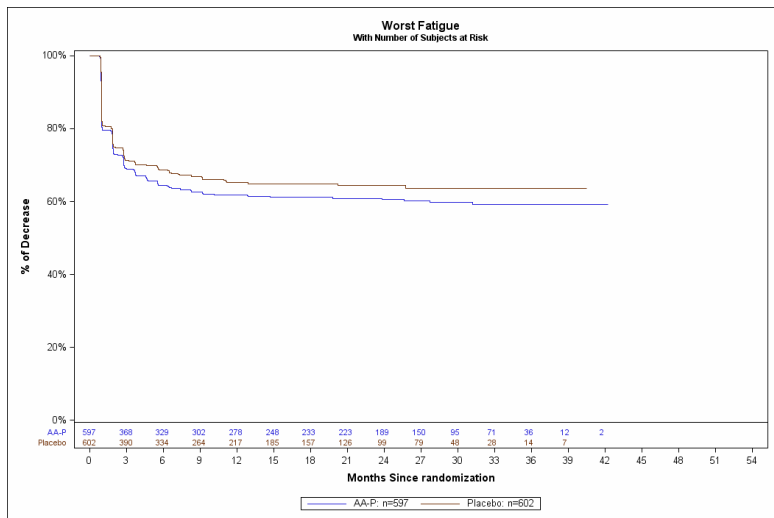


Abbildung 46: BFI3–Zeit bis zur Verbesserung

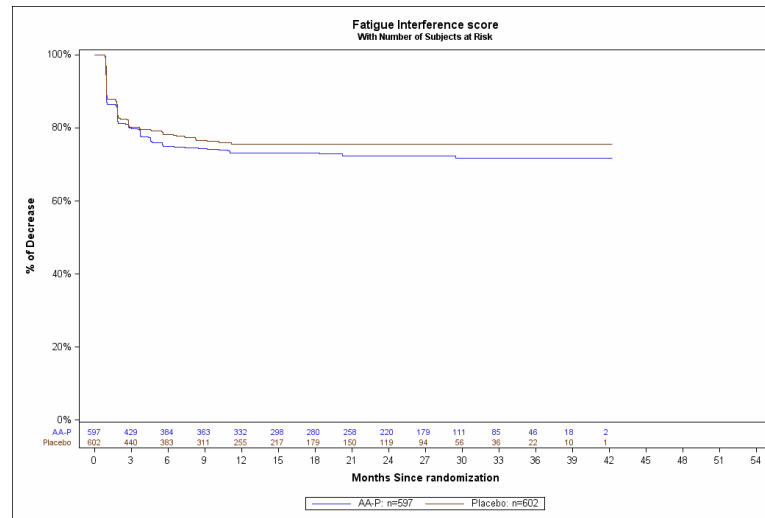


Abbildung 48: BFI4a-4f–Zeit bis zur Verbesserung

Tabelle 4-50: Ergebnisse zur Fatigue gemäß BFI aus LATITUDE (MMRM)

AA-P-ADT				ADT-Placebo				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Studie LATITUDE									
<b>Fatigue-Intensität - Momentane Fatigue (BFI1)</b>									
562	1,58 (2,05)	1,46 (0,05)	-0,07 (0,06)	574	1,70 (2,17)	1,67 (0,05)	0,17 (0,06)	-0,25 [-0,41; -0,09] <0,0001	-0,18 [-0,30; -0,06]
<b>Fatigue-Intensität – übliche Fatigue (BFI2)</b>									
562	1,72 (2,06)	1,49 (0,05)	-0,15 (0,06)	574	1,77 (2,12)	1,75 (0,05)	0,15 (0,06)	-0,30 [-0,46; -0,14] <0,0001	-0,21 [-0,33; -0,10]
<b>Fatigue-Intensität – stärkste Fatigue (BFI3)</b>									
562	2,13 (2,53)	1,82 (0,06)	-0,25 (0,07)	574	2,21 (2,55)	2,11 (0,06)	0,09 (0,07)	-0,34 [-0,52; -0,15] <0,0001	-0,21 [-0,33; -0,09]
<b>Fatigue-Interferenz - insgesamt (BFI4a-4f)</b>									
562	1,35 (1,97)	1,13 (0,05)	-0,12 (0,06)	574	1,36 (1,95)	1,37 (0,05)	0,16 (0,06)	-0,28 [-0,43; -0,12] <0,0001	-0,21 [-0,33; -0,09]

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

AA-P-ADT				ADT-Placebo				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
<b>Fatigue-Interferenz – bzgl. allgemeine Aktivität (BFI4a)</b>									
562	1,52 (2,24)	1,26 (0,05)	-0,14 (0,06)	574	1,49 (2,20)	1,51 (0,05)	0,16 (0,06)	-0,30 [-0,47; -0,14] <0,0001	-0,21 [-0,33; -0,10]
<b>Fatigue-Interferenz - bzgl. Stimmung (BFI4b)</b>									
562	1,33 (2,07)	1,10 (0,05)	-0,14 (0,06)	574	1,39 (2,20)	1,32 (0,05)	0,11 (0,06)	-0,26 [-0,42; -0,09] <0,0001	-0,18 [-0,30; -0,07]
<b>Fatigue-Interferenz - bzgl. Gehvermögen (BFI4c)</b>									
562	1,54 (2,41)	1,27 (0,06)	-0,09 (0,06)	574	1,43 (2,28)	1,55 (0,06)	0,24 (0,07)	-0,33 [-0,51; -0,15] <0,0001	-0,21 [-0,33; -0,10]
<b>Fatigue-Interferenz - bzgl. normaler Arbeit/ Belastbarkeit (BFI4d)</b>									
562	1,55 (2,45)	1,26 (0,06)	-0,18 (0,06)	574	1,51 (2,30)	1,52 (0,06)	0,14 (0,06)	-0,32 [-0,48; -0,15] <0,0001	-0,22 [-0,33; -0,10]
<b>Fatigue-Interferenz - bzgl. Beziehungen zu anderen Menschen (BFI4e)</b>									
562	0,85 (1,69)	0,82 (0,05)	0,01 (0,05)	574	0,97 (1,94)	0,98 (0,05)	0,19 (0,05)	-0,17 [-0,31; -0,03] <0,0001	-0,14 [-0,26; -0,02]

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

AA-P-ADT				ADT-Placebo				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
<b>Fatigue-Interferenz - bzgl. Lebensfreude (BFI4f)</b>									
562	1,32 (2,45)	1,09 (0,05)	-0,16 (0,06)	574	1,39 (2,25)	1,32 (0,05)	0,11 (0,06)	-0,27 [-0,44; -0,11] <0,0001	-0,19 [-0,31; -0,08]
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BFI = Brief Fatigue Inventory; CFB = Veränderung der Werte der Baseline-Visite bis zum Auswertungszeitpunkt (engl.: change from baseline); KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen (engl.: mixed effect model repeat measurement); MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N,A, = nicht anwendbar bzw, nicht erreicht; SD = Standardabweichung (engl.: standard deviation); SE = Standardfehler (engl.: standard error); SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedge's g)									
(1) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde									
(2) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte									



Verglichen mit Werten zur Baseline zeigt der AA-P-ADT Arm im Verlauf der Behandlung eine durchschnittlich geringere oder gleichbleibende „Fatigue-Intensität“, „stärkste Fatigue“ und „Fatigue-Interferenz“. Hingegen zeigt der Placebo-ADT Arm im Verlauf der Behandlung eine durchschnittlich gleichbleibende Fatigue-Intensität, stärkste Fatigue und Fatigue-Interferenz. Im Vergleich beider Behandlungsarme zeigen sich bei allen beobachteten Items signifikante Unterschiede in der Differenz der mittleren CFB zugunsten von Abirateron (Tabelle 4-50).

Zusätzlich werden die Mittelwertdifferenzen pro Zyklus berichtet (Daten in Anhang 4-G). Dargestellt werden die ersten 11 Zyklen (ca. 10 Monate<sup>18</sup>), da hierbei eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsarmen belegt werden kann (Tabelle 4-48). Mit Ausnahme des Items BFI 4e zeigt sich bei allen untersuchten Items nach dem 4. Zyklus ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit AA-P-ADT. Die signifikante Verbesserung unter Abirateron ist durchgängig bis (mit Ausnahme des Items 4e) zum 11. Behandlungszyklen zu beobachten. Der Item 4e zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit AA-P-ADT nur vom 8. bis zum 10. Zyklus.

---

<sup>18</sup> 28 Tage pro Zyklus

*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.*

Nicht zutreffend.

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 – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS)**

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS)

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	<p>Erhebung zur Baseline, anschließend monatlich (Zyklus 1-13) bzw. zweimonatlich (ab Zyklus 14) am ersten Tag eines jeden Zyklus bis zur radiographischen oder klinischen Krankheitsprogression, sowie nach einmal im Quartal für 12 Monate nach Progression.</p> <p>Der EQ-5D-5L ist ein allgemeiner, krankheitsübergreifender, standardisierter Fragebogen zur Messung der Lebensqualität. Das Instrument besteht aus zwei Teilen; der Nutzwertskala und der visuellen Analogskala (VAS).</p> <p>Die visuelle Analogskala (VAS) ist wie ein Thermometer gestaltet, dessen Werte senkrecht angeordnet sind. Auf dieser Skala haben die Befragten die Möglichkeit, ihren aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) selbst einzuschätzen.</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) Folgende Skalen werden mit den entsprechenden MID analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- EQ-5D-5L (VAS): MID = 7 und 10 Punkte</li> </ul> </li> <li>• Mittelwertdifferenzen (mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline, standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g) <ul style="list-style-type: none"> <li>- ohne Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt*Erhebungszeitpunkt (entsprechende Daten über alle Zyklen im Ergebnisteil)</li> <li>- unter Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt*Erhebungszeitpunkt (entsprechende Daten pro Zyklus in Anhang 4-G)</li> </ul> </li> </ul>
STAMPEDE	Nicht zutreffend

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (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
LATITUDE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
STAMPEDE	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarmtzen, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar.

In den Ereigniszeitanalysen werden fehlende Werte als „kein Ereignis“ gewertet und zensiert. Für die MMRM-Analysen können insgesamt über 94% der Patienten der ITT-Population in der MMRM-Analyse berücksichtigt werden (Tabelle 4-53), da sie mindestens einen Baseline- und einen Folgewert haben. Somit wird bei der Erhebung des Endpunktes das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt angesehen.

Tabelle 4-53: Berücksichtigungsanteil des EQ-E5-5L nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	AA-P					Placebo				
	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%)	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote ohne Todesfälle (%)
Baseline	570	597	95,5	597	95,5	578	602	96,0	602	96,0
Zyklus 2	584	597	97,8	594	98,3	590	602	98,0	602	98,0
Zyklus 3	570	588	96,9	590	96,6	578	596	97,0	601	96,2
Zyklus 4	566	581	97,4	586	96,6	566	587	96,4	596	95,0
Zyklus 5	552	572	96,5	581	95,0	552	574	96,2	594	92,9
Zyklus 6	543	562	96,6	581	93,5	518	550	94,2	589	87,9
Zyklus 7	535	550	97,3	579	92,4	500	522	95,8	583	85,8
Zyklus 8	517	537	96,3	577	89,6	474	498	95,2	576	82,3
Zyklus 9	509	530	96,0	574	88,7	453	476	95,2	566	80,0
Zyklus 10	494	514	96,1	571	86,5	430	451	95,3	560	76,8
Zyklus 11	485	497	97,6	569	85,2	389	412	94,4	555	70,1
Zyklus 12	475	492	96,5	568	83,6	380	397	95,7	549	69,2
Zyklus 13	467	483	96,7	564	82,8	365	383	95,3	544	67,1
Zyklus 15	441	472	93,4	552	79,9	332	361	92,0	526	63,1
Zyklus 17	412	440	93,6	544	75,7	291	323	90,1	510	57,1
Zyklus 19	395	414	95,4	525	75,2	262	285	91,9	491	53,4
Zyklus 21	372	398	93,5	507	73,4	229	250	91,6	475	48,2
Zyklus 23	346	374	92,5	498	69,5	202	228	88,6	453	44,6

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

Zyklus	AA-P					Placebo				
	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%)	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote ohne Todesfälle (%)
Zyklus 25	337	354	95,2	481	70,1	185	203	91,1	439	42,1
Zyklus 27	303	324	93,5	469	64,6	156	176	88,6	428	36,4
Zyklus 29	264	282	93,6	459	57,5	129	148	87,2	415	31,1
Zyklus 31	232	251	92,4	452	51,3	111	122	91,0	403	27,5
Zyklus 33	194	209	92,8	443	43,8	82	91	90,1	395	20,8
Zyklus 35	143	157	91,1	440	32,5	64	66	97,0	388	16,5
Zyklus 37	115	120	95,8	438	26,3	47	48	97,9	379	12,4
Zyklus 39	82	88	93,2	433	18,9	27	30	90,0	371	7,3
Zyklus 41	57	63	90,5	429	13,3	20	22	90,9	368	5,4
Zyklus 43	37	40	92,5	429	8,6	14	15	93,3	365	3,8
Zyklus 45	19	21	90,5	428	4,4	8	9	88,9	365	2,2
Zyklus 47	3	3	100,0	428	0,7	1	1	100,0	365	0,3

Die Berichterstattung des Endpunkts erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine Entblindung der Patientengruppen wurde erst nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, wodurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) daher als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt 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 4-54: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) aus LATITUDE (Responderanalyse)

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
Studie LATITUDE											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
7 Punkte	597	365 (61,1)	232 (38,9)	9,2	1,8	602	405 (67,3)	197 (32,7)	5,6	1,8	0,81 [0,70; 0,94] 0,0038
10 Punkte	597	343 (57,5)	254 (42,5)	12,9	2,7	602	371 (61,6)	231 (38,4)	8,3	1,9	0,83 [0,72; 0,97] 0,0152
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>											
7 Punkte	597	386 (64,7)	211 (35,3)	2,8	1,0	602	355 (59,0)	247 (41,0)	3,7	1,0	1,11 [0,96; 1,28] 0,1715
10 Punkte	597	336 (56,3)	261 (43,7)	4,6	1,0	602	308 (51,2)	294 (48,8)	6,7	1,0	1,12 [0,96; 1,31] 0,1399



AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; VAS = visuelle Analogskala

(1) entspricht dem 25. Perzentil

(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) in LATITUDE zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Tabelle 4-54). Dies bedeutet, dass sich das Risiko für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 19% (MID 7 Punkte) bzw. 17% (MID 10 Punkte) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT reduziert. Der zugehörige Median im AA-P-ADT Arm 9,2 Monate (MID 7 Punkte) bzw. 12,9 Monate (MID 10 Punkte) und ist damit um 3,6 Monate bzw. 4,6 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (5,6 Monate bzw. 8,3 Monate).

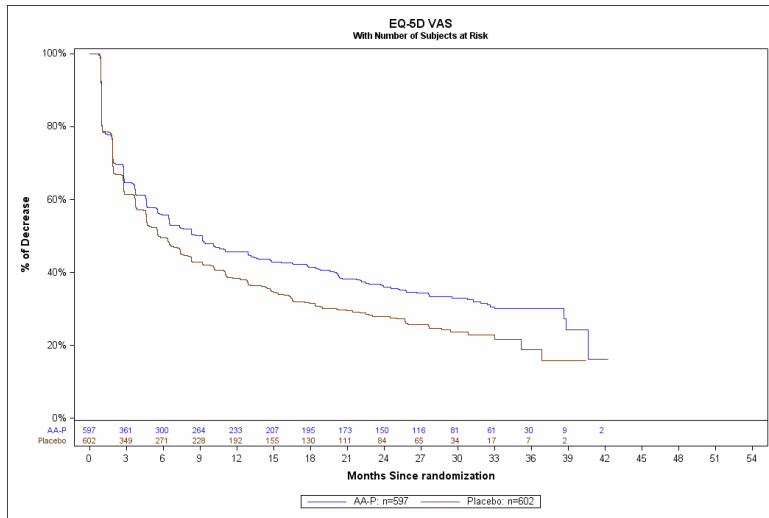


Abbildung 49: EQ-5D-5L (VAS) MID7 Verschlechterung

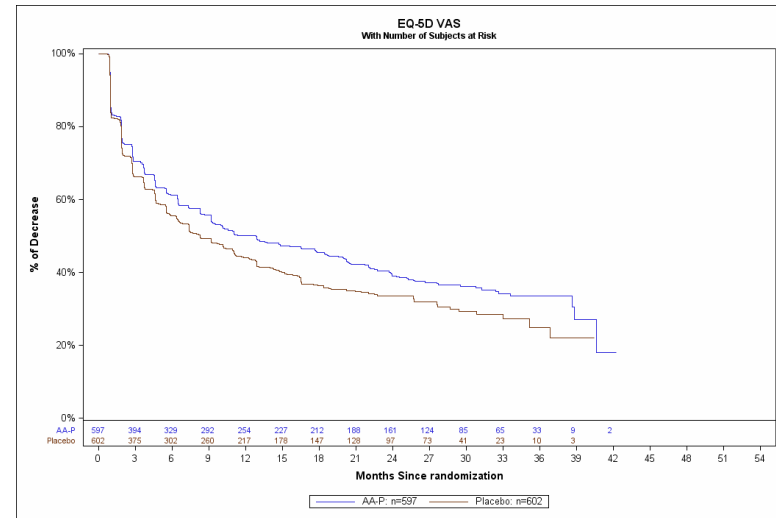


Abbildung 51: EQ-5D-5L (VAS) MID10 Verschlechterung

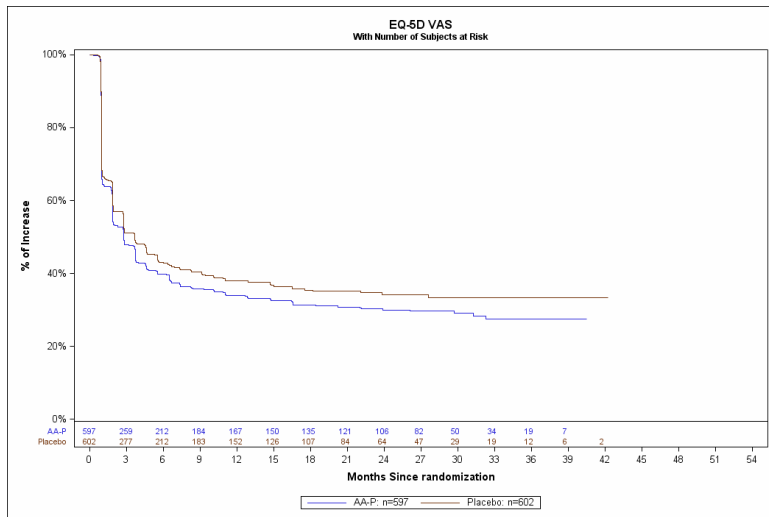


Abbildung 50: EQ-5D-5L (VAS) MID7 Verbesserung

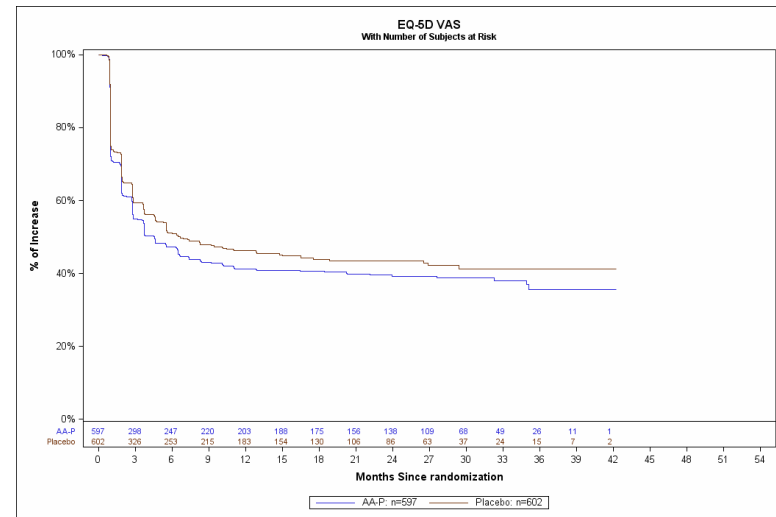


Abbildung 52: EQ-5D-5L (VAS) MID10 Verbesserung

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) aus LATITUDE (MMRM)

AA-P-ADT				ADT-Placebo				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Studie LATITUDE									
<b>EQ-5D-5L (VAS)</b>									
565	73,99 (17,56)	78,53 (0,47)	3,76 (0,52)	576	74,19 (16,84)	75,42 (0,48)	0,26 (0,52)	3,49 [2,14; 4,85] <0,0001	0,28 [0,16; 0,40]
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; CFB = Veränderung der Werte der Baseline-Visite bis zum Auswertungszeitpunkt (engl.: change from baseline); KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen (engl.: mixed effect model repeat measurement); MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N,A, = nicht anwendbar bzw, nicht erreicht; SD = Standardabweichung (engl.: standard deviation); SE = Standardfehler (engl.: standard error); SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedge's g); VAS = visuelle Analogskala</p> <p>(1) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde</p> <p>(2) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte</p>									

Verglichen mit Werten zum Baseline zeigt der AA-P-ADT Arm im Verlauf der Behandlung einen durchschnittlich verbesserten Gesundheitszustand (Studienbeginn: 73,99 (SD: 17,56); Auswertungzeitpunkt (78,56 (SE: 0,47))). Hingegen zeigt der Placebo-ADT Arm im Verlauf der Behandlung einen durchschnittlich gleichbleibenden Gesundheitszustand (Studienbeginn: 74,19 (SD: 16,84); Auswertungzeitpunkt (75,42 (SE: 0,48))). Im Vergleich beider Behandlungsarme zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Differenz der mittleren CFB zugunsten von Abirateron (3,49 [2,14; 4,85]) (Tabelle 4-55).

Zusätzlich werden die Mittelwertdifferenzen pro Zyklus unter Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt\*Erhebungszeitpunkt erhoben (Daten in Anhang 4-G). Dargestellt werden die ersten 11 Zyklen (ca. 10 Monate <sup>19</sup>), da hierbei eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsarmen belegt werden kann (Tabelle 4-53). Es zeigt sich nach dem 3. Zyklus ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit AA-P-ADT. Die signifikante Verbesserung unter Abirateron ist durchgängig bis zum 11. Behandlungszyklen zu beobachten. Die jeweiligen Unterschiede sind zumeist nicht klinisch relevant (die untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g liegt unterhalb von -0,2). Bei Zyklus 8 und 9 ist jedoch eine klinische Relevanz zu beobachten, weshalb die Ergebnisse auch in diesem Abschnitt dargestellt werden (Tabelle 4-56).

---

<sup>19</sup> 28 Tage pro Zyklus

Tabelle 4-56: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – EQ-5D-5L (VAS) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	559	74,050 (17,552)	77,67 (0,58)	2,87 (0,61)	568	74,226 (16,779)	76,77 (0,58)	1,95 (0,60)	0,92 [-0,76; 2,60] 0,2823	0,06 [-0,05; 0,18]
3	546	74,050 (17,552)	77,53 (0,59)	2,67 (0,61)	555	74,226 (16,779)	76,46 (0,58)	1,59 (0,61)	1,09 [-0,60; 2,77] 0,2076	0,08 [-0,04; 0,19]
4	542	74,050 (17,552)	78,86 (0,59)	3,99 (0,61)	543	74,226 (16,779)	76,93 (0,58)	1,95 (0,61)	2,03 [0,34; 3,73] 0,0189	0,14 [0,02; 0,26]
5	527	74,050 (17,552)	79,83 (0,59)	4,90 (0,62)	525	74,226 (16,779)	76,29 (0,59)	1,23 (0,62)	3,67 [1,96; 5,38] <0,0001	0,26 [0,14; 0,38]
6	517	74,050 (17,552)	79,56 (0,59)	4,62 (0,62)	489	74,226 (16,779)	75,55 (0,60)	0,46 (0,63)	4,16 [2,43; 5,89] <0,0001	0,30 [0,17; 0,42]
7	506	74,050 (17,552)	80,04 (0,60)	5,07 (0,62)	479	74,226 (16,779)	75,82 (0,61)	0,70 (0,63)	4,37 [2,63; 6,10] <0,0001	0,31 [0,19; 0,44]
8	496	74,050 (17,552)	80,15 (0,60)	5,17 (0,63)	450	74,226 (16,779)	75,82 (0,62)	0,71 (0,64)	4,46 [2,71; 6,22] <0,0001	<b>0,32 [0,20; 0,45]</b>
9	476	74,050 (17,552)	80,14 (0,61)	5,20 (0,63)	432	74,226 (16,779)	75,52 (0,62)	0,35 (0,65)	4,85 [3,08; 6,62] <0,0001	<b>0,36 [0,22; 0,49]</b>

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

10	464	74,050 (17,552)	80,09 (0,61)	5,13 (0,64)	394	74,226 (16,779)	76,12 (0,64)	0,87 (0,66)	4,26 [2,46; 6,06] <0,0001	0,32 [0,18; 0,45]
11	461	74,050 (17,552)	79,71 (0,61)	4,74 (0,64)	369	74,226 (16,779)	76,07 (0,65)	0,83 (0,67)	3,90 [2,09; 5,72] <0,0001	0,29 [0,15; 0,43]
<p>(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von <math>\geq 70\%</math> darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.</p> <p>(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde</p> <p>(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte</p>										

*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.*

Nicht zutreffend.

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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P

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 Lebensqualität gemäß FACT-P

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	<p>Erhebung zur Baseline, anschließend monatlich (Zyklus 1-13) bzw. zweimonatlich (ab Zyklus 14) am ersten Tag eines jeden Zyklus bis zur radiographischen oder klinischen Krankheitsprogression, sowie nach Beendigung der doppelblinden Behandlungsphase innerhalb von 30 Tagen.</p> <p>Der FACT-P setzt sich aus 5 Subskalen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (FACT-G) <ul style="list-style-type: none"> <li>- physisches Wohlbefinden (Physical Well-Being PWB)</li> <li>- soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-Being, SFWB)</li> <li>- funktionales Wohlbefinden (Functional Well-Being, FWB)</li> <li>- emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-Being, EWB)</li> </ul> </li> <li>• eine Prostatakarzinom-spezifische Subskala (Prostate Cancer Subscale, PCS)</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 MID analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- die fünf Subskalen (MID = 3)</li> <li>- FACT-P Gesamtscore (MID = 6 und 10)</li> <li>- FACT-G Gesamtscore (MID = 5, 7 und 9)</li> <li>- TOI (Trial Outcome Index): Subskalen PWB, FWB und PCS (MID = 5, 6 und 9)</li> <li>- PRS (Pain related Subscale): schmerzbezogene Fragen<sup>20</sup> des PCS und PWB (MID = 2 und 3)</li> <li>• Mittelwertdifferenzen (mittlere Differenz der Veränderung zur Baseline, Standardisierte Mittelwertdifferenz als Hedges' g) <ul style="list-style-type: none"> <li>- ohne Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt*Erhebungszeitpunkt (entsprechende Daten über alle Zyklen im Ergebnisteil)</li> <li>- unter Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt*Erhebungszeitpunkt (entsprechende Daten pro Zyklus in Anhang 4-G)</li> </ul> </li> </ul>
STAMPEDE	Nicht zutreffend.

<sup>20</sup> Fragen P1-P3 des PCS und Frage GP4 des PWB

*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 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
LATITUDE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
STAMPEDE	Nicht zutreffend					

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt wurde die gesamte ITT-Population analysiert. Es erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert.

In den Ereigniszeitanalysen werden fehlende Werte im Imputationsmodell als „kein Ereignis“ gewertet und zensiert. Für die MMRM-Analyse können insgesamt über 94% der Patienten der ITT-Population in der MMRM-Analyse berücksichtigt werden (Tabelle 4-61), da sie mindestens einen Baseline- und einen Folgewert haben. Somit wird bei der Erhebung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P das ITT-Prinzip als adäquat umgesetzt angesehen.

Tabelle 4-59: Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	AA-P					Placebo				
	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%)	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote ohne Todesfälle (%)
Baseline	568	597	95,1	597	95,1	579	602	96,2	602	96,2
Zyklus 2	582	597	97,5	594	98,0	589	602	97,8	602	97,8
Zyklus 3	567	588	96,4	590	96,1	577	596	96,8	601	96,0
Zyklus 4	566	581	97,4	586	96,6	565	587	96,3	596	94,8
Zyklus 5	552	572	96,5	581	95,0	552	574	96,2	594	92,9
Zyklus 6	542	562	96,4	581	93,3	516	550	93,8	589	87,6
Zyklus 7	532	550	96,7	579	91,9	500	522	95,8	583	85,8
Zyklus 8	515	537	95,9	577	89,3	474	498	95,2	576	82,3
Zyklus 9	509	530	96,0	574	88,7	451	476	94,7	566	79,7
Zyklus 10	492	514	95,7	571	86,2	429	451	95,1	560	76,6
Zyklus 11	485	497	97,6	569	85,2	389	412	94,4	555	70,1
Zyklus 12	474	492	96,3	568	83,5	377	397	95,0	549	68,7
Zyklus 13	466	483	96,5	564	82,6	365	383	95,3	544	67,1
Zyklus 15	440	472	93,2	552	79,7	330	361	91,4	526	62,7
Zyklus 17	411	440	93,4	544	75,6	290	323	89,8	510	56,9
Zyklus 19	395	414	95,4	525	75,2	262	285	91,9	491	53,4
Zyklus 21	370	398	93,0	507	73,0	228	250	91,2	475	48,0
Zyklus 23	347	374	92,8	498	69,7	202	228	88,6	453	44,6

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

Zyklus	AA-P					Placebo				
	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%)	Patienten (n)	Erwartete Patienten (n)	Rücklaufquote (%)	Erwartete Patienten abzüglich Todesfälle (n)	ITT-Rücklaufquote ohne Todesfälle (%)
Zyklus 25	336	354	94,9	481	69,9	185	203	91,1	439	42,1
Zyklus 27	302	324	93,2	469	64,4	156	176	88,6	428	36,4
Zyklus 29	264	282	93,6	459	57,5	129	148	87,2	415	31,1
Zyklus 31	231	251	92,0	452	51,1	109	122	89,3	403	27,0
Zyklus 33	194	209	92,8	443	43,8	83	91	91,2	395	21,0
Zyklus 35	143	157	91,1	440	32,5	64	66	97,0	388	16,5
Zyklus 37	115	120	95,8	438	26,3	47	48	97,9	379	12,4
Zyklus 39	82	88	93,2	433	18,9	27	30	90,0	371	7,3
Zyklus 41	57	63	90,5	429	13,3	20	22	90,9	368	5,4
Zyklus 43	37	40	92,5	429	8,6	14	15	93,3	365	3,8
Zyklus 45	19	21	90,5	428	4,4	8	9	88,9	365	2,2
Zyklus 47	3	3	100,0	428	0,7	1	1	100,0	365	0,3

Eine Entblindung der Patientengruppen wurde erst nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, wodurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P daher als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P aus LATITUDE (Ereigniszeitanalyse)

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
Studie LATITUDE											
<b>Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
3 Punkte	597	343 (57,5)	254 (42,5)	14,4	2,9	602	385 (64,0)	217 (36,0)	7,4	2,6	0,75 [0,65; 0,87] 0,0001
<b>Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verbesserung</b>											
3 Punkte	597	247 (41,4)	350 (58,6)	N.A.	1,9	602	231 (38,4)	371 (61,6)	N.A.	1,9	1,06 [0,89; 1,27] 0,5166
<b>Soziales Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
3 Punkte	597	394 (66,0)	203 (34,0)	3,8	1,0	602	376 (62,5)	226 (37,5)	5,5	1,9	1,06 [0,92; 1,23] 0,3939

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>Soziales Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verbesserung</b>											
3 Punkte	597	289 (48,4)	308 (51,6)	14,8	1,8	602	297 (49,3)	305 (50,7)	9,1	1,8	0,93 [0,79; 1,09] 0,3467
<b>Emotionales Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
3 Punkte	597	325 (54,4)	272 (45,6)	16,1	2,8	602	323 (53,7)	279 (46,3)	10,2	2,8	0,92 [0,79; 1,08] 0,3111
<b>Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verbesserung</b>											
3 Punkte	597	312 (52,3)	285 (47,7)	6,5	1,0	602	316 (52,5)	286 (47,5)	5,5	1,0	0,95 [0,81; 1,11] 0,5079
<b>Funktionelles Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
3 Punkte	597	385 (64,5)	212 (35,5)	7,4	1,9	602	396 (65,8)	206 (34,2)	5,5	1,8	0,89 [0,78; 1,03] 0,1168

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verbesserung</b>											
3 Punkte	597	355 (59,5)	242 (40,5)	4,6	1,0	602	313 (52,0)	289 (48,0)	6,3	1,0	1,12 [0,97; 1,31] 0,1333
<b>Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
3 Punkte	597	375 (62,8)	222 (37,2)	8,3	1,9	602	404 (67,1)	198 (32,9)	5,6	1,9	0,81 [0,70; 0,93] 0,0031
<b>Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verbesserung</b>											
3 Punkte	597	417 (69,8)	180 (30,2)	1,9	1,0	602	386 (64,1)	216 (35,9)	2,8	1,0	1,11 [0,97; 1,28] 0,1368
<b>Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
2 Punkte	597	363 (60,8)	234 (39,2)	10,2	2,8	602	406 (67,4)	196 (32,6)	6,5	1,9	0,76 [0,66; 0,88] 0,0002



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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
3 Punkte	597	316 (52,9)	281 (47,1)	16,7	3,7	602	360 (59,8)	242 (40,2)	8,3	2,8	0,72 [0,62; 0,84] <0,0001
<b>Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Zeit bis zur Verbesserung</b>											
2 Punkte	597	321 (53,8)	276 (46,2)	3,7	1,0	602	306 (50,8)	296 (49,2)	5,6	1,0	1,073 [0,92; 1,26] 0,3767
3 Punkte	597	271 (45,4)	326 (54,6)	35,0	1,1	602	261 (43,4)	341 (56,6)	29,5	1,8	1,05 [0,88; 1,24] 0,6144
<b>Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
5 Punkte	597	382 (64,0)	215 (36,0)	6,5	1,8	602	420 (69,8)	182 (30,2)	4,6	1,6	0,81 [0,71; 0,93] 0,0032
6 Punkte	597	367 (61,5)	230 (38,5)	8,3	1,9	602	404 (67,1)	198 (32,9)	5,5	1,9	0,79 [0,69; 0,92] 0,0014

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
9 Punkte	597	313 (52,4)	284 (47,6)	18,4	3,7	602	363 (60,3)	239 (39,7)	9,2	2,8	0,73 [0,63; 0,85] <0,0001
<b>Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verbesserung</b>											
5 Punkte	597	415 (69,5)	182 (30,5)	1,9	1,0	602	383 (63,6)	219 (36,4)	2,8	1,0	1,12 [0,97; 1,28] 0,1253
6 Punkte	597	392 (65,7)	205 (34,3)	2,8	1,0	602	355 (59,0)	247 (41,0)	3,7	1,0	1,15 [0,99; 1,32] 0,0637
9 Punkte	597	329 (55,1)	268 (44,9)	6,4	1,0	602	286 (47,5)	316 (52,5)	11,1	1,8	1,15 [0,98; 1,35] 0,0802
<b>FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
6 Punkte	597	385 (64,5)	212 (35,5)	5,6	1,5	602	421 (69,9)	181 (30,1)	4,6	1,8	0,84 [0,74; 0,97] 0,0170

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
10 Punkte	597	347 (58,1)	250 (41,9)	12,9	2,7	602	369 (61,3)	233 (38,7)	8,3	2,7	0,85 [0,74; 0,99] 0,0347
<b>FACT-P total – Zeit bis zur Verbesserung</b>											
6 Punkte	597	421 (70,5)	176 (29,5)	1,9	1,0	602	414 (68,8)	188 (31,2)	1,9	1,0	1,03 [0,90; 1,18] 0,6789
10 Punkte	597	365 (61,1)	232 (38,9)	4,6	1,0	602	329 (54,7)	273 (45,3)	5,5	1,0	1,10 [0,95; 1,27] 0,2222
<b>FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung</b>											
5 Punkte	597	398 (66,7)	199 (33,3)	4,6	1,0	602	430 (71,4)	172 (28,6)	4,6	1,2	0,90 [0,79; 1,03] 0,1331
7 Punkte	597	373 (62,5)	224 (37,5)	7,3	1,8	602	392 (65,1)	210 (34,9)	5,8	1,9	0,91 [0,79; 1,05] 0,1870

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
MID	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
9 Punkte	597	340 (57,0)	257 (43,0)	12,9	2,8	602	360 (59,8)	242 (40,2)	8,3	2,8	0,87 [0,75; 1,01] 0,0618
<b>FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung</b>											
5 Punkte	597	391 (65,5)	206 (34,5)	2,8	1,0	602	382 (63,5)	220 (36,5)	2,8	1,0	1,01 [0,88; 1,16] 0,8998
7 Punkte	597	356 (59,6)	241 (40,4)	4,6	1,0	602	333 (55,3)	269 (44,7)	4,6	1,0	1,04 [0,90; 1,21] 0,6092
9 Punkte	597	313 (52,4)	284 (47,6)	8,7	1,8	602	280 (46,5)	322 (53,5)	11,2	1,8	1,09 [0,93; 1,28] 0,2953
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; CFB = Veränderung der Werte der Baseline-Visite bis zum Auswertungszeitpunkt (engl.: change from baseline) ; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen (engl.: mixed effect model repeat measurement); MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; SD = Standardabweichung (engl.: standard deviation); SE = Standardfehler (engl.: standard error); SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedge's g)</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).</p>											

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P in der Studie LATITUDE zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron im gesamten Fragebogen (FACT-P total, MID 6 Punkte: HR 0,84 [0,74; 0,97], MID 10 Punkte HR 0,85 [0,74; 0,99]) sowie in den einzelnen Items „Physisches Wohlbefinden“ (PWB, HR 0,75 [0,65; 0,87]), „Prostatakarzinom-spezifische Subskala“ (PCS, HR 0,81 [0,70; 0,93]), „Schmerz-spezifische Subskala“ (PRS, MID 2 Punkte: HR 0,76 [0,66; 0,88]; MID 3 Punkte: HR 0,72 [0,62; 0,84]) und „Trial Outcome Index“ (TOI, MID 5 Punkte: HR 0,81 [0,71; 0,93]; MID 6 Punkte: HR 0,79 [0,69; 0,92]; MID 9 Punkte: HR 0,73 [0,63; 0,85]) jeweils in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (Tabelle 4-60). Dies bedeutet, dass das Risiko für eine Verschlechterung der Lebensqualität durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 16% (FACT-P total), 25% (PWB), 19% (PCS), 26% (PRS) und 22% (TOI) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt wird.

Der Median wurde in allen Items (mit Ausnahme des Items „PWB – Zeit bis zur Verbesserung“) in beiden Behandlungsarmen erreicht (Tabelle 4-60). Hierbei weist der Median in Bezug auf „Zeit bis zur Verschlechterung“ der AA-P-ADT Gruppe (mit Ausnahme des Items „SFWB“) durchweg eine Verlängerung gegenüber dem Median der Placebo-ADT Gruppe auf: „PWB“ um 7 Monate, „EWB“ um 5,9 Monate, „FWB“ um 1,9 Monate, „PCS“ um 2,7 Monate, „PRS“ um 3,7 Monate (MID 2 Punkte) bzw. 8,4 Monate (MID 3 Punkte), „TOI“ um 1,9 Monate (MID 5 Punkte) bzw. 2,8 Monate (MID 6 Punkte) bzw. 9,2 Punkte (MID 9 Punkte), „FACT-P total“ um 1 Monat (MID 6 Punkte) bzw. 4,6 Monate (MID 10 Punkte) und „FACT-G“ um 1,5 Monate (MID 7 Punkte) bzw. 4,6 Monate (MID 9 Punkte). Damit weist AA-P-ADT einen Vorteil in Bezug auf die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf, welcher auch in den Kaplan-Meier-Kurven deutlich wird (Abbildung 53 bis Abbildung 82).

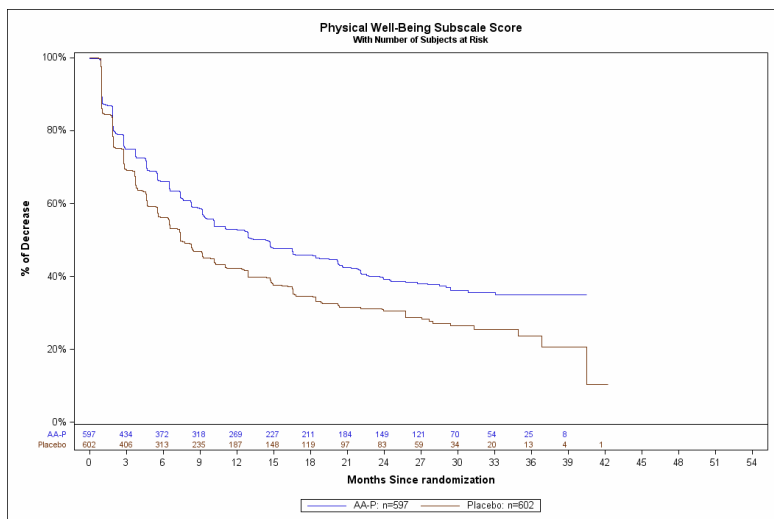


Abbildung 53: FACT-P (PWB)–Zeit bis zur Verschlechterung

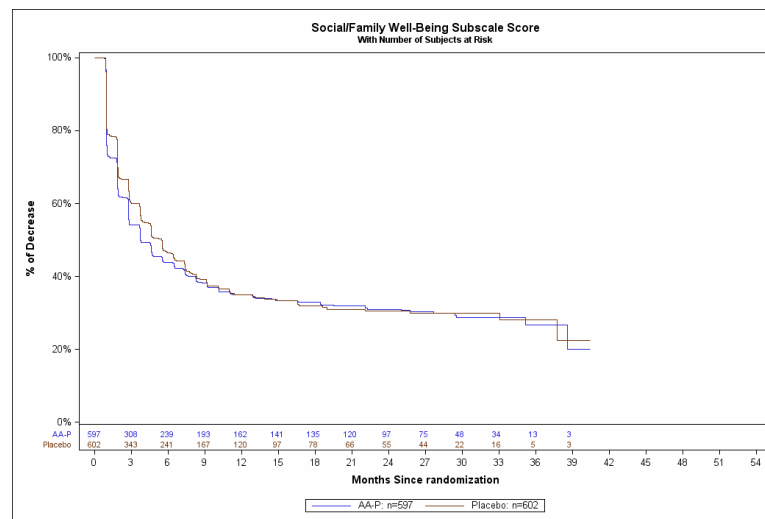


Abbildung 55: FACT-P (SFWB)–Zeit bis zur Verschlechterung

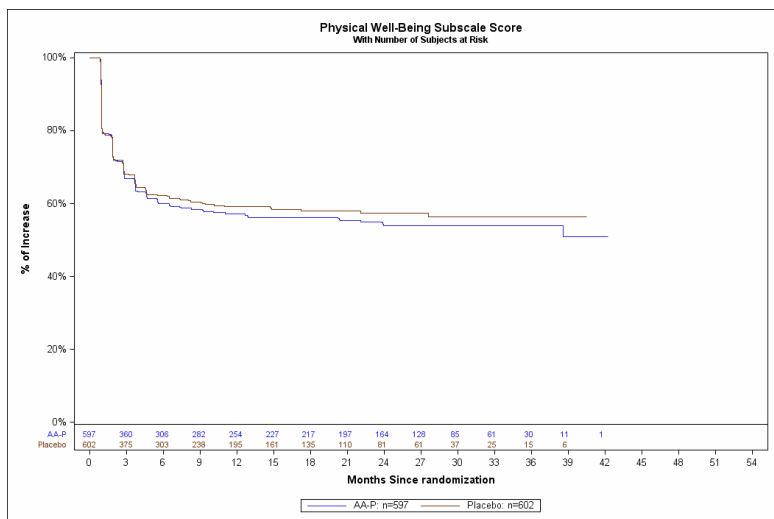


Abbildung 54: FACT-P (PWB)–Zeit bis zur Verbesserung

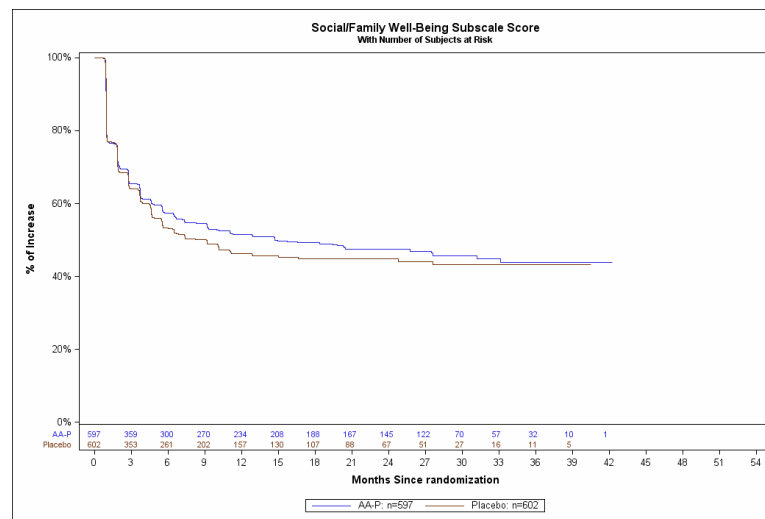


Abbildung 56: FACT-P (SFWB)–Zeit bis zur Verbesserung

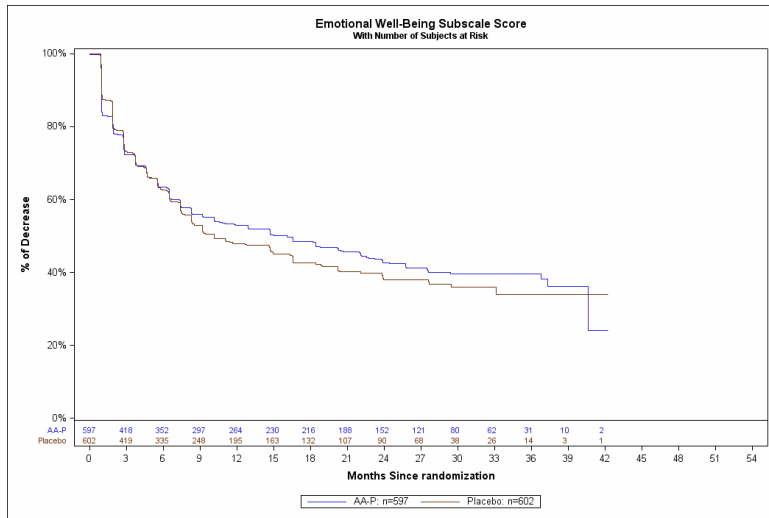


Abbildung 57: FACT-P (EWB)–Zeit bis zur Verschlechterung

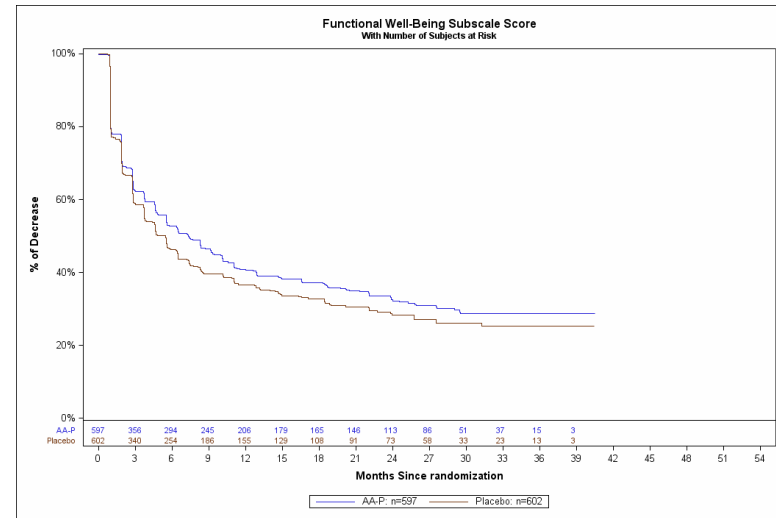


Abbildung 59: FACT-P (FWB)–Zeit bis zur Verschlechterung

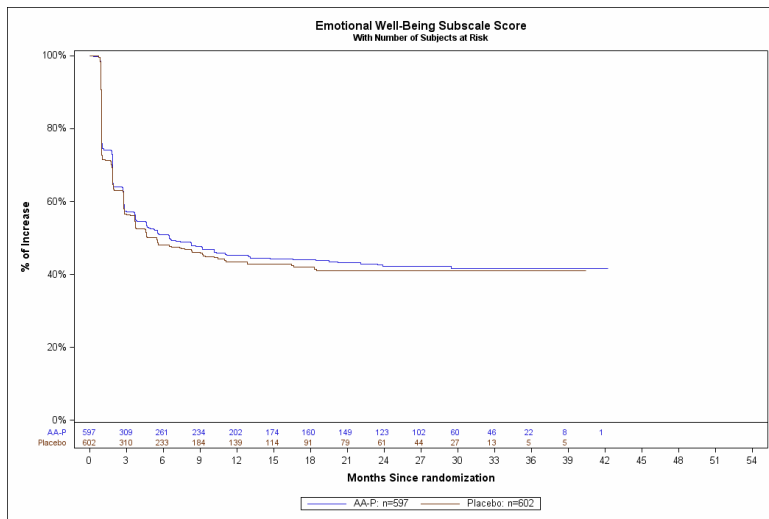


Abbildung 58: FACT-P (EWB)–Zeit bis zur Verbesserung

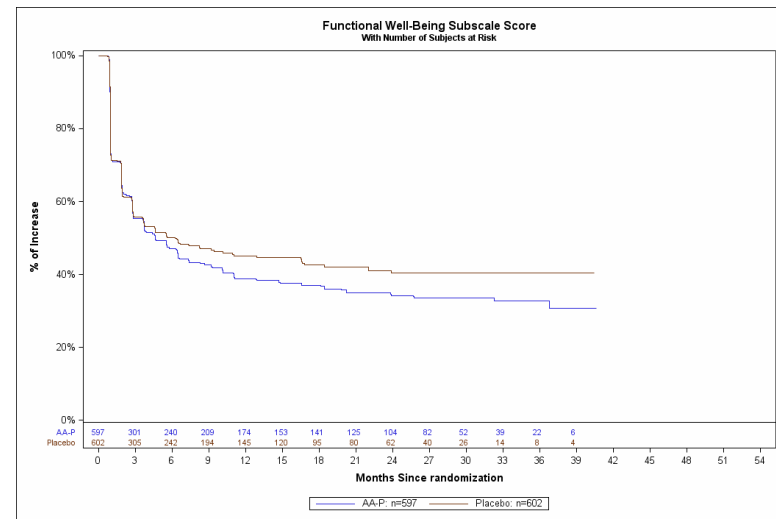


Abbildung 60: FACT-P (FWB)–Zeit bis zur Verbesserung

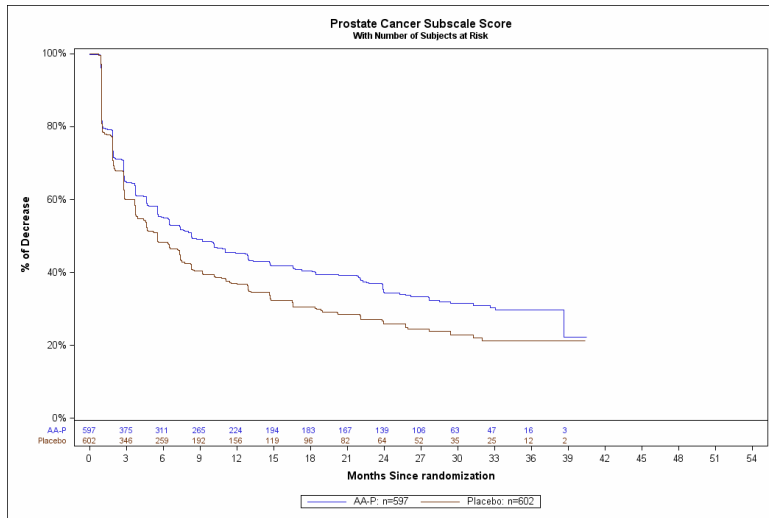


Abbildung 61: FACT-P (PCS)–Zeit bis zur Verschlechterung

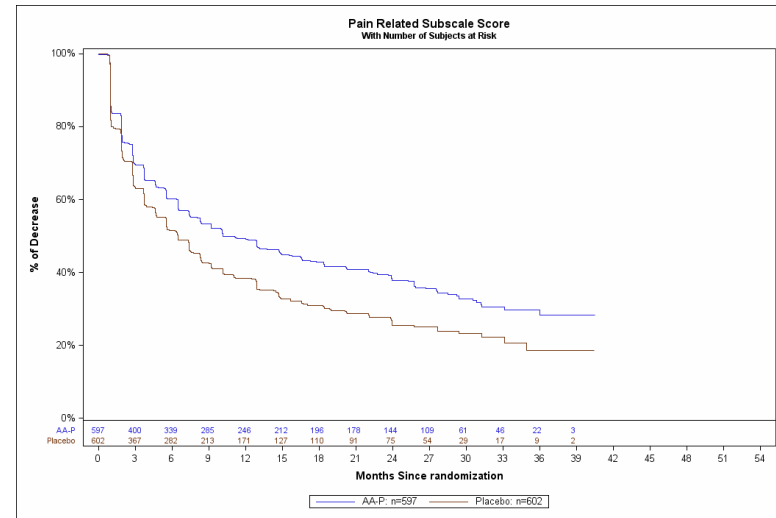


Abbildung 63: FACT-P (PRS; MID 2)–Zeit bis zur Verschlechterung

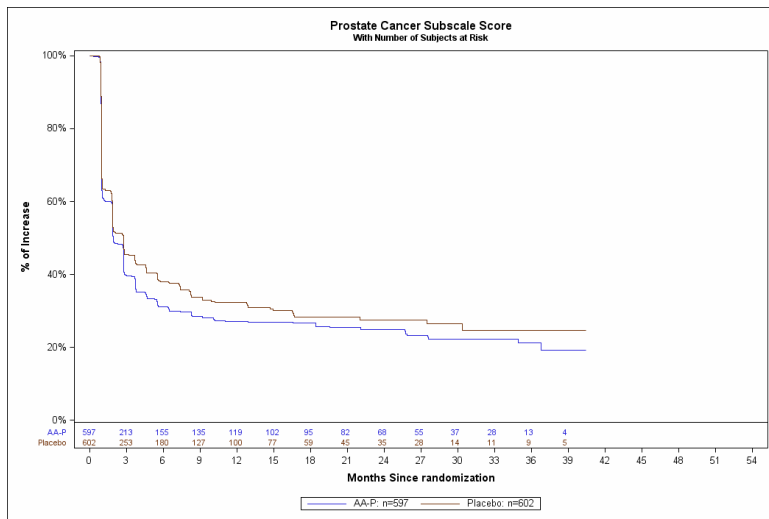


Abbildung 62: FACT-P (PCS)–Zeit bis zur Verbesserung

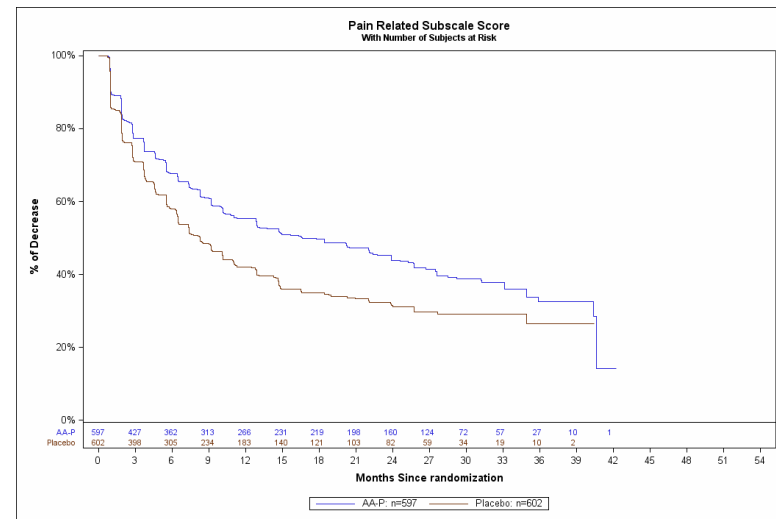


Abbildung 64: FACT-P (PRS; MID3)–Zeit bis zur Verschlechterung



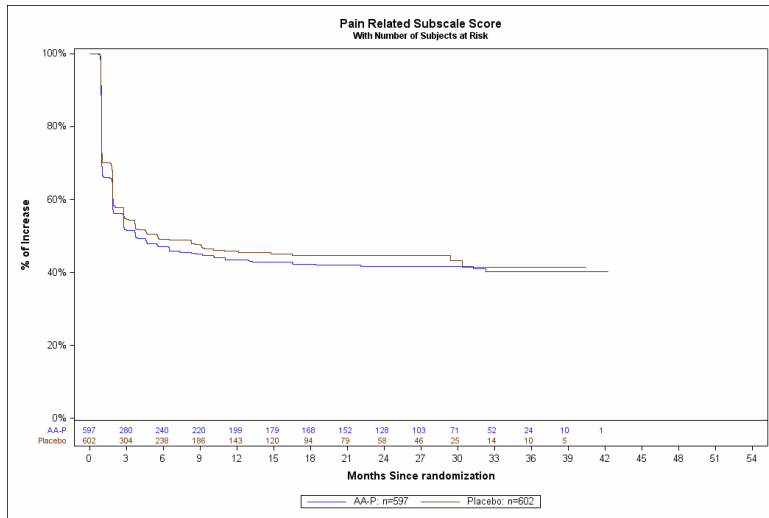


Abbildung 65: FACT-P (PRS; MID 2)–Zeit bis zur Verbesserung

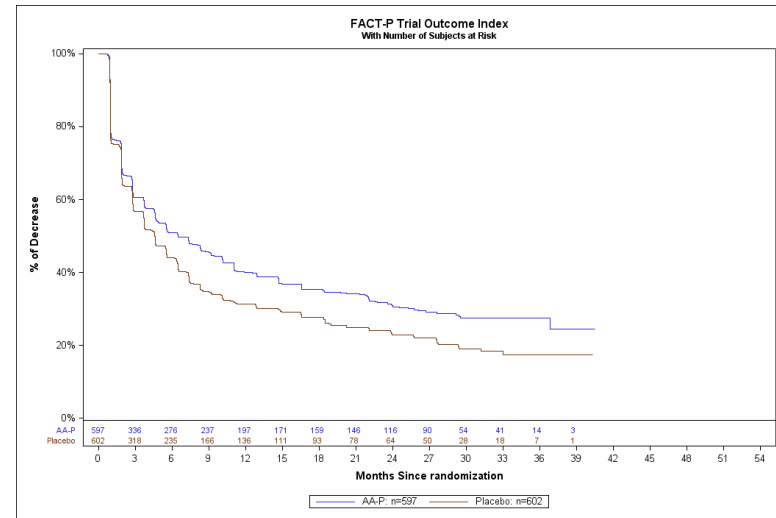


Abbildung 67: FACT-P (TOI; MID 5)–Zeit bis zur Verschlechterung

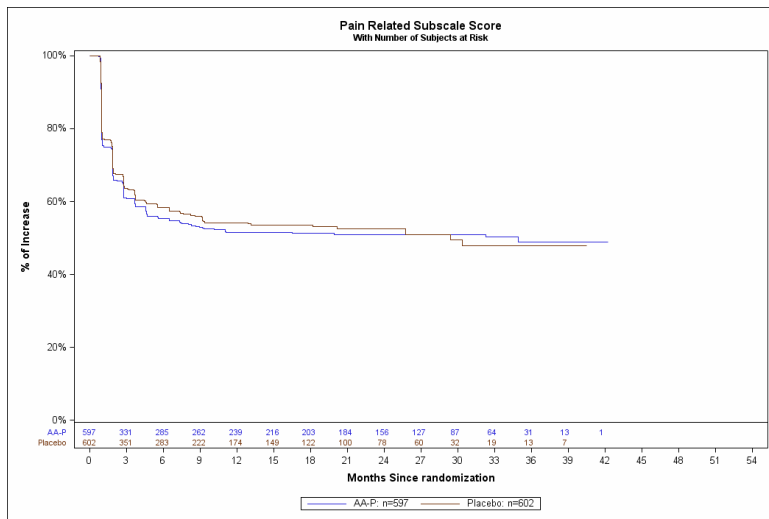


Abbildung 66: FACT-P (PRS; MID 3)–Zeit bis zur Verbesserung

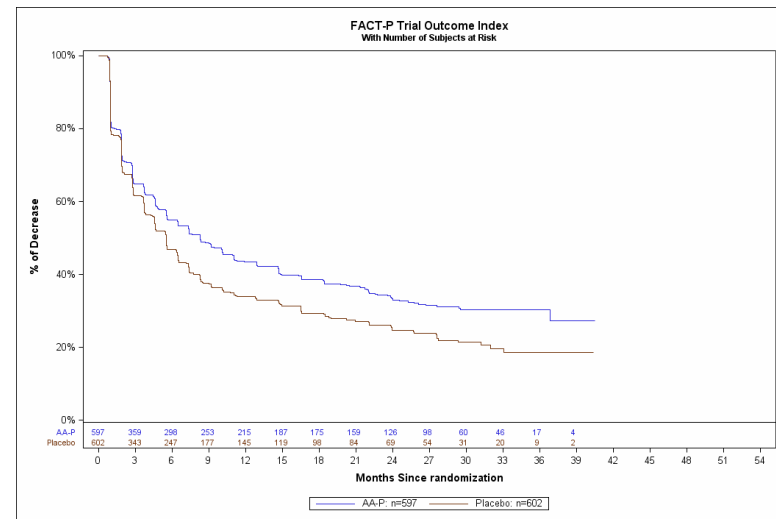


Abbildung 68: FACT-P (TOI; MID 6)–Zeit bis zur Verschlechterung

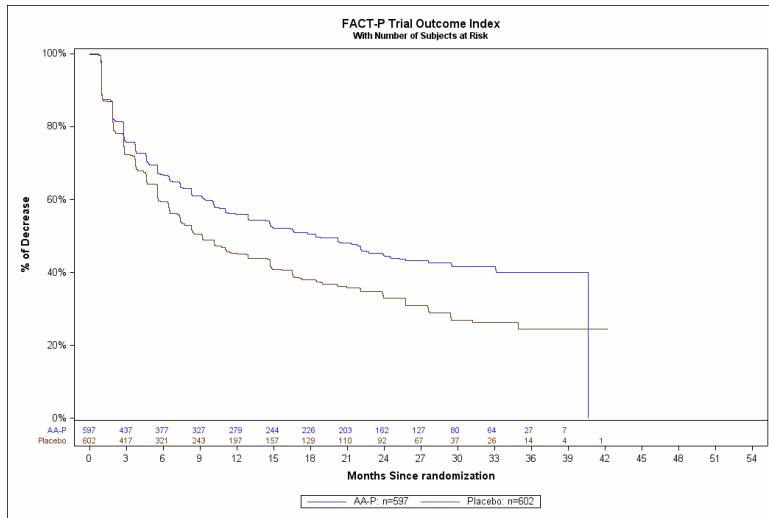


Abbildung 69: FACT-P (TOI; MID 6)–Zeit bis zur Verschlechterung

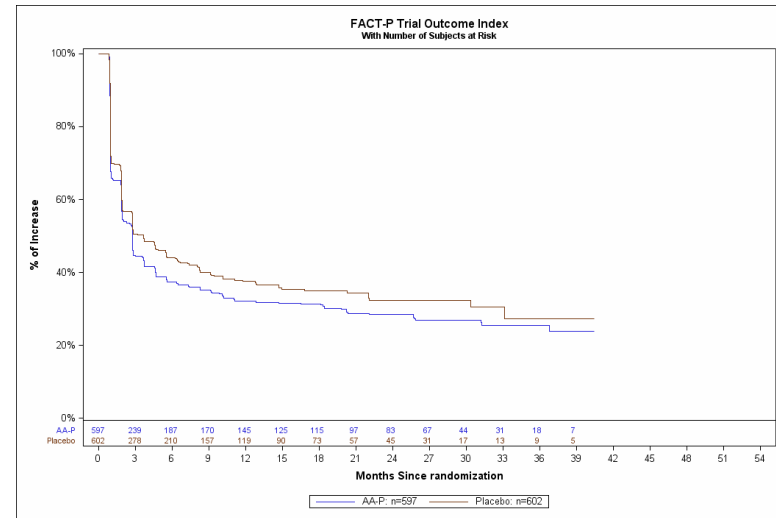


Abbildung 71: FACT-P (TOI; MID 6)–Zeit bis zur Verbesserung

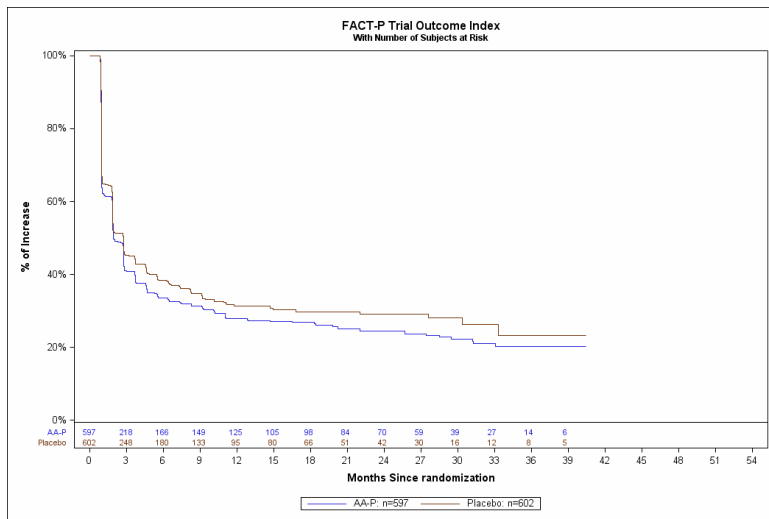


Abbildung 70: FACT-P (TOI; MID 5)–Zeit bis zur Verbesserung

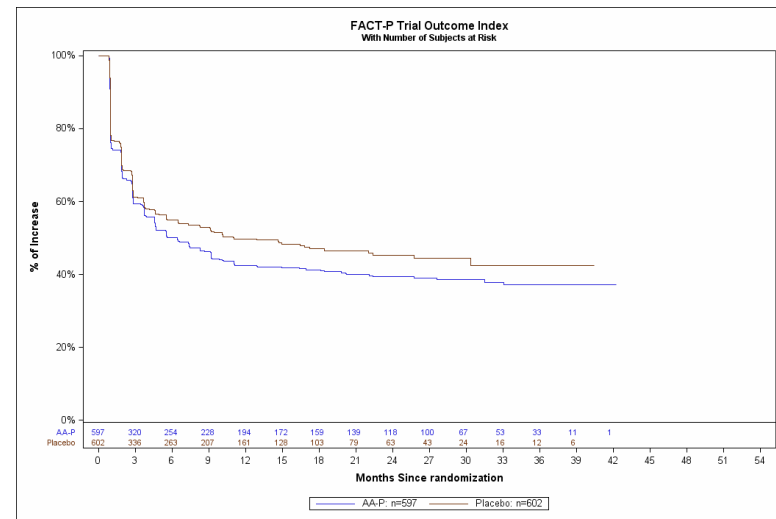


Abbildung 72: FACT-P (TOI; MID 9)–Zeit bis zur Verbesserung

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

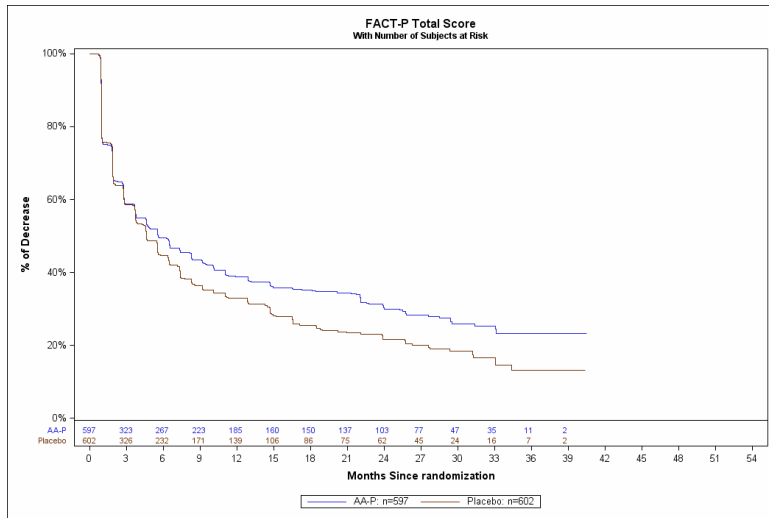


Abbildung 73: FACT-P (total, MID 6)–Zeit bis zur Verschlechterung

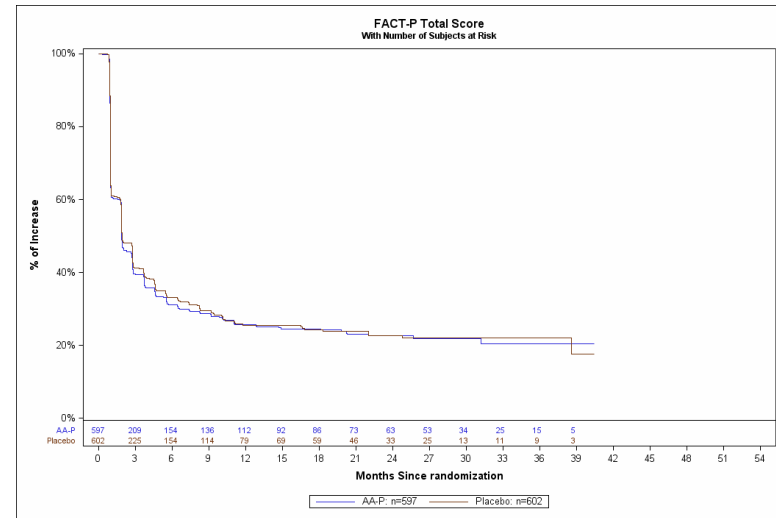


Abbildung 75: FACT-P (total, MID 6)–Zeit bis zur Verbesserung

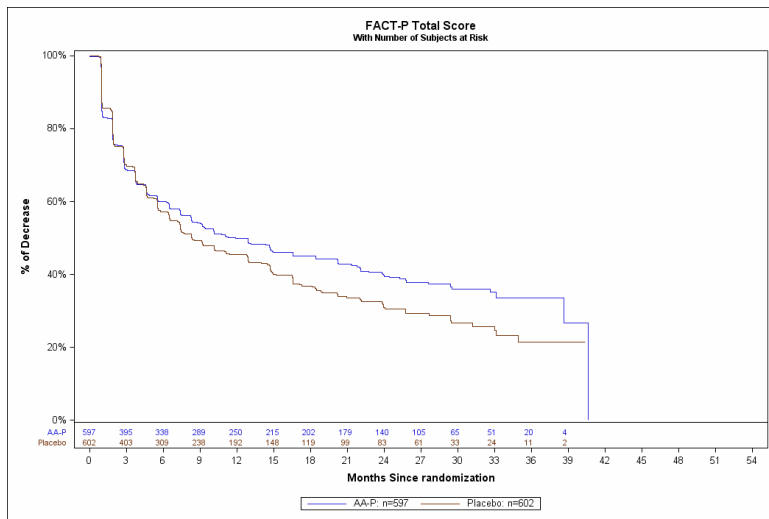


Abbildung 74: FACT-P (total, MID 10)–Zeit bis zur Verschlechterung

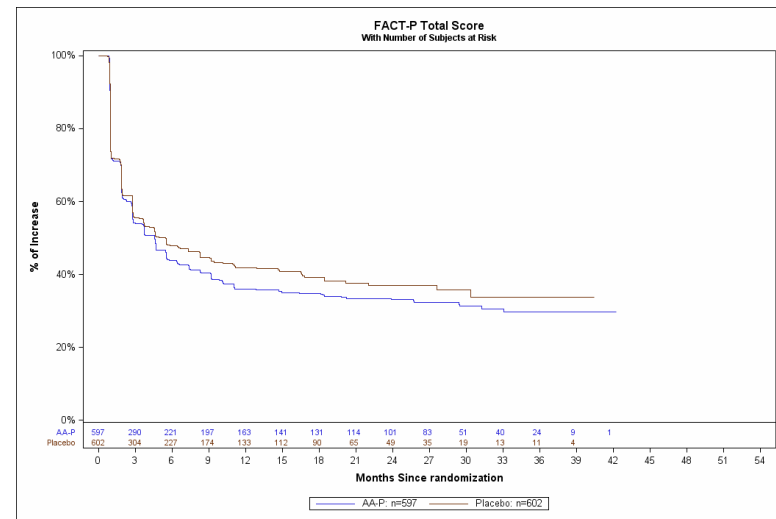


Abbildung 76: FACT-P (total, MID 10)–Zeit bis zur Verbesserung

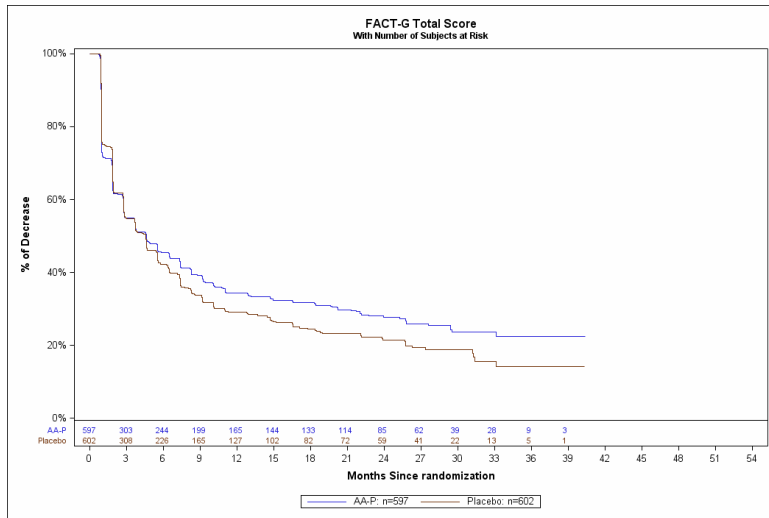


Abbildung 77: FACT-P (MID 6)–Zeit bis zur Verschlechterung

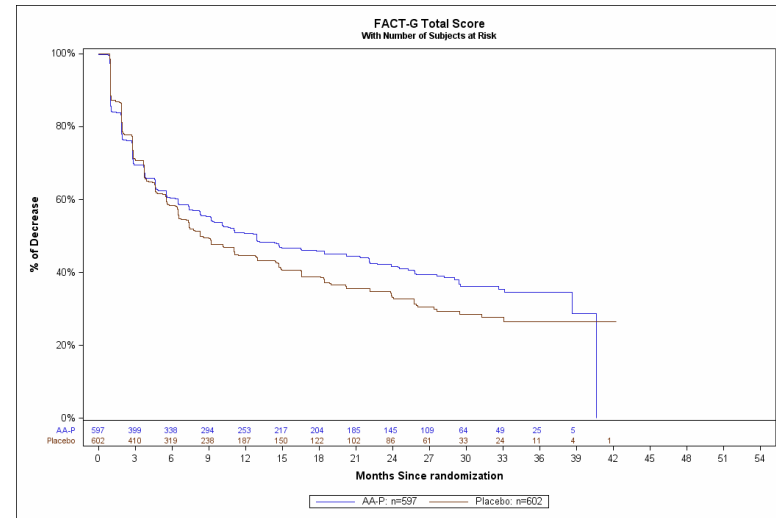


Abbildung 79: FACT-P (MID 9)–Zeit bis zur Verschlechterung

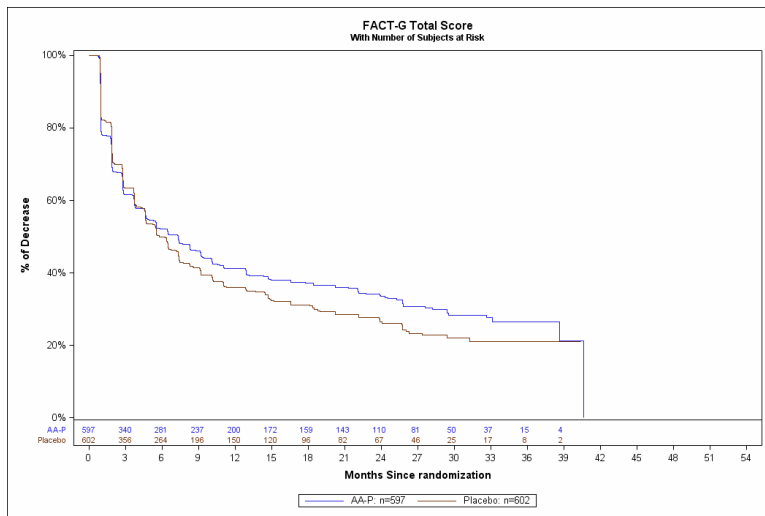


Abbildung 78: FACT-P (MID 7)–Zeit bis zur Verschlechterung

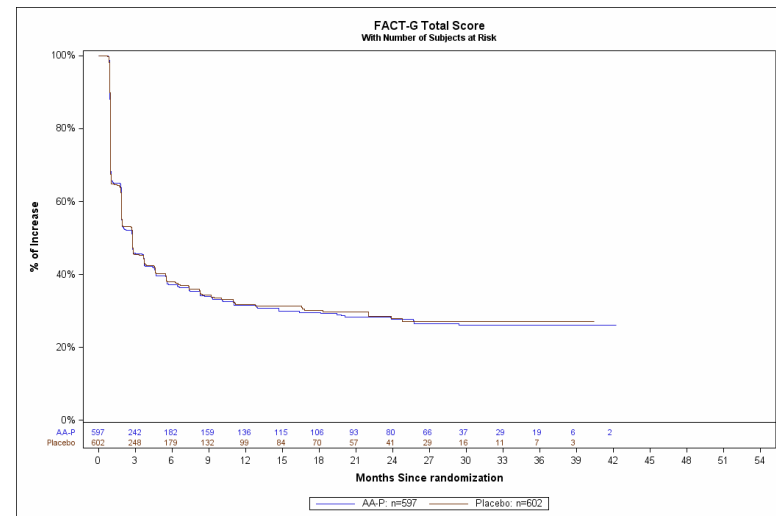


Abbildung 80: FACT-P (MID 5)–Zeit bis zur Verbesserung

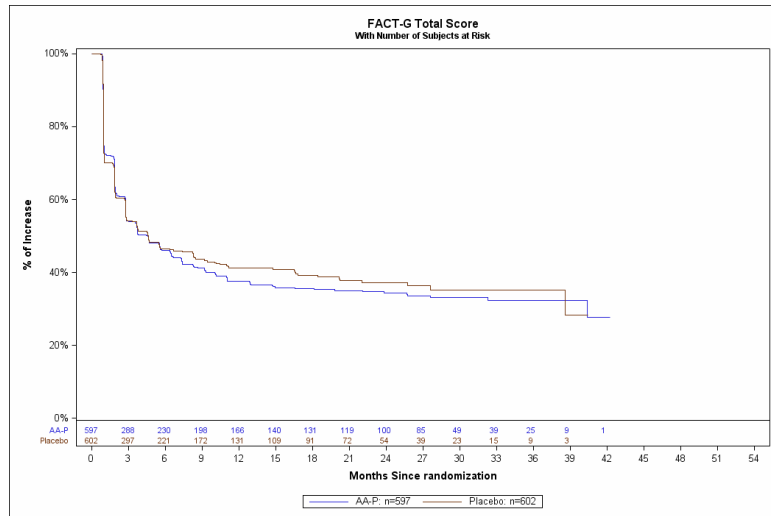


Abbildung 81: FACT-P (MID 7)–Zeit bis zur Verbesserung

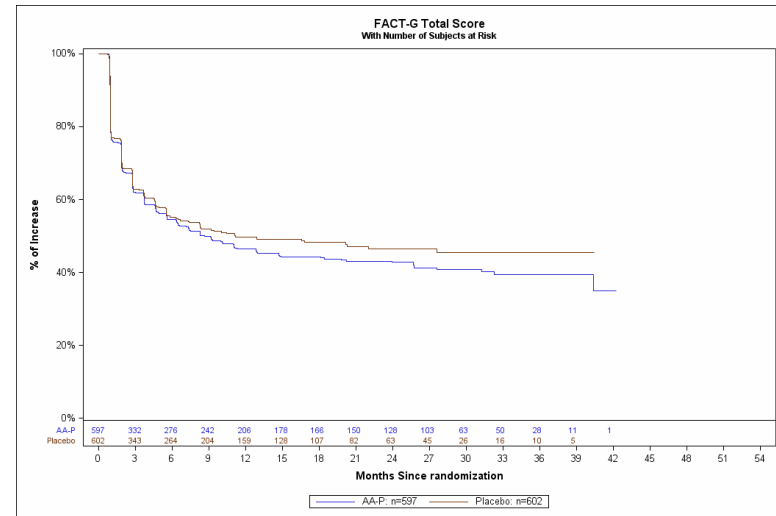


Abbildung 82: FACT-P (MID 9)–Zeit bis zur Verbesserung

Tabelle 4-61: Ergebnisse zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P aus LATITUDE (MMRM)

AA-P-ADT				ADT-Placebo				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Studie LATITUDE									
<b>Physisches Wohlbefinden (PWB)</b>									
563	23,45 (4,51)	23,96 (0,12)	0,36 (0,13)	575	23,21 (4,45)	23,31 (0,12)	-0,38 (0,13)	0,75 [0,39; 1,10] <0,0001	0,24 [0,13; 0,36]
<b>Soziales Wohlbefinden (SFWB)</b>									
563	20,87 (5,88)	20,55 (0,17)	-0,17 (0,18)	575	20,55 (6,06)	20,44 (0,17)	-0,30 (0,18)	0,13 [-0,37; 0,62] 0,6204	0,03 [-0,09; 0,15]
<b>Emotionales Wohlbefinden (EWB)</b>									
563	18,52 (4,11)	19,33 (0,10)	0,82 (0,11)	575	18,16 (4,17)	19,03 (0,10)	0,48 (0,12)	0,34 [0,02; 0,66] 0,0364	0,12 [0,01; 0,24]
<b>Funktionales Wohlbefinden (FWB)</b>									
563	18,41 (6,12)	19,14 (0,16)	0,55 (0,18)	575	18,31 (6,20)	18,41 (0,16)	-0,29 (0,18)	0,84 [0,35; 1,33] <0,0008	0,20 [0,08; 0,31]

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

AA-P-ADT				ADT-Placebo				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
<b>Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)</b>									
563	32,23 (7,00)	34,27 (0,18)	1,60 (0,19)	575	32,21 (7,17)	33,16 (0,18)	0,35 (0,19)	1,25 [0,71; 1,79] <0,0001	0,27 [0,15; 0,39]
<b>Schmerz-spezifische Subskala (PRS)</b>									
563	11,76 (4,01)	12,62 (0,10)	0,75 (0,11)	575	11,64 (4,00)	11,98 (0,10)	0,02 (0,11)	0,73 [0,44; 1,03] <0,0001	0,29 [0,17; 0,40]
<b>Trial Outcome Index (TOI)</b>									
563	74,08 (15,02)	77,39 (0,39)	2,53 (0,44)	575	73,73 (15,40)	74,91 (0,40)	-0,30 (0,44)	2,84 [1,63; 4,04] <0,0001	0,27 [0,16; 0,39]
<b>FACT-P total</b>									
563	113,47 (19,91)	117,24 (0,56)	3,14 (0,62)	575	112,44 (20,10)	114,43 (0,56)	-0,06 (0,62)	3,20 [1,49; 4,91] 0,0003	0,22 [0,10; 0,33]
<b>FACT-G</b>									
563	81,24 (14,74)	82,95 (0,43)	1,52 (0,47)	575	80,23 (14,70)	81,24 (0,43)	-0,45 (0,47)	1,97 [0,67; 3,26] 0,0030	0,18 [0,06; 0,29]
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; CFB = Veränderung der Werte der Baseline-Visite bis zum Auswertungszeitpunkt (engl.: change from baseline); KI = Konfidenzintervall; MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen (engl.: mixed effect model)									

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

AA-P-ADT				ADT-Placebo				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(1)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(2)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
repeat measurement); MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht SD = Standardabweichung (engl.: standard deviation); SE = Standardfehler (engl.: standard error; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedge's g); (1) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde (2) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte									



Verglichen mit den Werten zum Baseline zeigt der AA-P-ADT Arm im Verlauf der Behandlung durchweg (mit Ausnahme des Items „SFWB“) eine Verbesserung der Lebensqualität. Hingegen zeigt der Placebo-ADT Arm im Verlauf der Behandlung inkonsistente Werte mit einer Verbesserung der Lebensqualität (EWB und PCS), gleichbleibender Lebensqualität (PRS und FACT-P), sowie Verschlechterung der Lebensqualität (PWB, SFWB, FWB, TOI, FACT-G) (Tabelle 4-61). Im Vergleich beider Behandlungsarme zeigen sich bei allen beobachteten Items signifikante Unterschiede in der Differenz der mittleren CFB zugunsten von Abirateron.

Zusätzlich werden die Mittelwertdifferenzen pro Zyklus unter Berücksichtigung der Interaktion Behandlungseffekt\*Erhebungszeitpunkt erhoben (Daten in Anhang 4-G). Dargestellt werden die ersten 11 Zyklen (ca. 10 Monate <sup>21</sup>), da hierbei eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  in beiden Behandlungsarmen belegt werden kann (Tabelle 4-59). Mit Ausnahme des Items EWB zeigt sich bei allen untersuchten Items spätestens nach dem 4. Zyklus ein signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit AA-P-ADT. Die signifikante Verbesserung unter Abirateron ist durchgängig bis (mit Ausnahme des Items FWB) zum 11. Behandlungszyklen zu beobachten. Das Item EWB zeigt einen signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit AA-P-ADT vom 9. bis zum 11. Zyklus. Die jeweiligen Unterschiede weisen zumeist keine klinische Relevanz auf (untere Grenze des 95%-KI des Hedges' g liegt unterhalb von -0,2). Bei den Subskalen PRS und TOI ist eine klinische Relevanz im Zyklus 9 zu beobachten, weshalb die Analyse auch in diesem Abschnitt dargestellt werden (Tabelle 4-62, Tabelle 4-63)

---

<sup>21</sup> 28 Tage pro Zyklus

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse zur Schmerz-spezifischen Subskala des FACT-P aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	11,758 (4,006)	12,58 (0,13)	0,70 (0,14)	569	11,642 (3,996)	12,18 (0,13)	0,28 (0,14)	0,42 [0,04; 0,79] 0,0298	0,13 [0,01; 0,25]
3	543	11,758 (4,006)	12,76 (0,13)	0,87 (0,14)	555	11,642 (3,996)	12,36 (0,13)	0,46 (0,14)	0,41 [0,03; 0,79] 0,0353	0,13 [0,01; 0,25]
4	542	11,758 (4,006)	12,82 (0,13)	0,93 (0,14)	542	11,642 (3,996)	12,28 (0,13)	0,37 (0,14)	0,56 [0,18; 0,94] 0,0041	0,17 [0,06; 0,29]
5	527	11,758 (4,006)	12,78 (0,13)	0,88 (0,14)	526	11,642 (3,996)	12,11 (0,13)	0,19 (0,14)	0,69 [0,31; 1,07] 0,0004	0,22 [0,10; 0,34]
6	517	11,758 (4,006)	12,81 (0,13)	0,90 (0,14)	488	11,642 (3,996)	12,10 (0,14)	0,17 (0,14)	0,73 [0,34; 1,12] 0,0002	0,23 [0,11; 0,36]
7	503	11,758 (4,006)	12,72 (0,14)	0,80 (0,14)	479	11,642 (3,996)	12,07 (0,14)	0,13 (0,14)	0,67 [0,28; 1,06] 0,0008	0,22 [0,09; 0,34]
8	494	11,758 (4,006)	12,72 (0,14)	0,80 (0,14)	451	11,642 (3,996)	11,89 (0,14)	-0,05 (0,14)	0,85 [0,46; 1,25]	0,27 [0,15; 0,40]

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

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
									<0,0001	
9	476	11,758 (4,006)	12,91 (0,14)	0,99 (0,14)	431	11,642 (3,996)	11,86 (0,14)	-0,10 (0,15)	1,09 [0,69; 1,49] <0,0001	<b>0,36 [0,22; 0,49]</b>
10	462	11,758 (4,006)	12,74 (0,14)	0,82 (0,14)	394	11,642 (3,996)	12,00 (0,15)	0,03 (0,15)	0,79 [0,38; 1,19] 0,0002	0,26 [0,12; 0,39]
11	461	11,758 (4,006)	12,81 (0,14)	0,90 (0,14)	370	11,642 (3,996)	12,20 (0,15)	0,22 (0,15)	0,67 [0,26; 1,08] 0,0013	0,22 [0,09; 0,36]
<p>(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von <math>\geq 70\%</math> darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert</p> <p>(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde</p> <p>(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte</p>										

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse zum Trial Outcome Index des FACT-P aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	74,082 (15,022)	76,98 (0,50)	2,11 (0,53)	569	73,732 (15,396)	76,35 (0,50)	1,42 (0,52)	0,69 [-0,76; 2,15] 0,3509	0,06 [-0,06; 0,17]
3	543	74,082 (15,022)	77,91 (0,51)	3,00 (0,53)	555	73,732 (15,396)	76,60 (0,50)	1,66 (0,53)	1,35 [-0,12; 2,81] 0,0717	0,11 [-0,01; 0,23]
4	542	74,082 (15,022)	77,80 (0,51)	2,89 (0,53)	542	73,732 (15,396)	76,51 (0,51)	1,52 (0,53)	1,38 [-0,09; 2,84] 0,0664	0,11 [-0,01; 0,23]
5	527	74,082 (15,022)	78,60 (0,51)	3,64 (0,53)	526	73,732 (15,396)	75,58 (0,51)	0,55 (0,53)	3,09 [1,61; 4,57] <0,0001	0,25 [0,13; 0,37]
6	517	74,082 (15,022)	78,64 (0,51)	3,64 (0,54)	488	73,732 (15,396)	75,61 (0,52)	0,55 (0,54)	3,09 [1,59; 4,58] <0,0001	0,26 [0,13; 0,38]
7	503	74,082 (15,022)	78,46 (0,52)	3,44 (0,54)	479	73,732 (15,396)	75,38 (0,52)	0,29 (0,54)	3,15 [1,65; 4,65] <0,0001	0,26 [0,14; 0,39]
8	494	74,082 (15,022)	78,00 (0,52)	2,96 (0,54)	451	73,732 (15,396)	74,65 (0,53)	-0,47 (0,55)	3,43 [1,92; 4,94]	0,29 [0,16; 0,42]

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

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
									<0,0001	
9	476	74,082 (15,022)	78,34 (0,52)	3,34 (0,55)	431	73,732 (15,396)	74,50 (0,54)	-0,66 (0,56)	4,00 [2,47; 5,52] <0,0001	0,34 [0,21; 0,47]
10	462	74,082 (15,022)	77,59 (0,53)	2,57 (0,55)	394	73,732 (15,396)	74,89 (0,55)	-0,29 (0,57)	2,86 [1,31; 4,41] 0,0003	0,25 [0,11; 0,38]
11	461	74,082 (15,022)	77,89 (0,53)	2,86 (0,55)	370	73,732 (15,396)	75,11 (0,56)	-0,08 (0,58)	2,94 [1,38; 4,50] 0,0002	0,26 [0,12; 0,39]
<p>(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von <math>\geq 70\%</math> darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert</p> <p>(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde</p> <p>(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte</p>										

*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.*

Nicht zutreffend.

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 Verträglichkeit

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

Tabelle 4-64: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
LATITUDE	<p>Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE) werden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftreten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten ohne UE werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben sind, oder zum Zeitpunkt von 30 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftritt.</li> <li>• Es wird die Sicherheitspopulation zur Auswertung herangezogen</li> <li>• Die Kodierung der UE erfolgt nach dem MedDRA Kodierungssystem (Version 18.0). Die Schweregrade der UE werden auf einer Skala von 1-5 gemäß der CTCAE (Version 4.03) des National Cancer Institute (NCI) eingeteilt.</li> </ul> <p>Die Ergebnisse aus einem unstratifizierten Cox-Modell werden zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Jegliches UE</u>: Ein UE ist definiert als jegliches unerwünschtes medizinische Ereignis, 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 unerwünschte Zeichen, sowie jedes Symptom oder jede Krankheit sein.</li> <li>• <u>UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4</u> nach CTCAE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Der Schweregrad der UE wird nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</li> </ul> </li> <li>• Schwerwiegende UE (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</li> <li>▪ eine kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler auftritt</li> </ul> </li> <li>○ Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation ist ebenso ein SUE.</li> <li>○ Ebenfalls als SUE zu betrachten sind andere Ereignisse medizinischer Bedeutsamkeit, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, in einer Hospitalisierung resultieren, den Patienten gefährden oder Maßnahmen</li> </ul> </li> </ul>

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 führen: unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation
- UE, die zum Tod führen: unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation
- UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung führen: unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation
- UE, die zur Hospitalisierung führen: unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation

Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Verträglichkeit:

- UE von speziellem Interesse (gemäß Studienprotokoll): Herzerkrankungen, Ereignisse aufgrund von Mineralkortikoidüberschuss (Hypertonie, Flüssigkeitsretention/ Ödeme, Hypokaliämie), Lebertoxizität (Hepatotoxizität), Grauer Star (Katarakt), Osteoporose (einschließlich Osteoporose-bedingte Frakturen), Rhabdomyolyse/ Myopathie, allergische Alveolitis, sowie Arzneimittelwechselwirkung (CYP2D6) und Effekte durch Nahrungsmittel.
- UE von klinischem Interesse (gemäß Studienprotokoll): Anämie, Diarrhö, Sexuelle Dysfunktion, Dyspepsia, Harnwegsinfektion und Hämaturie.
- UE auf PT-Ebene (kodiert nach MedDRA) bei einer Häufigkeit von  $\geq 5\%$  (jegliche UE),  $\geq 1\%$  (UE Grad 3-4) oder  $\geq 2$  Patienten (schwerwiegende UE (SUE)) in mindestens einer der Behandlungsgruppen

STAMPEDE Für die relevante Subpopulation der fernmetastasierten Patienten liegen aus der Studie STAMPEDE die Ereignisraten zu folgenden unerwünschten Ereignissen vor, die im Abschnitt 4.3.1.3.1.11.8 dargestellt sind:

- Herzstörung
- Gefäßstörung
- Gastrointestinale Störungen
- Allgemeine Funktionseinschränkung
- Leberfunktionsstörung
- Muskuloskelettale Erkrankungen
- Atemwegserkrankung
- Jegliche UE Grad 5

Ergänzend werden folgende Ereignisraten der Gesamtpopulation dargestellt:

- Jegliche UE
- Jegliches UE nach CTC-Grad 3-5
- Jegliches UE nach CTC-Grad 5
- Detaillierte Auflistung von UE nach CTC-Grad 3-5



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 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die 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
<b>LATITUDE</b>						
Jegliches UE	niedrig	Ja	ja	ja	nein	niedrig
Jegliches UE CTC-Grad 3-4	niedrig	Ja	ja	ja	nein	hoch
Jegliches SUE	niedrig	Ja	ja	ja	ja	hoch
Therapieabbruch wegen UE	niedrig	Ja	ja	ja	ja	hoch
Tod wegen UE	niedrig	Ja	ja	ja	ja	hoch
Dosis-reduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo wegen UE	niedrig	Ja	ja	ja	ja	hoch
Dosis-reduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo wegen UE	niedrig	Ja	ja	ja	ja	hoch
Hospitalisierung wegen UE	niedrig	Ja	ja	ja	ja	hoch
<b>STAMPEDE</b>						
Sicherheit und Toxizität	Niedrig	Nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

### LATITUDE:

Bei dem Endpunkt Verträglichkeit wurde die gesamte Sicherheits-Population analysiert. Es erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine Entblindung der Patientengruppen wurde erst nach der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, wodurch keine Verzerrung vorliegt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bezüglich der Behandlungsdauer auftreten, welche in der AA-P-ADT Gruppe deutlich länger ist als in der Placebo-ADT Gruppe (durchschnittlich 24 Monate bzw. 14 Monate; vgl. Tabelle 4-12). Aus diesem Grund werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) verwendet. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Bei jeglichen UE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 1,1 Monaten (AA-P-ADT) bzw. 1,4 Monaten (Placebo-ADT vgl. Tabelle 4-66) deutlich kürzer als die mediane Therapiedauer. Daher ist hier kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten. Bei den UE CTC-Grad 3-4 ist die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 20,2 Monaten in der Placebo-ADT Gruppe (Tabelle 4-66) länger als die mediane Therapiedauer, sodass eine informative Zensierung hier nicht ausgeschlossen werden kann. Bei jeglichen SUE, den Therapieabbrüchen wegen UE, den Todesfällen wegen UE, den Dosisreduzierungen oder -unterbrechungen von AA-P oder Placebo wegen UE, den Dosisreduzierungen oder -unterbrechungen von Prednison oder Placebo wegen UE und den Hospitalisierungen wegen UE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für jegliche UE als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für UE nach CTC-Grad 3-4, Therapieabbrüche wegen UE, Todesfälle wegen UE, Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo wegen UE, Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo wegen UE und Hospitalisierung wegen UE wird aufgrund der möglichen informativen Zensierung als hoch eingestuft.

### STAMPEDE:

Bei dem Endpunkt Verträglichkeit, der sich in der Studie STAMPDE aus den Endpunkten Sicherheit und Toxizität zusammensetzt, werden die Verträglichkeitsanalysen anhand der Sicherheitspopulation durchgeführt. Diese beziehen sich auf die unerwünschten Ereignisse während der Behandlung und bis 30 Tage nach Behandlungsende, welche unverblindet erhoben werden. Für die Studie STAMPEDE liegen hinsichtlich des Endpunktes Verträglichkeit keine zeitadjustierten Analysen vor, obwohl diese präspezifiziert sind. Darüber hinaus werden für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten nicht alle relevanten UE-Kategorien berichtet.

Aus Transparenzgründen werden ergänzend die Ereignisraten zur Gesamtpopulation dargestellt. Abschließend wird das Verzerrungspotential für UE in der Studie STAMPEDE als hoch eingestuft.

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

#### LATITUDE:

Tabelle 4-66 zeigt die Ergebnisse der zeitadjustierten Analyse der Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt je Kategorie im Zusammenhang mit der Kaplan-Meier-Kurve und gegebenenfalls der Analyse der UE auf PT-Ebene. In der Auswertung der Daten zur Verträglichkeit wird die Hazard Ratio als maßgeblicher Parameter angesehen. Hierbei wird der unterschiedlichen Behandlungsdauer der beiden Behandlungsgruppen (Tabelle 4-12) Rechnung getragen. Weitere Effektschätzer (OR, RR und RD) werden lediglich ergänzend aufgeführt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist die Add-On-Therapiesituation von AA-P zu berücksichtigen. AA-P ist als Add-On-Therapie zu der Basistherapie (ADT) indiziert.

Tabelle 4-66: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus LATITUDE

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
Studie LATITUDE										
<b>Jegliches UE</b>										
AA-P-ADT	597	558 (93,5)	39 (6,5)	1,1	0,46 [0,36; 0,49]	1,16 [0,74; 1,80] 0,5230	1,01 [0,98; 1,04] 0,5721	0,009 [-0,02; 0,04] 0,5225	1,07 [0,95; 1,21] 0,2562	-0,03
Placebo-ADT	602	557 (92,5)	45 (7,5)	1,4	0,49 [0,39; 0,53]					
<b>Jegliches UE CTC-Grad 3+4</b>										
AA-P-ADT	597	374 (62,6)	223 (37,4)	13,9	3,78 [2,86; 4,67]	1,84 [1,46; 2,32] <0,0001	1,31 [1,18; 1,46] <0,0001	0,150 [0,09; 0,21] <0,0001	1,26 [1,08; 1,48] 0,0029	-2,53
Placebo-ADT	602	287 (47,7)	315 (52,3)	20,2	6,31 [5,09; 7,33]					
<b>Jegliches SUE</b>										
AA-P-ADT	597	165 (27,6)	432 (72,4)	N.A.	21,82 [18,43; 26,12]	1,19 [0,92; 1,55] 0,1813	1,14 [0,94; 1,38] 0,1880	0,034 [-0,16; 0,08] 0,1808	0,85 [0,68; 1,07] 0,1685	4,57
Placebo-ADT	602	146 (24,3)	456 (75,7)	N.A.	17,25 [13,73; 20,34]					

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

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
<b>UE, die zum Therapieabbruch führen</b>										
AA-P-ADT	597	73 (12,2)	524 (87,8)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	1,24 [0,86; 1,77]; 0,2503	1,21 [0,88; 1,66] 0,2717	0,021 [-0,02; 0,06] 0,2496	0,91 [0,64; 1,28] 0,5790	N.A.
Placebo-ADT	602	61 (10,1)	541 (89,9)	N.A.	N.A. [33,54; N.A.]					
<b>UE, die zum Tod führen</b>										
AA-P-ADT	597	28 (4,7)	569 (95,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	1,19 [0,68; 2,07] 0,5503	1,18 [0,69; 2,01] 0,5733	0,007 [-0,02; 0,03] 0,5500	0,93 [0,53; 1,60] 0,7803	N.A.
Placebo-ADT	602	24 (4,0)	578 (96,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<b>UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo führen</b>										
AA-P-ADT	597	187 (31,3)	410 (68,7)	N.A.	16,10 [10,38; 19,02]	2,24 [1,70; 2,94] <0,0001	1,85 [1,49; 2,29] <0,0001	0,144 [0,10; 0,19] <0,0001	1,63 [1,28; 2,07] <0,0001	-15,34
Placebo-ADT	602	102 (16,9)	500 (83,1)	N.A.	31,44 [23,29; N.A.]					
<b>UE, die zur Dosisreduzierung von AA-P oder Placebo führen</b>										

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

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
AA-P-ADT	597	28 (4,7)	569 (95,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	2,91 [1,40; 6,05] 0,0042	2,82 [1,38; 5,76] 0,0028	0,030 [0,01; 0,05] 0,0027	2,57 [1,24; 5,29] 0,0108	N.A.
Placebo-ADT	602	10 (1,7)	592 (98,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<b>UE, die zur Dosisunterbrechung von AA-P oder Placebo führen</b>										
AA-P-ADT	597	177 (29,6)	420 (70,4)	N.A.	16,59 [12,88; 22,05]	2,14 [1,62; 2,83] <0,0001	1,80 [1,49; 2,24] <0,0001	0,132 [0,08; 0,18] <0,0001	1,57 [1,23; 2,01] 0,0004	N.A.
Placebo-ADT	602	99 (16,4)	503 (83,6)	N.A.	N.A. [23,95; N.A.]					
<b>UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo führen</b>										
AA-P-ADT	597	166 (27,8)	431 (72,2)	N.A.	20,34 [16,10; 23,00]	2,16 [1,63; 2,88] <0,0001	1,84 [1,46; 2,31] <0,0001	0,127 [0,08; 0,17] <0,0001	1,58 [1,22; 2,05] 0,0005	N.A.
Placebo-ADT	602	91 (15,1)	511 (84,9)	N.A.	N.A. [26,71; N.A.]					
<b>UE, die zur Hospitalisierung führen</b>										
AA-P-ADT	597	155 (26,0)	442 (74,0)	N.A.	22,57 [18,92; 28,19]					

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

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	141 (23,4)	461 (76,6)	N.A.	17,28 [14,03;20,34]	1,15 [0,88; 1,49] 0,3077	1,11 [0,91; 1,35] 0,3157	0,025 [-0,02; 0,07] 0,3074	0,83 [0,66; 1,05] 0,1170	5,29
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; AD = absolute Differenz; ADT = Androgenentzugstherapie; CTC = Common Terminology Criteria; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) unstratifiziertes Cox-Modell</p> <p>(3) Absolute Differenz der Monate bis zur 75% Rate</p>										

STAMPEDE:

Für die relevante Subgruppe der fernmetastasierten Patienten liegen nur begrenzte Informationen zu unerwünschten Ereignissen vor. Daher werden im folgenden Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie STAMPEDE ergänzend dargestellt.



Tabelle 4-67: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus STAMPEDE (Gesamtpopulation)

							AA-P-ADT vs. ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	OR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RD [95%-KI] <sup>(2)</sup>	HR [95%-KI]	AD in Monaten	
Studie STAMPEDE											
<b>Jegliches UE</b>											
AA-P-ADT	948	943 (99)	N.A.	N.A.	N.A.	0,98 [0,86; 1,11]	0,99 [0,93; 1,06]	-0,00 [-0,04; 0,03]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.	
ADT	960	950 (99)	N.A.	N.A.	N.A.						
<b>Jegliches UE CTC-Grad 3-5</b>											
AA-P-ADT	948	443 (47)	N.A.	N.A.	N.A.	1,39 [1,17 1,65]	1,20 [1,09; 1,32]	0,07 [0,03; 0,11]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.	
ADT	960	315 (33)	N.A.	N.A.	N.A.						
<b>Jegliches UE CTC-Grad 5</b>											
AA-P-ADT	948	9 (1)	N.A.	N.A.	N.A.	2,96 [0,80; 10,98]	1,99 [0,75; 5,30]	0,01 [-0,05; 0,06]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.	
ADT	960	3 (<1)	N.A.	N.A.	N.A.						
Quelle: James et al. 2017											

(1) entspricht dem 25. Perzentil

(2) eigene Berechnung

#### 4.3.1.3.1.11.1 Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)

Jegliche UE werden nur ergänzend dargestellt, da bei diesem Endpunkt auch Ereignisse erfasst werden, die nicht direkt patientenrelevant sind.

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden vergleichbare Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen berichtet (93,5% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 92% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 1,07 [0,95; 1,21]; Tabelle 4-66), was auch in der Kaplan-Meier-Kurve zu erkennen ist (Abbildung 83).

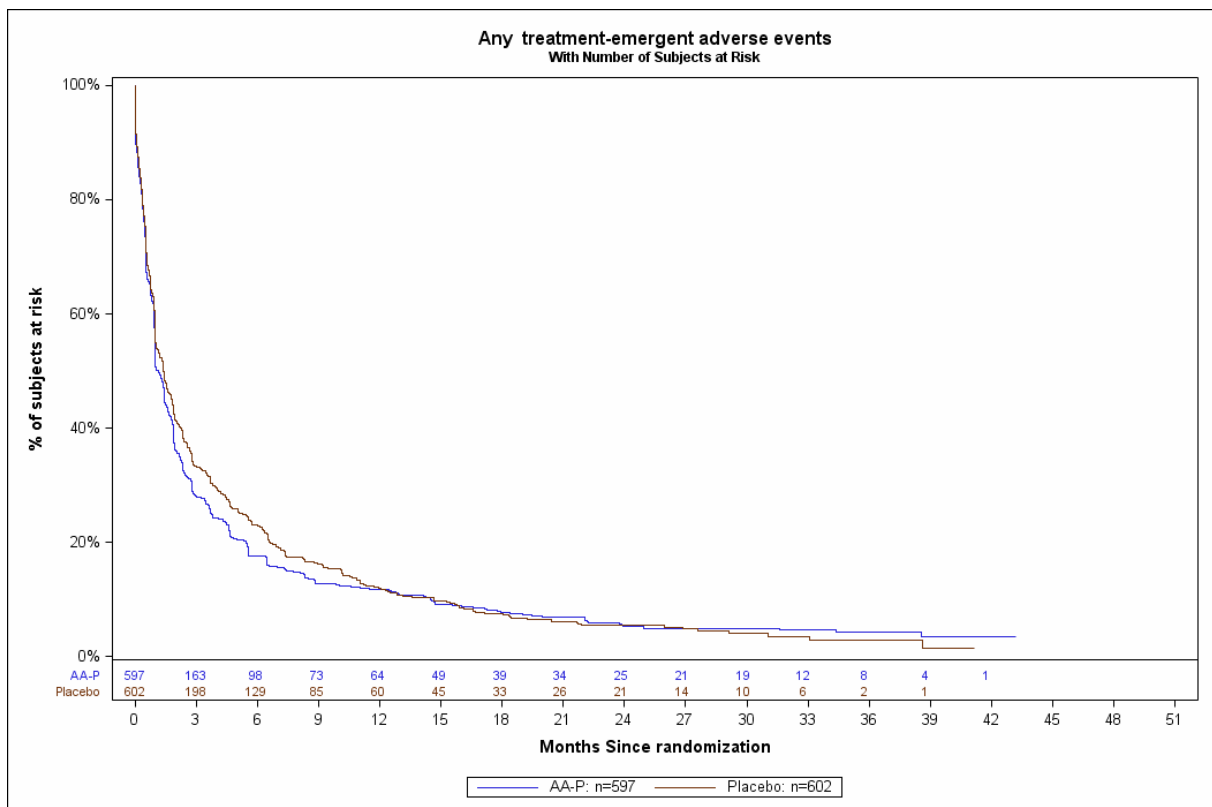


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse aus LATITUDE

In der Analyse der UE auf PT-Ebene ( $\geq 5\%$ ) (Tabelle 4-68) zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron bei dem Auftreten von Anämien (HR: 0,48 [0,34; 0,68]), Appetitlosigkeit (HR: 0,55 [0,32; 0,96]), Rückenschmerzen (HR: 0,74 [0,57; 0,96]), Knochenschmerzen 0,68 [0,50; 0,94]) und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (HR: 0,52 [0,32; 0,86]).

Gleichzeitig zeigen sich im Auftreten von Hypokaliämien (HR: 4,62 [2,93; 7,28]), Husten (HR: 1,95 [1,08; 3,52]) und Hypertonie (HR: 1,64 [1,33; 2,02]) signifikante Unterschiede zum Nachteil von AA-P.

Abirateron kann aufgrund eines erhöhten Mineralkortikoid-Spiegels infolge der CYP17-Inhibition Hypertonie und Hypokaliämie hervorrufen [60]. Die gleichzeitige Gabe eines Kortikosteroids (in der Studie LATITUDE: Prednison) supprimiert die Ausschüttung des adrenokortikotropen Hormons (ACTH), wodurch die Inzidenz und die Schwere dieser Nebenwirkungen verringert werden.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene mit Inzidenz  $\geq 5\%$  aus LATITUDE

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Studie LATITUDE									
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
<b>Anämie</b>									
AA-P-ADT	597	54 (9,0)	543 (91,0)	N.A.	0,61 [0,42; 0,87] 0,0064	0,64 [0,46; 0,88] 0,0067	-0,051 [-0,09; -0,02] 0,0059	0,48 [0,34; 0,68] <0,0001	N.A.
Placebo-ADT	602	85 (14,1)	517 (85,9)	N.A.					
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>									
<b>Obstipation</b>									
AA-P-ADT	597	62 (10,4)	535 (89,6)	N.A.	0,93 [0,64; 1,33] 0,6776	0,93 [0,67; 1,29] 0,7098	-0,007 [-0,04; 0,03] 0,6774	0,77 [0,54; 1,09] 0,14	N.A.
Placebo-ADT	602	67 (11,1)	535 (88,9)	N.A.					
<b>Übelkeit</b>									
AA-P-ADT	597	41 (6,9)	556 (93,1)	N.A.	1,04 [0,66; 1,63] 0,8777	1,03 [0,68; 1,57] 0,9087	0,002 [-0,03; 0,03] 0,8777	0,88 [0,57; 1,36] 0,57	N.A.
Placebo-ADT	602	40 (6,6)	562 (93,4)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Erbrechen</b>									
AA-P-ADT	597	37 (6,2)	560 (93,8)	N.A.	1,04 [0,65; 1,67] 0,8748	1,04 [0,66; 1,62] 0,9043	0,002 [-0,02; 0,03] 0,8748	0,88 [0,56; 1,40] 0,59	N.A.
Placebo-ADT	602	36 (6,0)	566 (94,0)	N.A.					
<b>Diarrhö</b>									
AA-P-ADT	597	30 (5,0)	567 (95,0)	N.A.	0,72 [0,45; 1,18] 0,1919	0,74 [0,47; 1,17] 0,2212	-0,02 [-0,05; 0,01] 0,1897	0,64 [0,40; 1,03] 0,06	N.A.
Placebo-ADT	602	41 (6,8)	561 (93,2)	N.A.					
<b>Abdominalschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	24 (4,0)	573 (96,0)	N.A.	0,77 [0,45; 1,33] 0,3512	0,78 [0,46; 1,31] 0,4080	-0,01 [-0,04; 0,01] 0,3496	0,67 [0,39; 1,14] 0,14	N.A.
Placebo-ADT	602	31 (5,1)	571 (94,9)	N.A.					
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>									
<b>Fatigue</b>									
AA-P-ADT	597	77 (12,9)	520 (87,1)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	86 (14,3)	516 (85,7)	N.A.	0,89 [0,64; 1,24] 0,4834	0,90 [0,68; 1,20] 0,5010	-0,014 [-0,05; 0,02] 0,4831	0,78 [0,57; 1,07] 0,12	N.A.
<b>Periphere Ödeme</b>									
AA-P-ADT	597	56 (9,4)	541 (90,6)	N.A.	1,07 [0,72; 1,59] 0,7286	1,07 [0,75; 1,53] 0,7636	0,006 [-0,03; 0,04] 0,7286	0,96 [0,69; 1,33] 0,8	N.A.
Placebo-ADT	602	53 (8,8)	549 (91,2)	N.A.					
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>									
<b>Harnwegsinfektion</b>									
AA-P-ADT	597	42 (7,0)	555 (93,0)	N.A.	2,00 [1,18; 3,39] 0,0105	1,93 [1,16; 3,18] 0,0100	0,034 [0,01; 0,06] 0,0091	1,66 [0,99; 2,80] 0,05	N.A.
Placebo-ADT	602	22 (3,7)	580 (96,3)	N.A.					
<b>Infektionen der oberen Atemwege</b>									
AA-P-ADT	597	40 (6,7)	557 (93,3)	N.A.	1,47 [0,90; 2,42] 0,1271	1,44 [0,90; 2,30] 0,1351	0,021 [-0,01; 0,05] 0,1250	1,23 [0,76; 2,00] 0,40	N.A.
Placebo-ADT	602	28 (4,7)	574 (95,3)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Nasopharyngitis</b>									
AA-P-ADT	597	39 (6,5)	558 (93,5)	N.A.	1,10 [0,69; 1,75] 0,6929	1,09 [0,71; 1,69] 0,7216	0,006 [-0,02; 0,03] 0,6928	0,90 [0,57; 1,42] 0,65	N.A.
Placebo-ADT	602	36 (6,0)	566 (94,0)	N.A.					
<i>Untersuchungen</i>									
<b>Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht</b>									
AA-P-ADT	597	98 (16,4)	499 (83,6)	N.A.	1,34 [0,97; 1,85] 0,0762	1,28 [0,97; 1,69] 0,0857	0,036 [-0,00; 0,08] 0,0752	1,24 [0,92; 1,68] 0,16	N.A.
Placebo-ADT	602	77 (12,8)	525 (87,2)	N.A.					
<b>Asparat-Aminotransferase (AST) erhöht</b>									
AA-P-ADT	597	87 (14,6)	510 (85,4)	N.A.	1,34 [0,95; 1,88] 0,0916	1,29 [0,96; 1,74] 0,1019	0,033 [-0,01; 0,07] 0,0906	1,22 [0,89; 1,67] 0,23	N.A.
Placebo-ADT	602	68 (11,3)	534 (88,7)	N.A.					
<b>Erhöhtes Körpergewicht</b>									
AA-P-ADT	597	54 (9,0)	543 (91,0)	N.A.					



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

					<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>				
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Zensierte Patienten</b>	<b>Mediane Zeit in Monaten</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI] p-Wert</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert<sup>(2)</sup></b>	<b>AD<sup>(1)</sup> in Monaten</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>						
Placebo-ADT	602	51 (8,5)	551 (91,5)	N.A.	1,07 [0,72; 0,60] 0,7255	1,07 [0,74; 1,54] 0,7597	0,006 [-0,02; 0,04] 0,7254	0,97 [0,66; 1,43] 0,89	N.A.
<b>LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert erhöht</b>									
AA-P-ADT	597	39 (6,5)	558 (93,5)	N.A.	1,33 [0,82; 2,18] 0,2508	1,31 [0,83; 2,08] 0,2661	0,016 [-0,01; 0,04] 0,2494	1,10 [0,68; 1,78] 0,70	N.A.
Placebo-ADT	602	30 (5,0)	572 (95,0)	N.A.					
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>									
<b>Hypokaliämie</b>									
AA-P-ADT	597	122 (20,4)	475 (79,6)	N.A.	6,77 [4,23; 10,83] <0,0001	5,59 [3,60; 8,68] <0,0001	0,168 [0,13; 0,20] <0,0001	4,62 [2,93; 7,28] <0,0001	N.A.
Placebo-ADT	602	22 (3,7)	580 (96,3)	N.A.					
<b>Hyperglykämie</b>									
AA-P-ADT	597	75 (12,6)	522 (87,4)	N.A.	1,13 [0,80; 1,60] 0,4987	1,11 [0,82; 1,51]; 0,5332	0,013 [-0,02; 0,05] 0,4985	0,98 [0,71; 1,37] 0,91	N.A.
Placebo-ADT	602	68 (11,3)	534 (88,7)	N.A.					
<b>Appetitlosigkeit</b>									

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
AA-P-ADT	597	21 (3,5)	576 (96,5)	N.A.	0,65 [0,37; 1,14] 0,1326	0,66 [0,39; 1,13] 0,1596	-0,018 [-0,04; 0,01] 0,1292	0,55 [0,32; 0,96] 0,04	N.A.
Placebo-ADT	602	32 (5,3)	570 (94,7)	N.A.					
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>									
<b>Rückenschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	110 (18,4)	487 (81,6)	N.A.	0,88 [0,66; 1,17] 0,3802	0,90 [0,72; 1,14] 0,3823	-0,020 [-0,06; 0,02] 0,3798	0,74 [0,57; 0,96] 0,02	N.A.
Placebo-ADT	602	123 (20,4)	479 (79,6)	N.A.					
<b>Gelenkschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	89 (14,9)	508 (85,1)	N.A.	1,05 [0,76; 1,45] 0,7603	1,04 [0,79; 1,37] 0,8063	0,006 [-0,03; 0,05] 0,7603	0,86 [0,64; 1,15] 0,3	N.A.
Placebo-ADT	602	86 (14,3)	516 (85,7)	N.A.					
<b>Knochenschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	74 (12,4)	523 (87,6)	N.A.	0,83 [0,59; 1,15] 0,2608	0,85 [0,64; 1,13] 0,2728	-0,022 [-0,06; 0,02] 0,2599	0,68 [0,50; 0,94] 0,02	N.A.
Placebo-ADT	602	88 (14,6)	514 (85,4)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Schmerzen in einer Extremität</b>									
AA-P-ADT	597	65 (10,9)	532 (89,1)	N.A.	0,94 [0,66; 1,35] 0,7525	0,95 [0,69; 1,31] 0,7837	-0,006 [-0,04; 0,03] 0,7524	0,78 [0,56; 1,10] 0,16	N.A.
Placebo-ADT	602	69 (11,5)	533 (88,5)	N.A.					
<b>Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</b>									
AA-P-ADT	597	25 (4,2)	572 (95,8)	N.A.	0,60 [0,36; 1,00] 0,0485	0,62 [0,38; 1,00] 0,0569	-0,03 [-0,05; -0,00] 0,0459	0,52 [0,32; 0,86] 0,01	N.A.
Placebo-ADT	602	41 (6,8)	561 (93,2)	N.A.					
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>									
<b>Kopfschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	45 (7,5)	552 (92,5)	N.A.	1,55 [0,97; 2,50] 0,0697	1,51 [0,97; 2,37] 0,0740	0,026 [-0,00; 0,05] 0,0677	1,38 [0,87; 2,19] 0,17	N.A.
Placebo-ADT	602	30 (5,0)	572 (95,0)	N.A.					
<b>Psychische Erkrankungen</b>									
AA-P-ADT	597	65 (10,9)	532 (89,1)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	50 (8,3)	552 (91,7)	N.A.	1,35 [0,92; 1,99] 0,1301	1,31 [0,92; 1,86] 0,1415	0,026 [-0,01; 0,06] 0,1288	1,16 [0,80; 1,68] 0,43	N.A.
<b>Schlaflosigkeit</b>									
AA-P-ADT	597	31 (5,2)	566 (94,8)	N.A.	1,04 [0,62; 1,75] 0,8691	1,04 [0,64; 1,70] 0,8961	0,002 [-0,02; 0,03] 0,8691	0,87 [0,52; 1,44] 0,59	N.A.
Placebo-ADT	602	30 (5,0)	572 (95,0)	N.A.					
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>									
<b>Husten</b>									
AA-P-ADT	597	37 (6,2)	560 (93,8)	N.A.	2,42 [1,33; 4,40] 0,0038	2,33 [1,31; 4,15] 0,0030	0,035 [0,01; 0,06] 0,0028	1,95 [1,08; 3,52] 0,03	N.A.
Placebo-ADT	602	16 (2,7)	586 (97,3)	N.A.					
<i>Gefäßkrankungen</i>									
<b>Hypertonie</b>									
AA-P-ADT	597	219 (36,7)	378 (63,3)	N.A.	2,04 [1,58; 2,64] <0,0001	1,66 [1,38; 1,99] <0,0001	0,146 [0,10; 0,20] <0,0001	1,64 [1,33; 2,02] <0,0001	N.A.
Placebo-ADT	602	133 (22,1)	469 (77,9)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Hitzewallungen</b>									
AA-P-ADT	597	92 (15,4)	505 (84,6)	N.A.	1,28 [0,92; 1,78] 0,1406	1,24 [0,93; 1,62] 0,1562	0,030 [-0,01; 0,07] 0,1397	1,22 [0,90; 1,66] 0,20	N.A.
Placebo-ADT	602	75 (12,5)	527 (87,5)	N.A.					
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; AD = absolute Differenz; ADT = Androgenentzugstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Absolute Differenz medianen Überlebenszeit in Monaten</p> <p>(2) unstratifiziertes Cox-Modell</p>									

#### 4.3.1.3.1.11.2 Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

##### LATITUDE

In der Studie LATITUDE werden unter AA-P-ADT (62,6%) mehr unerwünschte Ereignisse mit CTC-Grad 3-4 berichtet als im Placebo-ADT Arm (47,7%). Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3-4 wird mit einem HR von 1,26 [1,08; 1,48] ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von AA-P-ADT festgestellt. Die mediane Zeit liegt in der AA-P-ADT Gruppe bei 13,9 Monaten, in der Placebo-ADT Gruppe bei 20,2 Monaten (Tabelle 4-66). Dieser Unterschied ist auch in der Kaplan-Meier-Kurve erkennbar (Abbildung 84). Die CTCAE-Grad 4 Ereignisse sind vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (AA-P-ADT: 5,4%; Placebo-ADT: 3,7%; HR = 1,225 [0,709; 2,115]).

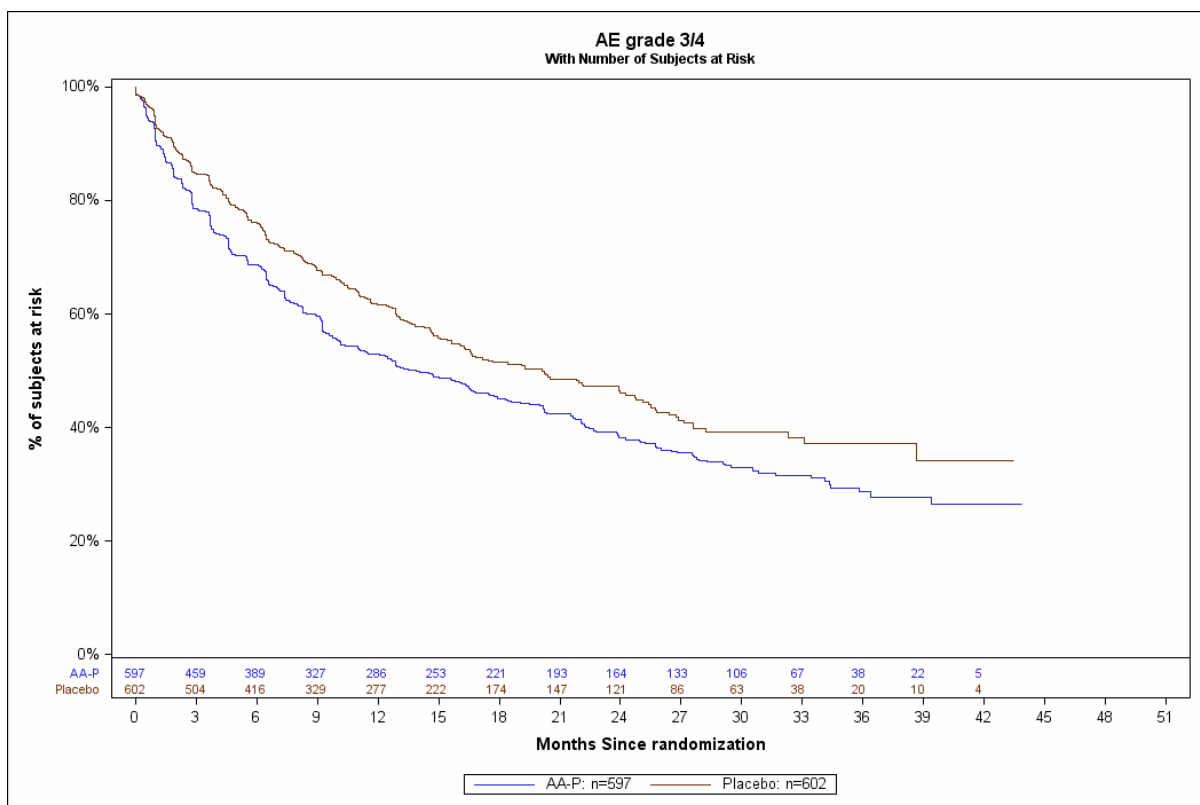


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse CTC-Grad 3-4 aus LATITUDE

In der Studie LATITUDE zeigt die Betrachtung der UE mit CTC-Grad 3-4 auf PT-Ebene ( $\geq 1\%$ ) signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron bei dem Auftreten von Anämien (HR: 0,44 [0,23; 0,82]) und Gelenkschmerzen (HR: 0,31 [0,12; 0,81]).

Eine Anämie CTCAE-Grad 3 wird definiert als eine Hämoglobinkonzentration  $< 8$  g/dL oder  $< 4,9$  mmol/L oder  $< 80$  g/L oder durch das Erfordernis einer Transfusion. Die Anteile für Grad 4 Anämien (AA-P-ADT: 0,5%; Placebo-ADT: 0,2%) sind vergleichbar. Der Anteil von

Hospitalisierungen (AA-P-ADT: 1,0%; Placebo-ADT: 1,0%) ist ebenfalls vergleichbar und Therapieabbrüche sind nicht aufgetreten.

Gelenkschmerzen CTCAE-Grad 3 werden definiert als schwerwiegende Schmerzen oder eine Einschränkung in der alltäglichen Selbstversorgung. Eine CTCAE-Grad 4 Kategorie wird in den CTCAE-Kriterien nicht definiert. Somit spiegelt die Grad 3-4-Ereignisrate ausschließlich Grad 3-Ereignisse wider. Der Anteil von Hospitalisierungen (AA-P-ADT: 0,3%; Placebo-ADT: 0,7%) aufgrund von Gelenkschmerzen ist vergleichbar und Therapieabbrüche sind nicht aufgetreten.

Gleichzeitig zeigen sich im Auftreten von Hypokaliämien (HR: 6,31 [3,02; 13,21]), erhöhten Alanin-Aminotransferase (ALT) Werten (HR: 3,99 [1,84; 8,65]), erhöhten Aspartat-Aminotransferase (AST) Werten (HR: 2,72 [1,27; 5,80]) und Hypertonien (HR: 1,90 [1,40; 2,60]) signifikante Unterschiede zum Nachteil von Abirateron.

Wie bereits bei den „jeglichen unerwünschten Ereignissen“ diskutiert, kann eine Behandlung mit Abirateron als pharmakodynamische Folge des Wirkmechanismus zu einem Mineralkortikoid-Überschuss führen und somit eine Hypokaliämie und Hypertonie hervorrufen.

Eine Hypokaliämie CTCAE-Grad 3 wird definiert als ein Kaliumspiegel  $<3,0 - 2,5$  mmol/L oder eine Hospitalisierung. Eine Hypokaliämie CTCAE-Grad 4 wird definiert als ein Kaliumspiegel  $<2,5$  mmol/L oder als lebensbedrohliche Komplikation. Ein Unterschied in den Ereignisraten zeigt sich ausschließlich bei den Grad 3-Ereignissen. (AA-P-ADT: 9,5%; ADT: 1,2%). Die Häufigkeit von Grad 4 Hypokaliämien ist zwischen beiden Armen vergleichbar (AA-P-ADT: 0,8%; ADT: 0,2%). Der Anteil von Hospitalisierungen (AA-P-ADT: 0,8%; Placebo-ADT: 0%) sowie Therapieabbrüchen (AA-P-ADT: 0,3%; Placebo-ADT: 0%) aufgrund von Hypokaliämien ist ebenfalls vergleichbar.

Eine Hypertonie CTCAE-Grad 3 wird definiert als eine Hypertonie mit systolischem Blutdruck  $\geq 160$  mm Hg oder einem diastolischen Blutdruck  $\geq 100$  mm Hg, oder durch die Notwendigkeit einer medikamentösen Intervention, oder durch eine Intensivierung der Therapie, oder durch eine zusätzliche Arzneimitteltherapie. Eine Hypertonie CTCAE-Grad 4 wird definiert als eine Hypertonie mit einer lebensbedrohlichen Komplikation, oder als eine dringend notwendige Intervention. Ein Unterschied in den Ereignisraten zeigt sich ausschließlich bei den Grad 3 Ereignissen (AA-P-ADT: 20,3%; Placebo-ADT: 9,8%). Die Anteile für Grad 4 Hypertonien sind vergleichbar (AA-P-ADT: 0%; Placebo-ADT: 0,2%). Der Anteil von Hospitalisierungen (AA-P-ADT: 0,3%; Placebo-ADT: 0,3%) sowie Therapieabbrüchen (AA-P-ADT: 0,5%; Placebo-ADT: 0,2%) aufgrund von Hypertonien ist ebenfalls vergleichbar.

Eine Erhöhung der Alaninaminotransferase- (ALT) und der Aspartataminotransferase- (AST) Werte im Blut des Patienten stehen im direkten Zusammenhang mit der Entwicklung einer Hepatotoxizität. In der Fachinformation von Zytiga® [60] wird empfohlen, ab einer Konzentration über dem 5-Fachen der oberen Grenze des Normbereichs [upper limit of normal, ULN]), die Behandlung unverzüglich zu unterbrechen. Nach Rückgang der Leberwerte auf die

Ausgangswerte des Patienten kann mit einer reduzierten Dosis eine Fortführung der Behandlung erfolgen.

Eine ALT CTCAE-Grad 3 wird definiert als ein ALT-Wert von  $>5,0 - 20,0 \times \text{ULN}$  (Upper Limit of Normal). Eine ALT CTCAE-Grad 4 wird definiert als ein ALT-Wert von  $>20,0 \times \text{ULN}$ . Die Anteile für Grad 4 ALT-Werte (AA-P-ADT: 0,3%; Placebo-ADT: 0%) sind vergleichbar. Die ALT-Werte führen zu keiner Hospitalisierung. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von ALT-Werten ist vergleichbar (AA-P-ADT: 0,8%; Placebo-ADT: 0,7%).

Eine AST CTCAE-Grad 3 wird definiert als ein AST-Wert von  $>5,0 - 20,0 \times \text{ULN}$ . Eine ALT CTCAE-Grad 4 wird definiert als ein AST-Wert von  $>20,0 \times \text{ULN}$ . Die Anteile für Grad 4 AST-Werte (AA-P-ADT: 0,2%; Placebo-ADT: 0%) waren vergleichbar. Die ALT-Werte führen zu keiner Hospitalisierung. Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund von AST-Werten ist vergleichbar (AA-P-ADT: 0,3%; Placebo-ADT: 0%).



Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Grad 3+4 auf PT-Ebene mit Inzidenz  $\geq 1\%$  aus LATITUDE

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Studie LATITUDE									
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
<b>Anämie</b>									
AA-P-ADT	597	15 (2,5)	582 (97,5)	N.A.	0,55 [0,29; 1,04] 0,0669	0,56 [0,30; 1,04] 0,0830	-0,020 [-0,04; 0,00] 0,0626	0,44 [0,23; 0,82]; 0,01	N.A.
Placebo-ADT	602	27 (4,5)	575 (95,5)	N.A.					
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>									
<b>Fatigue</b>									
AA-P-ADT	597	10 (1,7)	587 (98,3)	N.A.	0,72 [0,32; 1,62] 0,4234	0,72 [0,32; 0,61] 0,5372	-0,007 [-0,02; 0,01] 0,4209	0,53 [0,23; 1,20] 0,13	N.A.
Placebo-ADT	602	14 (2,3)	588 (97,7)	N.A.					
<b>Asthenie</b>									
AA-P-ADT	597	4 (0,7)	593 (99,3)	N.A.	0,57 [0,17; 1,97] 0,3769	0,58 [0,17; 1,96] 0,5470	-0,005 [-0,02; 0,01] 0,3702	0,46 [0,13; 1,58] 0,22	N.A.
Placebo-ADT	602	7 (1,2)	595 (98,8)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>									
<b>Pneumonie</b>									
AA-P-ADT	597	10 (1,7)	587 (98,3)	N.A.	3,40 [0,93; 12,42] 0,0640	3,36 [0,93; 12,15] 0,0552	0,012 [0,00; 0,02] 0,0493	2,40 [0,65; 8,76] 0,19	N.A.
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.					
<b>Harnwegsinfektion</b>									
AA-P-ADT	597	6 (1,0)	591 (99,0)	N.A.	1,21 [0,37; 3,99] 0,7518	1,21 [0,37; 3,94] 0,7725	0,002 [-0,01; 0,01] 0,7515	0,96 [0,29; 3,18] 0,95	N.A.
Placebo-ADT	602	5 (0,8)	597 (99,2)	N.A.					
<i>Untersuchungen</i>									
<b>Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht</b>									
AA-P-ADT	597	33 (5,5)	564 (94,5)	N.A.	4,34 [1,99; 9,49] 0,0002	4,16 [1,94; 8,93] <0,0001	0,042 [0,02; 0,06] <0,0001	3,99 [1,84; 8,65] 0,0005	N.A.
Placebo-ADT	602	8 (1,3)	594 (98,7)	N.A.					
<b>Asparat-Aminotransferase (AST) erhöht</b>									
AA-P-ADT	597	26 (4,4)	571 (95,6)	N.A.					

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

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	9 (1,5)	593 (98,5)	N.A.	3,00 [1,39; 6,46] 0,0050	2,91 [1,38; 6,16] 0,0033	0,029 [0,01; 0,05] 0,0032	2,72 [1,27; 5,80] 0,0099	N.A.
<b>LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert erhöht</b>									
AA-P-ADT	597	11 (1,8)	586 (98,2)	N.A.	1,24 [0,51; 3,01] 0,6391	1,23 [0,51; 2,95] 0,6597	0,004 [-0,01; 0,02] 0,6386	0,96 [0,39; 2,32] 0,92	N.A.
Placebo-ADT	602	9 (1,5)	593 (98,5)	N.A.					
<b>Erhöhtes Körpergewicht</b>									
AA-P-ADT	597	6 (1,0)	591 (99,0)	N.A.	1,01 [0,32; 3,16] 0,9884	1,01 [0,33; 3,11] 1,0000	0,0001 [-0,01; 0,01] 0,9884	0,80 [0,26; 2,49] 0,70	N.A.
Placebo-ADT	602	6 (1,0)	596 (99,0)	N.A.					
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>									
<b>Hypokaliämie</b>									
AA-P-ADT	597	62 (10,4)	535 (89,6)	N.A.	8,60 [4,08; 18,13] <0,0001	7,82 [3,78; 16,18] <0,0001	0,091 [0,06; 0,12] <0,0001	6,32 [3,02; 13,21] <0,0001	N.A.
Placebo-ADT	602	8 (1,3)	594 (98,7)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Hyperglykämie</b>									
AA-P-ADT	597	27 (4,5)	570 (95,5)	N.A.	1,54 [0,84; 2,82] 0,1657	1,51 [0,84; 2,72] 0,1741	0,015 [-0,01; 0,04] 0,1627	1,30 [0,71; 2,37] 0,39	N.A.
Placebo-ADT	602	18 (3,0)	584 (97,0)	N.A.					
<b>Hyperkaliämie</b>									
AA-P-ADT	597	7 (1,2)	590 (98,8)	N.A.	0,78 [0,29; 2,11] 0,6274	0,78 [0,29; 2,09] 0,8023	-0,003 [-0,02; 0,01] 0,6263	0,71 [0,26; 1,91] 0,50	N.A.
Placebo-ADT	602	9 (1,5)	593 (98,5)	N.A.					
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>									
<b>Knochenschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	20 (3,4)	577 (96,6)	N.A.	1,19 [0,62; 2,30] 0,5988	1,19 [0,63; 2,23] 0,6204	0,005 [-0,01; 0,02] 0,5984	0,95 [0,50; 1,83] 0,89	N.A.
Placebo-ADT	602	17 (2,8)	585 (97,2)	N.A.					
<b>Rückenschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	14 (2,3)	583 (97,7)	N.A.	0,74 [0,37; 1,48] 0,3924	0,74 [0,38; 1,47] 0,4808	-0,008 [-0,03; 0,01] 0,3903	0,55 [0,27; 1,10] 0,09	N.A.
Placebo-ADT	602	19 (3,2)	583 (96,8)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Schmerzen in einer Extremität</b>									
AA-P-ADT	597	7 (1,2)	590 (98,8)	N.A.	0,58 [0,23; 1,49] 0,2606	0,59 [0,23; 1,48] 0,3555	-0,008 [-0,02; 0,01] 0,2544	0,39 [0,15; 1,01] 0,05	N.A.
Placebo-ADT	602	12 (2,0)	590 (98,0)	N.A.					
<b>Gelenkschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	6 (1,0)	591 (99,0)	N.A.	0,40 [0,15; 1,03] 0,0578	0,40 [0,16; 1,03] 0,0758	-0,015 [-0,03; -0,00] 0,0490	0,31 [0,12; 0,81] 0,02	N.A.
Placebo-ADT	602	15 (2,5)	587 (97,5)	N.A.					
<b>Muskelschwäche</b>									
AA-P-ADT	597	3 (0,5)	594 (99,5)	N.A.	0,43 [0,11; 1,67] 0,2221	0,43 [0,11; 1,66] 0,3417	-0,007 [-0,02; 0,00] 0,2077	0,29 [0,08; 1,14] 0,08	N.A.
Placebo-ADT	602	7 (1,2)	595 (98,8)	N.A.					
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>									
<b>Rückenmarkskompression</b>									
AA-P-ADT	597	12 (2,0)	585 (98,0)	N.A.	1,21 [0,52; 2,83] 0,6531	1,21 [0,53; 2,78] 0,6736	0,004 [-0,01; 0,02] 0,6527	0,97 [0,42; 2,26] 0,94	N.A.
Placebo-ADT	602	10 (1,7)	592 (98,3)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis	Zensierte Patienten	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI]; p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
		n (%)	n (%)						
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>									
<b>Harnverhalt</b>									
AA-P-ADT	597	10 (1,7)	587 (98,3)	N.A.	1,27 [0,50; 3,23] 0,6229	1,26 [0,50; 3,17] 0,6438	0,004 [-0,01; 0,02] 0,6223	1,00 [0,39; 2,55] 1,0	N.A.
Placebo-ADT	602	8 (1,3)	594 (98,7)	N.A.					
<b>Hämaturie</b>									
AA-P-ADT	597	6 (1,0)	591 (99,0)	N.A.	2,03 [0,51; 8,14] 0,3193	2,02 [0,51; 8,03] 0,3401	0,005 [-0,00; 0,01] 0,3099	1,48 [0,37; 6,0] 0,58	N.A.
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.					
<i>Gefäßerkrankungen</i>									
<b>Hypertonie</b>									
AA-P-ADT	597	121 (20,3)	476 (79,7)	N.A.	2,30 [1,65; 3,20] <0,0001	2,03 [1,53; 2,71] <0,0001	0,10 [0,06; 0,14] <0,0001	1,90 [1,4; 2,60] <0,0001	N.A.
Placebo-ADT	602	60 (10,0)	542 (90,0)	N.A.					
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; AD = absolute Differenz; ADT = Androgenentzugstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis (1) Absolute Differenz medianen Überlebenszeit in Monaten									

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

					<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>				
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b>	<b>Zensierte Patienten</b>	<b>Mediane Zeit in Monaten</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup></b>	<b>AD <sup>(1)</sup> in Monaten</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>						
(2) unstratifiziertes Cox-Modell									

STAMPEDE: UE CTC-Grad 3-5

Für die relevante Subgruppe der metastasierten Patienten liegen nur begrenzte Informationen zu unerwünschten Ereignissen vor. Daher werden im folgenden Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie STAMPEDE dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 für die Gesamtpopulation der STAMPEDE Studie

		AA-P-ADT vs. ADT								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	OR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RD [95%-KI] <sup>(2)</sup>	HR [95%-KI]	AD in Monaten
Studie STAMPEDE										
<b>Endokrine Erkrankungen</b>										
AA-P-ADT	948	129 (14)	N.A.	N.A.	N.A.	0,96 [0,74; 1,24]	0,98 [0,86; 1,11]	-0,00 [-0,05; 0,04]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	133 (14)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>										
AA-P-ADT	948	92 (10)	N.A.	N.A.	N.A.	2,22 [2,52; 3,24]	1,61 [1,24; 2,09]	0,05 [-0,00.; 0,16]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	41 (4)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Hypertonie</b>										
AA-P-ADT	948	44 (5)	N.A.	N.A.	N.A.					N.A.



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

						AA-P-ADT vs. ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	OR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RD [95%-KI] <sup>(2)</sup>	HR [95%-KI]	AD in Monaten
ADT	960	13 (1)	N.A.	N.A.	N.A.	3,34 [1,80.; 6,25]	2,18 [1,35; 3,52]	0,03 [-0,02; 0,08]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	
<b>Myokardinfarkt</b>										
AA-P-ADT	948	10 (1)	N.A.	N.A.	N.A.	1,10 [0,44.; 2,71]	1,05 [0,65; 1,69]	0,00 [-0,05.; 0,05]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
Placebo-ADT	960	9 (1)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Herzrhythmusstörungen</b>										
AA-P-ADT	948	14 (1)	N.A.	N.A.	N.A.	6,91 [1,57; 30,50]	3,07 [1,09; 14,54]	0,01 [-0,05.; 0,07]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	2 (<1)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Erkrankungen des Bewegungsapparates</b>										
AA-P-ADT	948	68 (7)	N.A.	N.A.	N.A.	1,46 [0,99.; 2,14]	1,23 [0,98.; 1,55]	0,02 [-0,03.; 0,07]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	46 (5)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Gastrointestinale Störungen</b>										
AA-P-ADT	948	49 (5)	N.A.	N.A.	N.A.					

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

						AA-P-ADT vs. ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	OR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RD [95%-KI] <sup>(2)</sup>	HR [95%-KI]	AD in Monaten
ADT	960	40 (4)	N.A.	N.A.	N.A.	1,21 [0,79; 1,85]	1,11 [0,87; 1,40]	0,01 [-0,04.; 0,05]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
<b>Lebererkrankungen</b>										
AA-P-ADT	948	70 (7)	N.A.	N.A.	N.A.	5,76 [3,10.;10,70]	3,40 [2,01; 5,74]	0,06 [-0,00; 0,11]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	12 (1)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Erhöhte ALT</b>										
AA-P-ADT	948	53 (6)	N.A.	N.A.	N.A.	13,10 [4,72; 36,29]	7,08 [2,75.; 18,24]	0,05 [-0,01; 0,11]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	4 (<1)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Erhöhte AST</b>										
AA-P-ADT	948	10 (1)	N.A.	N.A.	N.A.	4,94 [1,08; 22,59]	2,98 [0,84; 10,57]	0,01 [-0,05; 0,07]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	2 (<1)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>										

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

						AA-P-ADT vs. ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	OR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RD [95%-KI] <sup>(2)</sup>	HR [95%-KI]	AD in Monaten
AA-P-ADT	948	45 (5)	N.A.	N.A.	N.A.	1,53 [0,95; 2,46]	1,27 [0,95; 1,69]	0,02 [-0,03; 0,06]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	29 (3)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Fatigue</b>										
AA-P-ADT	948	21 (2)	N.A.	N.A.	N.A.	1,38 [0,71; 2,70]	1,19 [0,81; 1,76]	0,01 [-0,04; 0,05]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	15 (2)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Ödeme</b>										
AA-P-ADT	948	5 (1)	N.A.	N.A.	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	0,01 [-0,06; 0,07]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	0	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Erkrankungen der Atemwege</b>										
AA-P-ADT	948	44 (5)	N.A.	N.A.	N.A.	1,89 [1,13; 3,15]	1,45 [1,04; 2,02]	0,02 [-0,03; 0,07]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	23 (2)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Dyspnoe</b>										

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

		AA-P-ADT vs. ADT								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	OR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RD [95%-KI] <sup>(2)</sup>	HR [95%-KI]	AD in Monaten
AA-P-ADT	948	18 (2)	N.A.	N.A.	N.A.	2,54 [1,06; 6,11]	1,77 [0,94; 3,33]	0,01 [-0,04; 0,06]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	7 (1)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Laborwertveränderungen</b>										
AA-P-ADT	948	34 (4)	N.A.	N.A.	N.A.	1,60 [0,92; 2,77]	1,30 [0,93; 1,83]	0,01 [-0,04; 0,06]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	21 (2)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Hypokaliämie</b>										
AA-P-ADT	948	12 (1)	N.A.	N.A.	N.A.	3,95 [1,11; 14,04]	2,48 [0,90; 6,84]	0,01 [-0,05; 0,07]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	960	3 (<1)	N.A.	N.A.	N.A.					
<p>Quelle: James et al. 2017 [30]</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) eigene Berechnung</p>										



#### 4.3.1.3.1.11.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden vergleichbare Häufigkeiten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen berichtet (27,6% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 24,3% in der Placebo-ADT Gruppe). Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,854 [0,682; 1,069]; Tabelle 4-66), was auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird (Abbildung 85)

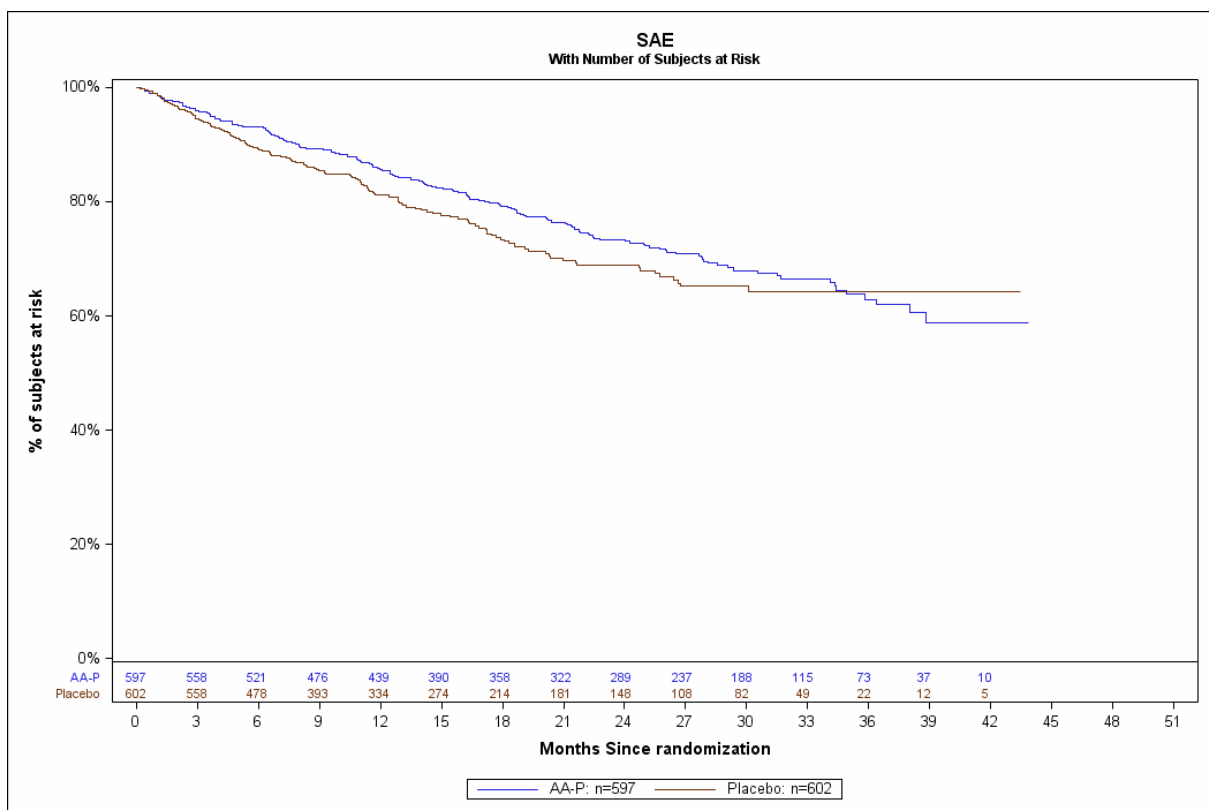


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus LATITUDE

In der Studie LATITUDE zeigt die Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf PT-Ebene ( $\geq 2$  Patienten) keine signifikanten Unterschiede - weder zugunsten noch zuungunsten von Abirateron (Tabelle 4-71).

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene mit Inzidenz  $\geq 2$  Patienten aus LATITUDE

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Studie LATITUDE									
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>									
<b>Anämie</b>									
AA-P-ADT	597	6 (1,0)	591 (99,0)	N.A.	1,01 [0,32; 3,15] 0,9884	1,01 [0,33; 3,11] 1,0000	0,0001 [-0,01; 0,01] 0,9884	0,78 [0,25; 2,45] 0,67	N.A.
Placebo-ADT	602	6 (1,0)	596 (99,0)	N.A.					
<b>Thrombozytopenie</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<i>Herzerkrankungen</i>									
<b>Akutes Koronarsyndrom</b>									
AA-P-ADT	597	3 (0,5)	594 (99,5)	N.A.					N.A.

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,005 [-0,00; 0,01] 0,0825	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	
<b>Angina pectoris</b>									
AA-P-ADT	597	3 (0,5)	594 (99,5)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,005 [-0,00; 0,01] 0,0825	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Myokardinfarkt</b>									
AA-P-ADT	597	3 (0,5)	594 (99,5)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,005 [-0,00; 0,01] 0,0825	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Vorhofflattern</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Herzinsuffizienz</b>									



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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Akute Herzinsuffizienz</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>									
<b>Gastrointestinalblutung</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Intestinalblutung</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Übelkeit</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Erbrechen</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	2,02 [0,18; 22,34] 0,5663	2,02 [0,18; 22,18] 0,6231	0,002 [-0,00; 0,01] 0,5588	1,37 [0,12; 15,45] 0,80	N.A.
Placebo-ADT	602	1 (0,2)	601 (99,8)	N.A.					
<b>Obstipation</b>									
AA-P-ADT	597	1 (0,2)	596 (99,8)	N.A.	0,25 [0,03; 2,25] 0,2167	0,25 [0,03; 2,25] 0,3740	-0,005 [-0,01; 0,00] 0,1804	0,19 [0,02; 1,68] 0,13	N.A.
Placebo-ADT	602	4 (0,7)	598 (99,3)	N.A.					
<b>Abdominalschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,005 [-0,01; 0,00] 0,0825	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.					

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

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>									
<b>Fieber</b>									
AA-P-ADT	597	4 (0,7)	593 (99,3)	N.A.	2,02 [0,37; 11,09] 0,4167	2,02 [0,37; 10,97] 0,4502	0,003 [-0,01; 0,01] 0,4077	1,60 [0,29; 8,88] 0,59	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	2,02 [0,18; 22,34] 0,5663	2,02 [0,18; 22,18] 0,6231	0,002 [-0,00; 0,01] 0,5588	1,19 [0,11; 13,29] 0,89	N.A.
Placebo-ADT	602	1 (0,2)	601 (99,8)	N.A.					
<b>Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,003 [-0,008; 0,001] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Schmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.					

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

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,005 [-0,01; 0,00] 0,0825	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>									
<b>Pneumonie</b>									
AA-P-ADT	597	11 (1,8)	586 (98,2)	N.A.	5,63 [1,24; 25,52] 0,0250	5,55 [1,24; 24,92] 0,0122	0,015 [0,00; 0,03] 0,0116	3,75 [0,83; 17,02] 0,09	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Harnwegsinfektion</b>									
AA-P-ADT	597	7 (1,2)	590 (98,8)	N.A.	1,42 [0,45; 4,49] 0,5540	1,41 [0,45; 4,42] 0,5777	0,003 [-0,01; 0,02] 0,5522	1,04 [0,33; 3,33] 0,94	N.A.
Placebo-ADT	602	5 (0,8)	597 (99,2)	N.A.					
<b>Bronchitis</b>									
AA-P-ADT	597	4 (0,7)	593 (99,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,007 [0,00; 0,01] 0,0448	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Herpes zoster</b>									

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Akute Pyelonephritis</b>									
AA-P-ADT	597	1 (0,2)	596 (99,8)	N.A.	0,50 [0,05; 5,57] 0,5756	0,50 [0,05; 5,55] 1,0000	-0,002 [-0,01; 0,00] 0,5675	0,50 [0,05; 5,56] 0,58	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Sepsis</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,003 [-0,01; 0,00] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>									
<b>Fraktur der Hüfte</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Fraktur eines Lendenwirbels</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,003 [-0,01; 0,00] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Wirbelsäulenkompressionsfraktur</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,003 [-0,01; 0,00] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<i>Untersuchungen</i>									
<b>Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Asparat-Aminotransferase (AST) erhöht</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.					

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

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>									
<b>Hypokaliämie</b>									
AA-P-ADT	597	5 (0,8)	592 (99,2)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,008 [0,00; 0,02] 0,0247	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Hyperglykämie</b>									
AA-P-ADT	597	3 (0,5)	594 (99,5)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,005 [-0,00; 0,01] 0,0825	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Dehydratation</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>									
<b>Rückenschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	5 (0,8)	592 (99,2)	N.A.	0,50 [0,17; 1,47] 0,2082	0,50 [0,17; 1,47] 0,2987	-0,008 [-0,02; 0,00] 0,1986	0,38 [0,13; 1,11] 0,08	N.A.
Placebo-ADT	602	10 (1,7)	592 (98,3)	N.A.					
<b>Knochenschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	4 (0,7)	593 (99,3)	N.A.	0,67 [0,12; 2,39] 0,5367	0,67 [0,19; 2,37] 0,7529	-0,003 [-0,01; 0,00] 0,5336	0,59 [0,17; 2,09] 0,41	N.A.
Placebo-ADT	602	6 (1,0)	596 (99,0)	N.A.					
<b>Gelenkschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	0,50 [0,09; 2,75] 0,4279	0,50 [0,09; 2,74] 0,6867	-0,003 [-0,01; 0,01] 0,4181	0,37 [0,07; 2,03] 0,25	N.A.
Placebo-ADT	602	4 (0,7)	598 (99,3)	N.A.					
<b>Muskelschwäche</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.					



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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.	0,67 [0,11; 4,03] 0,6629	0,67 [0,11; 4,01] 1,0000	-0,002 [-0,01; 0,01] 0,6605	0,46 [0,08; 2,76] 0,39	N.A.
<b>Pathologische Frakturen</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Schmerz in einer Extremität</b>									
AA-P-ADT	597	1 (0,2)	596 (99,8)	N.A.	0,50 [0,05; 5,57] 0,5856	0,50 [0,05; 5,55] 1,0000	-0,002 [-0,01; 0,00] 0,5675	0,40 [0,04; 4,50] 0,46	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Wirbelsäulenstenosierung</b>									
AA-P-ADT	597	1 (0,2)	596 (99,8)	N.A.	0,50 [0,05; 5,57] 0,5756	0,50 [0,05; 5,55] 1,0000	-0,002 [-0,01; 0,00] 0,5675	0,32 [0,03; 3,70] 0,36	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Osteoarthrose</b>									

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,003 [-0,01; 0,00] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>									
<b>Krebsschmerzen</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,02] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Chronisch lymphatische Leukämie</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,02] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>									
<b>Rückenmarkskompression</b>									
AA-P-ADT	597	10 (1,7)	587 (98,3)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	11 (1,8)	591 (98,2)	N.A.	0,92 [0,39; 2,17] 0,8408	0,92 [0,39; 2,14] 1,0000	-0,002 [-0,016; 0,013] 0,8408	0,74 [0,31; 1,75] 0,9	N.A.
<b>Hirnblutung</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Apoplektischer Insult</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	0,67 [0,11; 4,03] 0,6629	0,67 [0,11; 4,01] 1,0000	-0,002 [-0,01; 0,01] 0,6605	0,53 [0,09; 3,19] 0,49	N.A.
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.					
<b>Verlust des Bewusstseins</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<b>Transitorische ischämische Attacke</b>									

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

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	2,02 [0,18; 22,34] 0,5663	2,02 [0,18; 22,18] 0,6231	0,002 [-0,00; 0,01] 0,5588	1,86 [0,17; 20,53] 0,61	N.A.
Placebo-ADT	602	1 (0,2)	601 (99,8)	N.A.					
<b>Zerebrale Ischämie</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,003 [-0,01; 0,00] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Paraparese</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,005 [-0,01; 0,00] 0,0825	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.					
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>									
<b>Harnretention</b>									
AA-P-ADT	597	9 (1,5)	588 (98,5)	N.A.	0,91 [0,37; 2,25] 0,8314	0,91 [0,37; 2,22] 1,0000	-0,002 [-0,02; 0,01] 0,8313	0,73 [0,29; 1,80] 0,49	N.A.
Placebo-ADT	602	10 (1,7)	592 (98,3)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Hämaturie</b>									
AA-P-ADT	597	6 (1,0)	591 (99,0)	N.A.	2,03 [0,51; 8,14] 0,3193	2,02 [0,51; 8,03] 0,3401	0,005 [-0,01; 0,02] 0,3099	1,42 [0,35; 5,75] 0,63	N.A.
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.					
<b>Harnwegsobstruktion</b>									
AA-P-ADT	597	3 (0,5)	594 (99,5)	N.A.	1,01 [0,20; 5,02] 0,9918	1,01 [0,20; 4,98] 1,0000	0,000 [-0,01; 0,01] 0,9918	0,91 [0,18; 4,52] 0,91	N.A.
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.					
<b>Hydronephrose</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	2,02 [0,18; 22,34] 0,5663	2,02 [0,18; 22,18] 0,6231	0,002 [-0,00; 0,01] 0,5588	1,20 [0,10;13,83] 0,89	N.A.
Placebo-ADT	602	1 (0,2)	601 (99,8)	N.A.					
<b>Nierenversagen</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	2,02 [0,18; 22,34] 0,5663	2,02 [0,18; 22,18] 0,6231	0,002 [-0,00; 0,01] 0,5588	1,40 [0,12;15,75] 0,79	N.A.
Placebo-ADT	602	1 (0,2)	601 (99,8)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Akute Nierenschädigung</b>									
AA-P-ADT	597	1 (0,2)	596 (99,8)	N.A.	0,50 [0,05; 5,57] 0,5756	0,50 [0,05; 5,55] 1,0000	-0,002 [-0,01; 0,00] 0,5675	0,31 [0,03; 3,43] 0,34	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Dysurie</b>									
AA-P-ADT	597	1 (0,2)	596 (99,8)	N.A.	0,50 [0,05; 5,57] 0,5756	0,50 [0,05; 5,55] 1,0000	-0,002 [-0,01; 0,00] 0,5675	0,37 [0,03; 4,13] 0,42	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Symptome der unteren Harnwege</b>									
AA-P-ADT	597	1 (0,2)	596 (99,8)	N.A.	0,50 [0,05; 5,57] 0,5756	0,50 [0,05; 5,55] 1,0000	-0,002 [-0,01; 0,00] 0,5675	0,45 [0,04; 4,97] 0,51	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Blasensteine</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,003 [-0,01; 0,00] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					

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

					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
<b>Harndrang</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,003 [-0,01; 0,00] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>									
<b>Dyspnoe</b>									
AA-P-ADT	597	1 (0,2)	596 (99,8)	N.A.	0,34 [0,04; 3,23] 0,3442	0,34 [0,04; 3,22] 0,6244	-0,003 [-0,01; 0,00] 0,3194	0,22 [0,02; 2,25] 0,20	N.A.
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.					
<b>Pleuraerguss</b>									
AA-P-ADT	597	0 (0)	597 (100,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	-0,005 [-0,01; 0,00] 0,0825	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	3 (0,5)	599 (99,5)	N.A.					
<i>Gefäßkrankungen</i>									
<b>Tiefe Beinvenenthrombose</b>									

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

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT							
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(1)</sup> in Monaten
AA-P-ADT	597	3 (0,5)	594 (99,5)	N.A.	0,76 [0,17; 3,39] 0,7138	0,76 [0,17; 3,37] 1,0000	-0,002 [-0,01; 0,01] 0,7127	0,53 [0,12; 2,41] 0,41	N.A.
Placebo-ADT	602	4 (0,7)	598 (99,3)	N.A.					
<b>Hypertonie</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	1,01 [0,14; 7,18] 0,9933	1,01 [0,14; 7,14] 1,0000	0,00 [-0,01; 0,01] 0,9933	0,64 [0,09; 4,56] 0,65	N.A.
Placebo-ADT	602	2 (0,3)	600 (99,7)	N.A.					
<b>Hypertonie-Krise</b>									
AA-P-ADT	597	2 (0,3)	595 (99,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	0,003 [-0,00; 0,01] 0,1566	N.A. [N.A.; N.A.] N.A.	N.A.
Placebo-ADT	602	0 (0)	602 (100,0)	N.A.					
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; AD = absolute Differenz; ADT = Androgenentzugstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Absolute Differenz medianen Überlebenszeit in Monaten</p> <p>(2) unstratifiziertes Cox-Modell</p>									



#### 4.3.1.3.1.11.4 UE die zum Therapieabbruch führen

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden vergleichbare Häufigkeiten von Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen berichtet (12,2% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 10,1% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,91 [0,64; 1,28]; Tabelle 4-66), was auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird (Abbildung 86). Zu den UE, die zu Therapieabbrüchen führen, wurden folgende Ereignisse berichtet (eingeteilt in SOC Klassen  $\geq 1\%$ ): Erkrankungen des Nervensystems (2,3% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 2,3% in der Placebo-ADT Gruppe), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (2,0% bzw. 2,3%), Untersuchungen (1,8% bzw. 1,3%), Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (1,7% bzw. 0,5%) und Herzerkrankungen (1,2% bzw. 1%) [57].

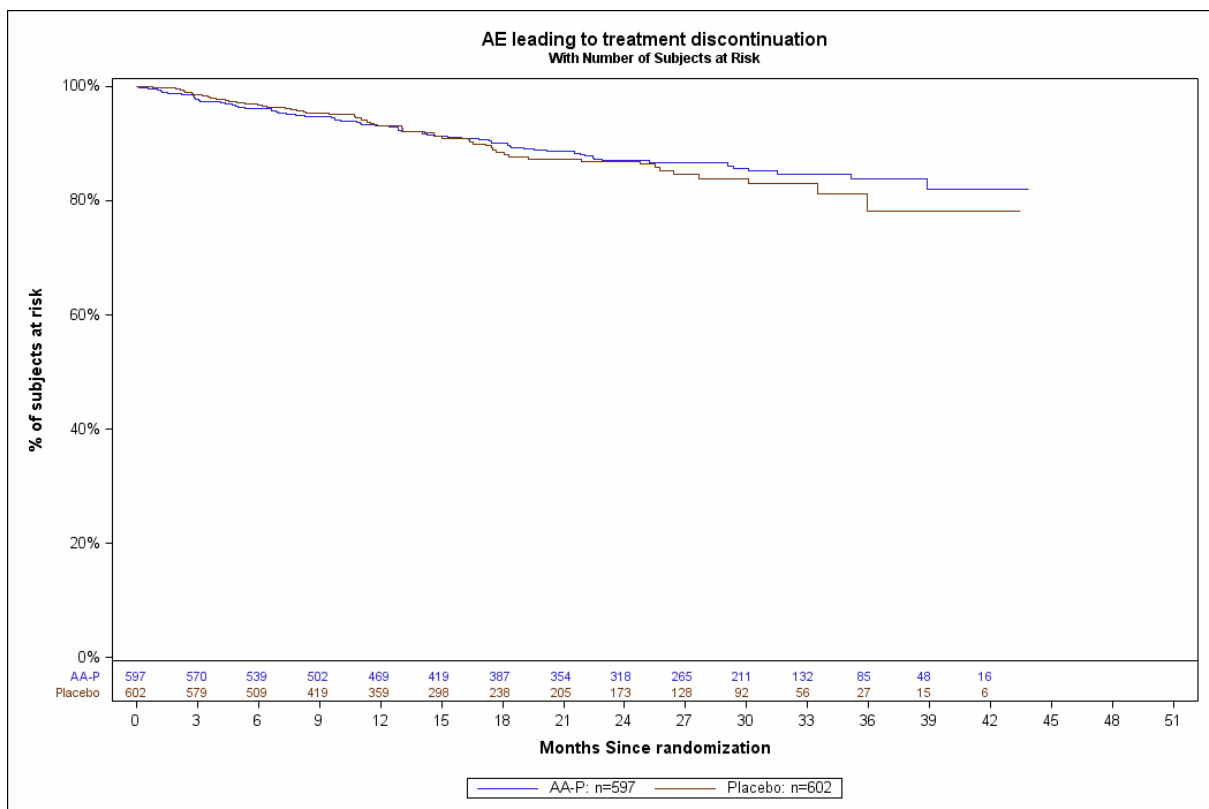


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen aus LATITUDE

#### 4.3.1.3.1.11.5 UE die zum Tod führen

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden vergleichbare Häufigkeiten zu unerwünschten Ereignissen berichtet die zum Tod führen (4,7% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 4% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,93 [0,53; 1,60]; Tabelle 4-66), was auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird (Abbildung 87). Zu den UE, die zum Tod führen, wurden folgende Ereignisse berichtet (eingeteilt in SOC Klassen): Herzerkrankungen (1,7% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 1% in der Placebo-ADT Gruppe), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (0,5% bzw. 0%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (0,5% bzw. 1,0%), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (0,8% bzw. 0,8%), Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (0,3% bzw. 1,0%), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (0% bzw. 0,2%), Erkrankungen des Nervensystems (0,7% bzw. 0,7%), Psychiatrische Erkrankungen (0% bzw. 0,2%), Erkrankungen der Nieren und Harnwege (0% bzw. 0,2%) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (0,5% bzw. 0,2%) [57].

Insgesamt sind die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie LATITUDE sehr gering (<1%).

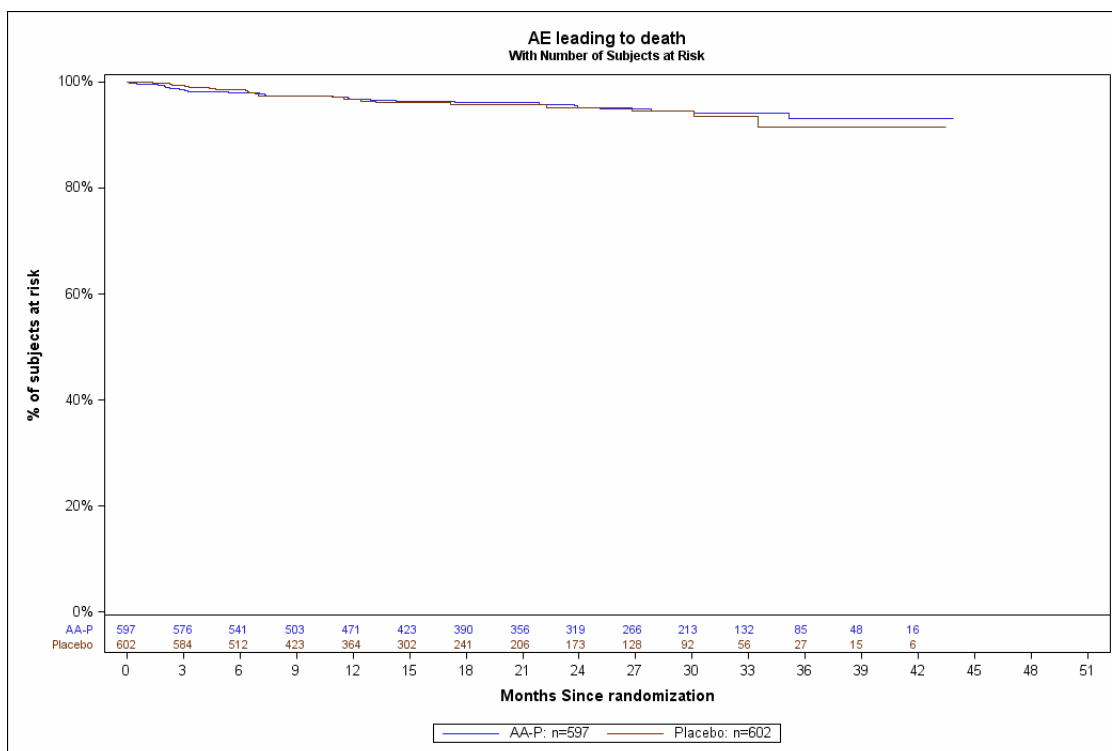


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen aus LATITUDE

#### 4.3.1.3.1.11.6 UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung führen

##### *UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo führen*

In der Studie LATITUDE werden unter AA-P-ADT (31,3%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo führen, als unter Placebo-ADT (16,9%). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 1,63 [1,28; 2,07]; Tabelle 4-66), was auch in der Kaplan-Meier-Kurve erkennbar ist (Abbildung 88). Zu den häufigsten UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo führen, wurden folgende Ereignisse berichtet (preferred terms  $\geq 1\%$ ): Hypokaliämie (8,2% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 0,7% in der Placebo-ADT Gruppe), Hypertonie (7,0% bzw. 2,5%), erhöhte AST Laborwerte (5,4% bzw. 1,7%) und erhöhte ALT Laborwerte (5,2% bzw. 1,8%) [57].

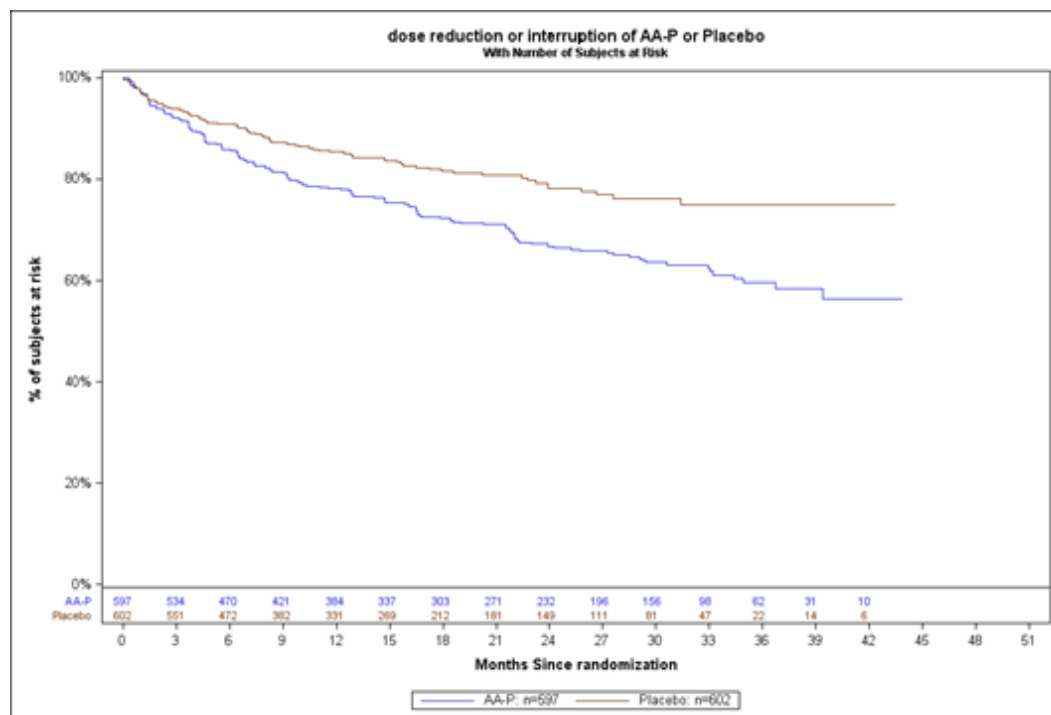


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Dosisreduzierung - oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo führen (LATITUDE)

Innerhalb der UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung führen, werden unter AA-P-ADT (4,7%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet, die zur Dosisreduzierung von AA-P oder Placebo führen, als unter Placebo-ADT (1,7%). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 2,57 [1,24; 5,29]; Tabelle 4-66), was auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird (Abbildung 89). Zu den häufigsten UE, die zur Dosisreduzierung von AA-P oder Placebo führen, zählen (preferred terms  $\geq 1\%$ ): erhöhte ALT Laborwerte (3,9% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 0,8% in der

Placebo-ADT Gruppe), erhöhte AST Laborwerte (2,0% bzw. 0,7%), Hypertonie (1,3% bzw. 0,3%) und Hypokaliämie (1,2% bzw. 0%) [57].

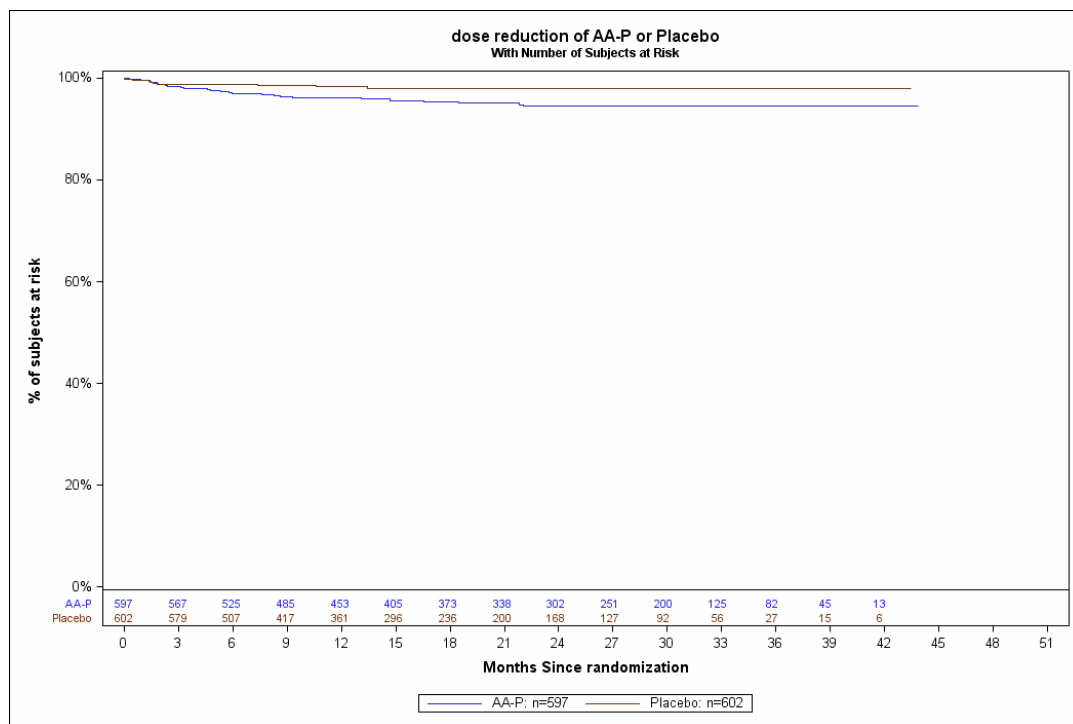


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Dosisreduzierung - von AA-P oder Placebo führen (LATITUDE)

Zudem werden innerhalb der UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung führen, unter AA-P-ADT (29,6%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet die zur Dosisunterbrechung von AA-P oder Placebo führen als unter Placebo-ADT (16,4%). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 1,568 [1,225; 2,008]; Tabelle 4-66), was auch in der Kaplan-Meier-Kurve erkennbar ist (Abbildung 90). Zu den häufigsten UE, die zur Dosisunterbrechung von AA-P oder Placebo führen, zählen (preferred terms  $\geq 1\%$ ): Hypokaliämie (7,9% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 0,7% in der Placebo-ADT Gruppe), Hypertonie (6,5% bzw. 2,5%), erhöhte ALT Laborwerte (5,0% bzw. 1,7%) und erhöhte AST Laborwerte (5,0% bzw. 1,5%) [57]. Die unerwünschten Ereignisse Hypokaliämie und Hyperotonie wurden bereits unter „4.3.1.3.1.11.1 Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)“ diskutiert. Die unerwünschten Ereignisse, die mit veränderten AST/ALT Laborwerten assoziiert sind, wurden bereits unter „4.3.1.3.1.11.2 Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4“ diskutiert.

Insgesamt sind die Unterschiede auf PT-Ebene zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie LATITUDE sehr gering (<5%). Auszunehmen ist hier nur das UE der Hypokaliämie (Differenz 7,5% Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo; Differenz 7,2% Dosisunterbrechung von AA-P oder Placebo), was auf den Wirkungsmechanismus von Abirateron zurückzuführen ist.

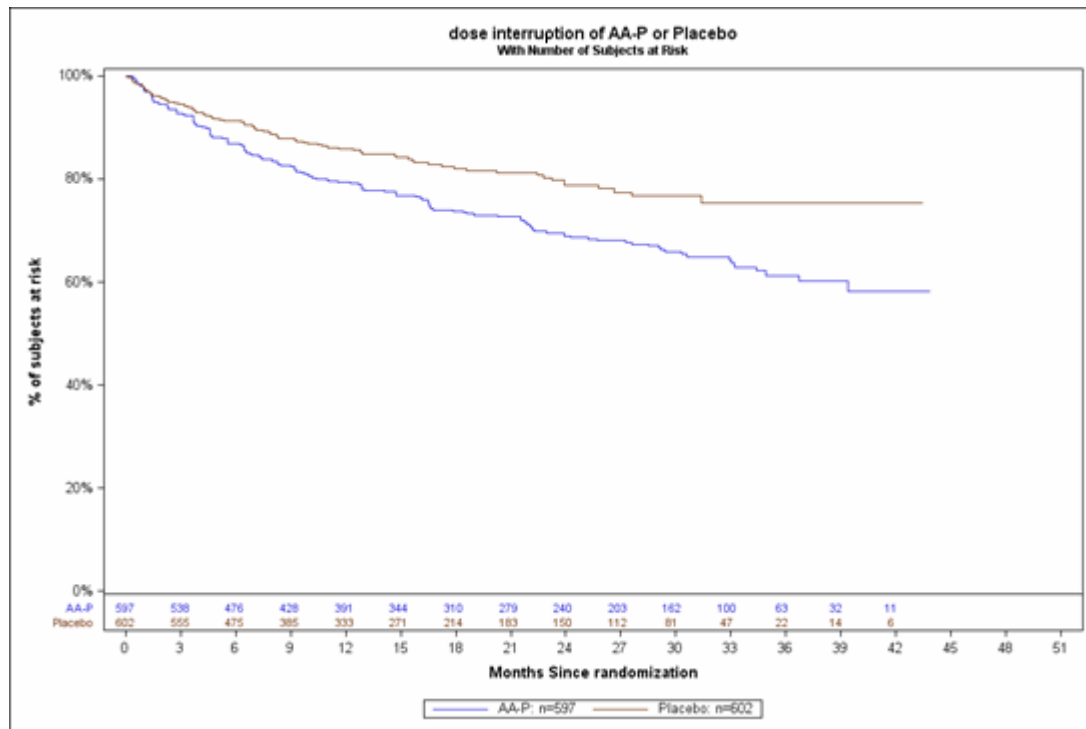


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Dosisunterbrechung von AA-P oder Placebo führen (LATITUDE)

In der Fachinformation von Zytiga® [60] sind Empfehlungen enthalten, die Behandlung zu unterbrechen, falls Patienten Toxizitäten im Schweregrad  $\geq 3$ , einschließlich Hypertonie, Hypokaliämie, Ödeme und andere nicht mineralokortikoidbedingte Toxizitäten entwickeln. Es wird ebenso darauf verwiesen, mit der Behandlung so lange nicht fortzusetzen, bis die Symptome der Toxizität auf Schweregrad 1 oder dem Ausgangswert zurückgegangen sind. Zudem sind Empfehlungen enthalten, die Behandlung zu unterbrechen, falls Patienten während der Behandlung eine Hepatotoxizität entwickeln (Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) oder der Aspartataminotransferase (AST) über das 5-Fache der oberen Grenze des Normbereichs (upper limit of normal, ULN)). Es wird ebenso darauf verwiesen, dass nach Rückgang der Leberwerte auf die Ausgangswerte des Patienten eine Fortführung der Behandlung mit einer reduzierten Dosis erfolgen kann. Tritt jedoch der Fall ein, dass Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung eine schwere Hepatotoxizität entwickeln (ALT oder AST 20-fach über der ULN), muss die Behandlung abgebrochen und diese Patienten dürfen nicht erneut behandelt werden.

Eine Dosisunterbrechung ist somit klar von einem Therapieabbruch zu unterscheiden, da in einer Dosisunterbrechung der Patient noch in der Studie verbleibt und ggf. die Behandlung fortsetzen kann. Damit sind Therapieunterbrechungen sowie Dosisanpassungen ein Bestandteil der Anwendung.

*UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo führten*

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden unter AA-P-ADT (27,8%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo führen, als unter Placebo-ADT (15,1%). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 1,58 [1,22; 2,05]; Tabelle 4-66), was auch in der Kaplan-Meier-Kurve erkennbar ist (Abbildung 91). Zu den häufigsten UE, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo führen, zählen (preferred terms  $\geq 1\%$ ): Hypokaliämie (6,9% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 0,7% in der Placebo-ADT Gruppe), Hypertonie (6,0% bzw. 2,3%), erhöhte AST Laborwerte (4,2% bzw. 1,5%) und erhöhte ALT Laborwerte (4,0% bzw. 1,5%) [57].

Insgesamt sind die Unterschiede auf PT-Ebene zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie LATITUDE sehr gering (<5%). Auszunehmen ist hier nur das UE der Hypokaliämie (Differenz = 6,2%), was auf den Wirkungsmechanismus von Abirateron zurückzuführen ist.

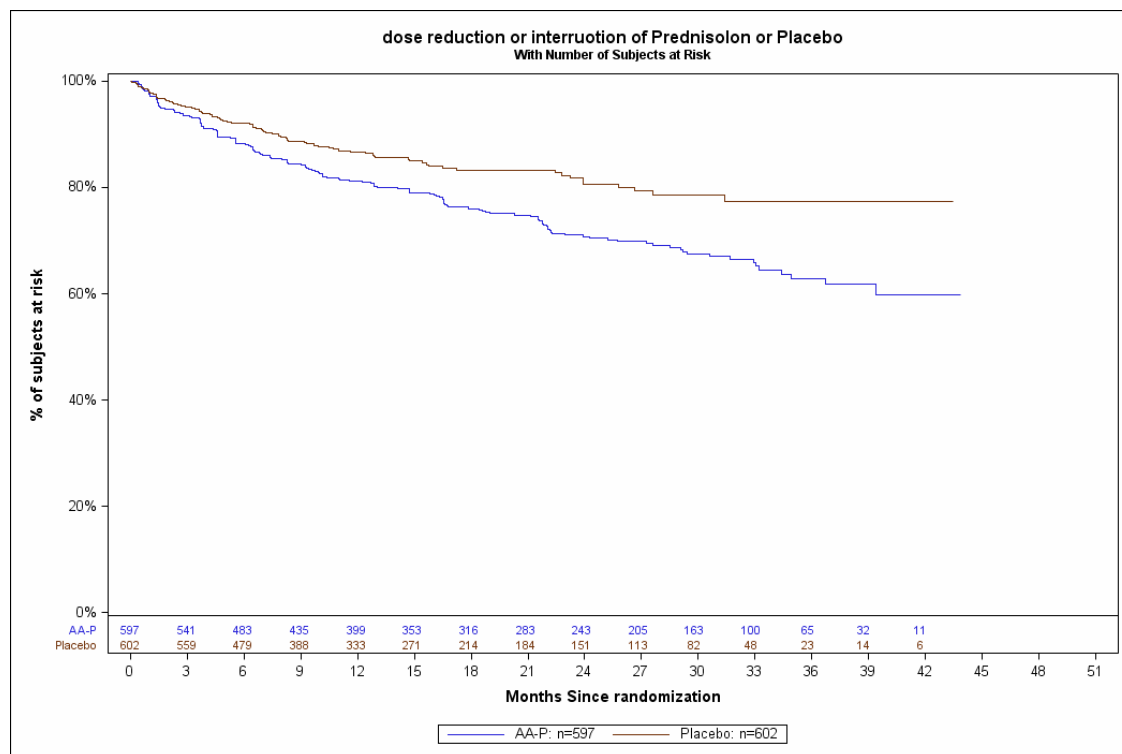


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo führen (LATITUDE)

**4.3.1.3.1.11.7 UE, die zur Hospitalisierung führen**

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden vergleichbare Häufigkeiten von UE berichtet die zur Hospitalisierung führen (26,0% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 23,4% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses

ist in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,83 [0,66; 1,05]; Tabelle 4-66), was auch in der Kaplan-Meier-Kurve zu erkennen ist (Abbildung 92).

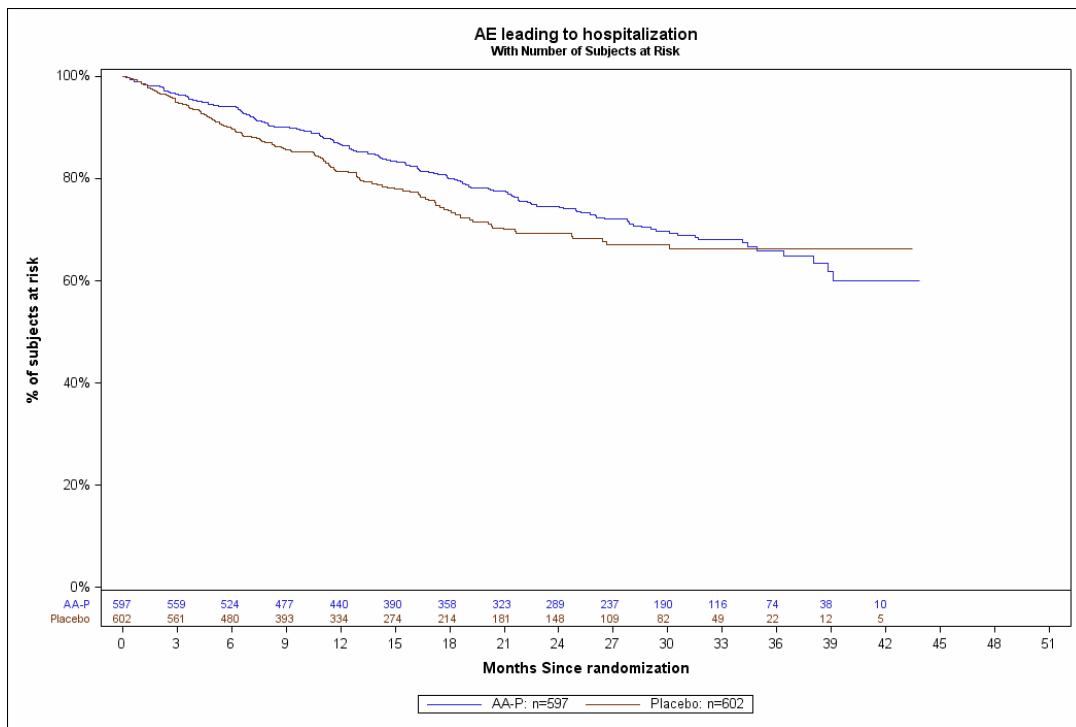


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve der unerwünschten Ereignisse, die zur Hospitalisierung führen (LATITUDE)

#### 4.3.1.3.1.11.8 Zusatzanalysen

##### LATITUDE:

##### UE von speziellem Interesse

Im Studienbericht sind folgende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse definiert: Herzerkrankungen, Ereignisse aufgrund von Mineralkortikoidüberschuss (Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention/ Ödeme), Lebertoxizität, Grauer Star (Katarakt), Osteoporose (einschließlich Osteoporose-bedingte Frakturen), Rhabdomyolyse/ Myopathie, allergische Alveolitis, sowie Arzneimittelwechselwirkung (CYP2D6) und Effekte durch Nahrungsmittel. Diese sind in Tabelle 4-69 dargestellt.

Insgesamt berichten in der Studie LATITUDE 68,0% der Patienten im AA-P-ADT Arm bzw. 50,5% der Patienten im ADT-Placebo Arm ein oder mehrere UE von speziellem Interesse. Zu den prädefinierten unerwünschten Ereignissen Rhabdomyolyse/ Myopathie, allergische Alveolitis, sowie Arzneimittelwechselwirkung (CYP2D6) und Effekte durch Nahrungsmittel wurden keine Ereignisse dokumentiert, weshalb sie in der Tabelle 4-69 nicht aufgelistet sind.

##### *Herzerkrankungen*

Es ist bereits bekannt, dass Herzerkrankungen als Nebenwirkung in der Behandlung mit Abirateron auftreten können. Dies wurde bereits in früheren Studien zu Abirateron beobachtet [60]. Alle Patienten (sowohl in vorangegangenen Studien als auch in der Studie LATITUDE) erhielten eine begleitende Androgenentzugstherapie, vorwiegend unter Verwendung von LHRH-Analoga, die mit Diabetes, Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Ereignissen und plötzlichem Herztod in Verbindung gebracht wird. Zudem stellen Herzerkrankungen aufgrund des fortgeschrittenen Alters der meisten Patienten in der Studie LATITUDE ein Risiko dar (ca. 62% aller Patienten aus LATITUDE  $\geq 65$  Jahre; vgl.



Tabelle 4-15) dar.

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden vergleichbare Häufigkeiten an Herzerkrankungen berichtet (12,4% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 7,8% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (HR 1,301 [0,901; 1,880]; Tabelle 4-72).

Außer den im Risk Management Plan vorgesehenen und in der Fachinformation von Zytiga® umgesetzten Warnungen vor Risiken sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.4).

#### *Ereignisse aufgrund von Mineralkortikoidüberschuss*

Ein Zusammenhang zwischen dem spezifischen Wirkmechanismus von Abirateron und dem Auftreten von Hypertonie, Hypokaliämie und Flüssigkeitsretention/ Ödemen sowie deren Bedeutung in der Studie LATITUDE wurde bereits unter „4.3.1.3.1.11.1 Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)“ und „4.3.1.3.1.11.2 Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4“ diskutiert.

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden vergleichbare Häufigkeiten bei Flüssigkeitsretention/ Ödemen (12,4% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 11,3% in der Placebo-ADT Gruppe), jedoch unterschiedliche Häufigkeiten bei Hypertonie (38,5% bzw. 23,9%) und Hypokaliämie (20,4% bzw. 3,7%) berichtet. Die Zeit bis zum Auftreten einer Hypertonie oder Hypokaliämie ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (1,635 [1,326; 2,016] bzw. 4,616 [2,927; 7,279]; Tabelle 4-72).

Außer den im Risk Management Plan vorgesehenen und in der Fachinformation von Zytiga® umgesetzten Warnungen vor Risiken sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.4).

#### *Lebertoxizität (Hepatotoxizität)*

Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Alaninaminotransferase [ALT] Werte bzw. erhöhter Aspartataminotransferase [AST] Werte mit der Entwicklung einer Hepatotoxizität, sowie deren Bedeutung in der Studie LATITUDE, wurde bereits unter „4.3.1.3.1.11.2 Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4“ diskutiert.

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden vergleichbare Häufigkeiten an Ereignissen zur Hepatotoxizität (22,4% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 18,1% in der Placebo-

ADT Gruppe) berichtet. Die Zeit bis zum Auftreten einer Lebertoxizität zeigt zwischen den Behandlungsarmen keinen signifikanten Unterschied (1,155 [0,896; 1,490]; Tabelle 4-72).

Außer den im Risk Management Plan vorgesehenen und in der Fachinformation von Zytiga® umgesetzten Warnungen vor Risiken sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.4).

#### *Grauer Star (Katarakt)*

Aus Tiermodellen (bei Ratten, jedoch nicht bei Mäusen oder Affen) ist bereits bekannt, dass das Auftreten des grauen Stars ein potenzielles Risiko bei der langfristigen Gabe von Abirateron darstellt [61, 62]. Zwar war die Inzidenz in vorangegangenen Phase III Studien zu Abirateron sehr niedrig, dennoch ist in der Studie LATITUDE der graue Star als UE von speziellem Interesse aufgenommen worden. Das Auftreten der Erkrankung ist assoziiert mit einem höheren Alter der Patienten [63, 64] und ist somit in dem Anwendungsgebiet der Studie LATITUDE von speziellem Interesse.

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden folgende Häufigkeiten von grauem Star berichtet (2,7% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 1,3% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten eines Katarakts zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (1,557 [0,660; 3,669]; Tabelle 4-72).

#### *Osteoporose (einschließlich Osteoporose-bedingte Frakturen)*

Es ist bereits bekannt, dass durch die Behandlung mit Abirateron zusammen mit einem Glukokortikoid (wie Prednison) eine verminderte Knochendichte (Osteoporose) auftreten kann [60].

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden vergleichbare Häufigkeiten von Osteoporose (einschließlich Osteoporose-bedingte Frakturen) berichtet (5,4% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 4,2% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (0,961 [0,567; 1,628]; Tabelle 4-72).

Außer den im Risk Management Plan vorgesehenen und in der Fachinformation von Zytiga® umgesetzten Warnungen vor Risiken sind keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen erforderlich (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.4).

Tabelle 4-72: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse aus LATITUDE

		AA-P-ADT vs. Placebo-ADT								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	HR [95%-KI], p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
Studie LATITUDE										
<i>UE von speziellem Interesse</i>										
<b>Herzerkrankungen</b>										
AA-P-ADT	597	74 (12,4)	523 (87,6)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	1,67 [1,14; 2,45] 0,0089	1,59 [1,12; 2,25] 0,0095	0,046 [0,01; 0,08] 0,0082	1,30 [0,90; 1,88] 0,1607	N.A.
Placebo-ADT	602	47 (7,8)	555 (92,2)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<b>Ereignisse aufgrund von Mineralkortikoidüberschuss - Hypertonie</b>										
AA-P-ADT	597	230 (38,5)	367 (61,5)	N.A.	0,148 [0,09; 0,18]	1,99 [1,55; 2,56] <0,0001	1,61 [1,35; 1,92] <0,0001	0,146 [0,094; 0,20] <0,0001	1,64 [1,33; 2,02] <0,0001	-0,399
Placebo-ADT	602	144 (23,9)	458 (76,1)	N.A.	0,547 [0,27; 0,86]					
<b>Ereignisse aufgrund von Mineralkortikoidüberschuss – Flüssigkeitsretention/ Ödeme</b>										
AA-P-ADT	597	74 (12,4)	523 (87,6)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					

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

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	HR [95%-KI], p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	68 (11,3)	534 (88,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	1,11 [0,78; 1,58] 0,5559	1,10 [0,81; 1,50] 0,5921	0,011 [-0,02; 0,05] 0,5557	0,96 [0,69; 1,33] 0,7830	N.A.
<b>Ereignisse aufgrund von Mineralkortikoidüberschuss - Hypokaliämie</b>										
AA-P-ADT	597	122 (20,4)	475 (79,6)	N.A.	0,968 [0,73; 1,10]	6,77 [4,23;10,83] <0,0001	5,59 [3,60; 8,68] <0,0001	0,168 [0,13; 0,20] <0,0001	4,62 [2,93; 7,28] <0,0001	N.A.
Placebo-ADT	602	22 (3,7)	580 (96,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<b>Lebertoxizität (Hepatotoxizität)</b>										
AA-P-ADT	597	134 (22,4)	463 (77,6)	N.A.	31,934 [11,53; N.A.]	1,31 [0,99; 1,74] 0,0621	1,24 [0,99; 1,55] 0,0623	0,043 [-0,00; 0,09] 0,0613	1,16 [0,90; 1,49] 0,2661	-1,216
Placebo-ADT	602	109 (18,1)	493 (81,9)	N.A.	33,150 [21,68; N.A.]					
<b>Grauer Star (Katarakt)</b>										
AA-P-ADT	597	16 (2,7)	581 (97,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					

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

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	HR [95%-KI], p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
Placebo-ADT	602	8 (1,3)	594 (98,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	2,05 [0,87; 4,81] 0,1016	2,02 [0,87; 4,68] 0,1030	0,014 [-0,00; 0,03] 0,0949	1,56 [0,66; 3,67] 0,3118	N.A.
<b>Osteoporose (einschließlich Osteoporose-bedingte Frakturen)</b>										
AA-P-ADT	597	32 (5,4)	565 (94,6)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	1,31 [0,77; 2,23] 0,3272	1,29 [0,77; 2,15] 0,3447	0,012 [-0,01; 0,04] 0,3260	0,96 [0,57; 1,63] 0,8824	N.A.
Placebo-ADT	602	25 (4,2)	577 (95,8)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; AD = absolute Differenz; ADT = Androgenentzugstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) unstratifiziertes Cox-Modell</p> <p>(3) Absolute Differenz der Monate bis zur 75% Rate</p>										

### UE von klinischem Interesse

Im Studienbericht sind folgende unerwünschte Ereignisse von klinischem Interesse definiert: Anämie, Diarrhö, Sexuelle Dysfunktion, Dyspepsia, Harnwegsinfektion und Hämaturie. Diese sind in Tabelle 4-73 dargestellt.

Insgesamt werden in der Studie LATITUDE in 28,3% im AA-P-ADT Arm bzw. 28,1% der Patienten im ADT-Placebo Arm ein oder mehrere UE von klinischem Interesse berichtet.

#### *Anämie*

Es ist bekannt, dass bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Anämie besteht [60, 65].

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden unterschiedlich viele Fälle von Anämien berichtet (9,2% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 14,3% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 0,47 [0,33; 0,66]; Tabelle 4-73), wodurch sich ein Vorteil von AA-P-ADT gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT ergibt.

#### *Sexuelle Dysfunktion*

Es ist bekannt, dass bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer sexuellen Funktionsstörung besteht [60].

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE werden unterschiedlich viele Fälle von *sexueller Dysfunktion* berichtet (2,7% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 0,8% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 3,04 [1,11; 8,31]; Tabelle 4-73), wodurch sich ein Nachteil von AA-P-ADT gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT ergibt. Jedoch ist zu beachten, dass dieses Ereignis in <5% aller Patienten beider Behandlungsarme aufgetreten ist.

#### *Diarrhö, Thrombozytopenie, Dyspepsie, Harnwegsinfektion und Hämaturie*

Die restlichen Einzelpunkte der UE von klinischem Interesse werden hier gebündelt dargestellt, da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ergeben (Tabelle 4-73):

- Diarrhö (5,0% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 6,8% in der Placebo-ADT Gruppe; HR 0,63 [0,39; 1,01])
- Thrombozytopenie (3,4% bzw. 3,3%; HR 0,756 [0,41; 1,41])

- Dyspepsie (2,8% bzw. 2,0%; HR 1,28 [0,61; 2,69])
- Harnwegsinfektion (7,2% bzw. 3,7%; HR 1,68 [1,00; 2,81])
- Hämaturie (4,5% bzw. 3,2%; HR 1,109 [0,61; 2,01])

Tabelle 4-73: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen von klinischem Interesse aus LATITUDE

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	HR [95%-KI], p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
Studie LATITUDE										
<i>UE von klinischem Interesse</i>										
<b>Anämie</b>										
AA-P-ADT	597	55 (9,2)	542 (90,8)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	0,61 [0,43; 0,87] 0,0068	0,65 [0,47; 0,89] 0,0071	-0,051 [-0,09; -0,01] 0,0062	0,47 [0,33; 0,66] <0,0001	N.A.
Placebo-ADT	602	86 (14,3)	516 (85,7)	N.A.	31,310 [25,82; N.A.]					
<b>Diarrhö</b>										
AA-P-ADT	597	30 (5,0)	567 (95,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	0,72 [0,45; 1,18] 0,1919	0,74 [0,47; 1,17]; 0,2212	-0,018 [-0,05; 0,01]; 0,1897	0,63 [0,39; 1,01] 0,0556	N.A.
Placebo-ADT	602	41 (6,8)	561 (93,2)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<b>Sexuelle Dysfunktion</b>										



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

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	HR [95%-KI], p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
AA-P-ADT	597	16 (2,7)	581 (97,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	3,29 [1,20; 9,03] 0,0210	3,23 [1,19; 8,75] 0,0156	0,019 [0,00; 0,033] 0,0146	3,04 [1,11; 8,31] 0,0302	N.A.
Placebo-ADT	602	5 (0,8)	597 (99,2)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<b>Thrombozytopenie</b>										
AA-P-ADT	597	20 (3,4)	577 (96,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	1,01 [0,54; 1,90]; 0,9786	1,01 [0,55; 1,86] 1,0000	0,0003 [-0,02; 0,02] 0,9786	0,76 [0,41; 1,41] 0,3790	N.A.
Placebo-ADT	602	20 (3,3)	582 (96,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<b>Dyspepsie</b>										
AA-P-ADT	597	17 (2,8)	580 (97,2)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	1,44 [0,68; 3,04]; 0,3383	1,43 [0,69; 2,97] 0,3539	0,009 [-0,01; 0,03] 0,3359	1,28 [0,61; 2,69] 0,5175	N.A.
Placebo-ADT	602	12 (2,0)	590 (98,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<b>Harnwegsinfektion</b>										

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

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI], p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert	RD [95%-KI], p-Wert	HR [95%-KI], p-Wert <sup>(2)</sup>	AD <sup>(3)</sup> in Monaten
AA-P-ADT	597	43 (7,2)	554 (92,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	2,05 [1,21; 3,47] 0,0077	1,97 [1,19; 3,25] 0,0072	0,036 [0,01; 0,061] 0,0066	1,68 [0,10; 2,81] 0,0505	N.A.
Placebo-ADT	602	22 (3,7)	580 (96,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<b>Hämaturie</b>										
AA-P-ADT	597	27 (4,5)	570 (95,5)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	1,45 [0,80; 2,64]; 0,2205	1,43 [0,81; 2,55]; 0,2321	0,014 [-0,01; 0,04]; 0,2181	1,11 [0,61; 2,01]; 0,7312	N.A.
Placebo-ADT	602	19 (3,2)	583 (96,8)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]					
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; AD = absolute Differenz; ADT = Androgenentzugstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko; UE = Unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) unstratifiziertes Cox-Modell</p> <p>(3) Absolute Differenz der Monate bis zur 75% Rate</p>										

STAMPEDE:

Für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten liegen aus der Studie STAMPEDE Ereignisraten zu einzelnen unerwünschten Ereignissen vor, die im Folgenden dargestellt werden [42] (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus STAMPEDE

		AA-P-ADT vs. ADT								
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	OR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RD [95%-KI] <sup>(2)</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert	AD in Monaten
Studie STAMPEDE										
<b>Herzstörung</b>										
AA-P-ADT	496	26 (5,2)	N.A.	N.A.	N.A.	2,86 [1,33; 6,17]	1,93 [1,10; 3,40]	0,03 [-0,04; 0,11]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	501	9 (1,8)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Gefäßstörung</b>										
AA-P-ADT	496	22 (4,4)	N.A.	N.A.	N.A.	3,11 [1,32; 7,35]	2,06 [1,08; 3,94]	0,03 [-0,05.;0,10]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	501	7 (1,4)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Gastrointestinale Störungen</b>										

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

						AA-P-ADT vs. ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	OR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RD [95%-KI] <sup>(2)</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert	AD in Monaten
AA-P-ADT	496	24 (4,8)	N.A.	N.A.	N.A.	1,25 [0,68; 2,31]	1,13 [0,80; 1,58].	0,01 [-0,06; 0,07]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	501	19 (3,8)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Allgemeine Funktionseinschränkung</b>										
AA-P-ADT	496	17 (3,4)	N.A.	N.A.	N.A.	1,20 [0,59;2,47]	1,10 [0,74; 1,63]	0,01 [-0,06; 0,07]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
Placebo-ADT	501	14 (2,8)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Leberfunktionsstörung</b>										
AA-P-ADT	496	38 (7,7)	N.A.	N.A.	N.A.	5,37 [2,38; 12,15]	3,20 [1,61; 6,34]	0,06 [-0,02; 0,13]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	501	7 (1,4)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Muskuloskelettale Erkrankungen</b>										
AA-P-ADT	496	47 (9,5)	N.A.	N.A.	N.A.	1,33 [0,84; 2,10]	1,17 [0,90; 1,51]	0,02 [-0,04; 0,08]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	501	35 (7,0)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Atemwegserkrankung</b>										

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

						AA-P-ADT vs. ADT				
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup> [95%-KI]	OR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RR [95%-KI] <sup>(2)</sup>	RD [95%-KI] <sup>(2)</sup>	HR [95%-KI]; p-Wert	AD in Monaten
AA-P-ADT	496	16 (3,2)	N.A.	N.A.	N.A.	1,60 [0,71; 3,52]	1,29 [0,79; 2,11]	0,01 [-0,06; 0,08]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	501	10 (2,0)	N.A.	N.A.	N.A.					
<b>Jegliche UE Grad 5</b>										
AA-P-ADT	496	7 (1,4)	N.A.	N.A.	N.A.	3,47 [0,72; 16,76]	2,24 [0,66; 7,61]	0,01 [-0,07; 0,09]	N.A. [N.A.; N.A.]; N.A.	N.A.
ADT	501	2 (0,4)	N.A.	N.A.	N.A.					
<p>Quelle: Rydzewska et al. 2017 [42]</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) eigene Berechnung</p>										

*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.*

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1.

*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.*

#### **Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen**

In der Studie LATITUDE sind alle angewandten Trennpunkte a priori festgelegt und werden für jeden im Dossier vorgestellten Endpunkt untersucht.

Der Trennpunkt bei der Altersgruppe  $<75$  versus  $\geq 75$  orientiert sich an der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [66].

Der Trennpunkt bei der Altersgruppe  $<65$  versus  $\geq 65$  orientiert sich zudem an den deutschen sozialrechtlichen Gegebenheiten [2]

Die Trennpunkte bei den Subgruppenmerkmalen zur Krankheitsschwere (ECOG Performance Status (0/1 versus 2); Gleason Score ( $<8$  versus  $\geq 8$ ); Baseline-Anzahl Knochenmetastasen ( $\leq 10$  versus  $>10$ ); viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)) orientieren sich an der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet [67-69].

Die Trennpunkte bei den Subgruppenmerkmalen der Baseline-Laborwerte (Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein); Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)) orientieren sich an gebräuchlichen Einteilungen im Anwendungsgebiet [70].

Die Trennpunkte bei der Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt) orientieren sich an geografischen Abgrenzungen.

## Übersicht über die ausgewerteten Subgruppen

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Subgruppenergebnisse selbst werden nur dann dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist.

Da zur Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich Ereigniszeitanalysen („Zeit bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses“) verwendet werden, werden für die ergänzenden MMRM-Analysen der kontinuierlichen Endpunkte keine Interaktionstests dargestellt.



**4.3.1.3.2.1 Mortalität und Morbidität (Skelettbezogene Ereignisse, Symptomatische lokale Progression, rPFS, Opiatgebrauch)**

LATITUDE

Tabelle 4-75: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>1</sup> der ausgewerteten Subgruppen für Endpunkte der Mortalität und Morbidität (LATITUDE)

Subgruppen	Mortalität	Morbidität					
	OS	Skelettbezogene Ereignisse	Symptomatische lokale Progression	rPFS	Opiatgebrauch		
					chronisch	erstmalig	gesteigert
Alter (<65 versus ≥65)	0,8415	0,1481	0,9814	0,4866	0,8838	0,9675	0,9589
Alter (<75 versus ≥75)	0,1731	0,1450	0,4421	0,0706	0,7193	0,6810	0,9927
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	<b>0,0056</b>	0,2713	0,9843	<b>0,0002</b>	0,1997	0,6162	0,9906
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,7149	0,4272	0,9855	0,8474	0,9711	0,9711	-
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	0,6615	0,1092	0,0842	0,6942	0,1275	<b>0,0490</b>	0,9920
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,2253	0,4088	0,1745	0,5843	0,8660	0,8615	0,1497
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,5224	0,2432	0,8799	0,3303	0,5522	0,6150	0,7169

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

Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,2951	0,0172	0,9916	<b>0,0448</b>	0,5118	0,5699	0,4726
Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,2968	0,6889	0,9515	0,0543	0,9877	0,9103	0,0759
OS = Gesamtüberleben (engl.: overall survival); rPFS = radiographisches progressionsfreies Überleben (engl.: radiographic progression-free survival)							
(1) Auf Basis eines Cox Modells							

Tabelle 4-76: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für Endpunkte der Mortalität und Morbidität (LATITUDE)

Subgruppen	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>
Mortalität											
OS											
Gesamt-population	597	169 (28,3)	428 (71,7)	N.A.	26,12	602	237 (39,4)	365 (60,6)	34,7	19,75	0,62 [0,51; 0,76] <0,0001

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>
ECOG Performance Status											Interaktions-p-Wert = 0,0056
0/1	573	155 (27,05)	418 (72,95)	N.A.	27,70	586	232 (39,60)	354 (60,40)	34,72	19,71	0,58 [0,48; 0,72] <0,0001
2	24	14 (58,33)	10 (41,67)	23,67	7,23	16	5 (31,25)	11 (68,75)	N.A.	28,55	2,22 [0,80; 6,20] 0,1173
Morbidity											
rPFS											
Gesamt-population	597	239 (40,03)	358 (59,97)	33,02	14,59	602	354 (58,80)	248 (41,20)	14,78	7,43	0,47 [0,40; 0,55] <0,0001
ECOG Performance Status											Interaktions-p-Wert = 0,0002
0/1	573	223 (38,91)	350 (61,09)	34,50	14,69	586	347 (59,21)	239 (40,79)	14,78	7,39	0,44 [0,37; 0,52] <0,0001

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>
2	24	16 (66,67)	8 (33,33)	11,27	5,82	16	7 (43,75)	9 (56,25)	31,01	14,62	2,51 [0,96; 6,57] 0,0525
Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert											Interaktions-p-Wert = 0,0448
Ja	294	138 (46,93)	156 (53,07)	29,57	10,97	284	161 (56,69)	123 (43,31)	15,05	7,39	0,58 [0,46; 0,73] <0,0001
Nein	297	98 (33,00)	199 (67,00)	N.A.	21,29	311	189 (60,77)	122 (39,23)	14,95	8,81	0,36 [0,28; 0,47] <0,0001
<b>Opiatgebrauch erstmalig</b>											
Gesamt-population	559	109 (19,50)	450 (80,50)	N.A.	30,49	553	121 (21,88)	432 (78,12)	N.A.	19,38	0,68 [0,52; 0,88] 0,0037
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen											Interaktions-p-Wert = 0,0490
≤10	207	36 (17,39)	171 (82,61)	N.A.	N.A.	211	31 (14,69)	180 (85,31)	N.A.	N.A.	0,97 [0,60; 1,57] 0,8961

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>
>10	352	73 (20,74)	279 (79,26)	N.A.	29,34	342	90 (26,31)	252 (73,69)	N.A.	15,31	0,57 [0,42; 0,78] 0,0003

AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OS = Gesamtüberleben (engl.: overall survival); rPFS = radiographisches progressionsfreies Überleben (engl.: radiographic progression-free survival)

(1) entspricht dem 25. Perzentil

(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2) für OS und rPFS; nicht stratifiziert für Opiatgebrauch

(3) LATITUDE: Log-Rank Test

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen gleichgerichtete Effektschätzer auf, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

- rPFS: Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- OS: ECOG Performance Status („0/1“ analog zur Gesamtpopulation signifikant)
- rPFS: ECOG Performance Status („0/1“ analog zur Gesamtpopulation signifikant)
- Opiatgebrauch erstmalig: Baseline-Anzahl Knochenmetastasen („>10“ analog zur Gesamtpopulation signifikant)

Die beobachtete qualitative Interaktion bzgl. des ECOG Performance Status zeigt sich bei den Endpunkten OS und rPFS. Jedoch liegen beim ECOG Performance Status 2 sehr kleine Patientenzahlen vor. Dementsprechend sind die Konfidenzintervalle sehr breit, so dass die Lage des Punktschätzers keine sichere Aussage über die Effektrichtung zulässt. Durch die statistische Unschärfe bei solch kleinen Patientenzahlen sind Zufallsbefunde wahrscheinlich. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Die beobachtete qualitative Interaktion bzgl. der Baseline-Anzahl der Knochenmetastasen beim erstmaligen Opiatgebrauch ist lediglich bei einem anderen Endpunkt (FACT-P-PRS) sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

### STAMPEDE

Für die Studie STAMPEDE liegen nur begrenzte Informationen zu Subgruppen vor. Lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben werden in der Publikation von Rydzewska et al. Subgruppenanalysen berichtet. Dabei zeigen sich signifikante Interaktionen für die Subgruppen zum Alter. Es fehlen jedoch genauere Angaben zu den Effekten in den einzelnen Alterskategorien. Aus der Publikation von Rydzewska et al. wird lediglich deutlich, dass es sich um gleichgerichtete Effekte handelt. Da keine weiteren Informationen zu den Subgruppen in der Studie STAMPEDE vorhanden sind und in der LATITUDE Studie keine Interaktionen bezüglich des Alters vorliegen, wird keine Effektmodifikation auf Basis dieser Interaktion angenommen.

Tabelle 4-77: Interaktion für den Endpoint Gesamtüberleben (OS)

	<b>Interaktions-HR Mortalität (OS)</b>
<b>Subgruppen</b>	<b>HR [95% KI] p-Wert*</b>
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,77 [0,43; 1,37] 0,38
ECOG Performance Status (0 versus 1/2)	0,73 [0,46; 1,17] 0,19
Lymphknotenstatus (N0 versus N+)	0,94 [0,59; 1,49] 0,79
Alter (<70 versus ≥70)	1,80 [1,16; 2,80] 0,009
Alter (<65 versus 65-75 versus >75)	1,41 [1,05; 1,89] 0,02
*Die Hazard Ratio und das zugehörige 95%-Konfidenzintervall sind der Publikation von Rydzewska et al entnommen. Der zugehörige p-Wert wurde durch Janssen berechnet. OS = Gesamtüberleben (engl.: overall survival)	

**4.3.1.3.2.2 Schmerzen gemäß BPI-SF**Tabelle 4-78: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF (BPI3)

Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)								
Subgruppen	Zeit bis zur Verschlechterung				Zeit bis zur Verbesserung			
Item	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Alter (<65 versus ≥65)	0,6614	0,8330	0,8015	0,2958	0,1085	0,3674	0,4603	0,8810
Alter (<75 versus ≥75)	0,6561	0,6879	0,6887	0,6238	0,4628	0,7954	0,5099	0,3801
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	0,7260	0,3244	0,6426	0,5772	0,1954	0,1153	0,5938	0,9458
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,6008	0,9188	0,9570	0,3653	0,6709	0,6179	0,9607	0,0549
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	0,2084	0,2195	0,8312	0,1489	0,5480	0,6152	0,8471	0,9867
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,4767	0,5846	0,8213	0,6995	0,3995	0,6751	0,3755	<b>0,0377</b>
Patienten, deren Baseline- PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,3112	0,1355	0,1646	0,5190	0,8175	0,7551	0,6573	0,5693



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

Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,4657	0,4062	0,9690	0,6685	0,7788	0,5040	0,4289	0,9903
Region (Ost-EU, West- EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,3079	0,3952	0,7891	0,2913	0,6572	0,7948	0,7997	0,7674
BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form								
(1) Auf Basis eines logistischen Modells								

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

Tabelle 4-79: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzintensität (BPI3; LATITUDE)

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 4</b>											
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)</b>											
Gesamt-population	597	93 (15,6)	504 (84,4)	N.A.	N.A.	602	74 (12,3)	528 (87,7)	N.A.	N.A.	1,21 [0,89; 1,64] 0,2220
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung										Interaktions-p-Wert = 0,0377	
Ja	114	28 (24,6)	86 (75,4)	N.A.	12,91	114	13 (11,4)	101 (88,6)	N.A.	N.A.	2,21 [1,14; 4,27] 0,0185
Nein	483	65 (13,5)	418 (86,5)	N.A.	N.A.	488	61 (12,5)	427 (87,5)	N.A.	N.A.	1,01 [0,71; 1,43] 0,9773
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI = Brief Pain Inventory; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht  (1) entspricht dem 25. Perzentil  (2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).											

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen grundsätzlich gleichgerichtete Effektschätzer auf.

- Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (BPI3), (MID = 4): viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (analog zu Gesamtpopulation bei „Ja“ signifikant und bei „nein“ nicht signifikant)

Die beobachtete qualitative Interaktion ist nur bei einer von vier MIDs und bei keinem anderen Endpunkt sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-80: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF (BPI3-6)

Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung der Schmerzintensität (BPI3-6)								
Subgruppen	Zeit bis zur Verschlechterung				Zeit bis zur Verbesserung			
Item	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
A priori definiert								
Alter ( $<65$ versus $\geq 65$ )	0,3563	0,5943	0,8251	0,2613	0,1524	0,3515	0,9689	0,5636
Alter ( $<75$ versus $\geq 75$ )	0,9978	0,7011	0,7439	0,8763	0,4766	0,9110	0,9636	0,3568
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	<b>0,0448</b>	0,4398	0,9898	0,8607	0,6633	0,0763	0,2031	0,7726
Gleason-Score ( $<8$ versus $\geq 8$ )	0,1073	0,2747	0,0511	<b>0,0088</b>	0,9464	0,2061	0,2804	0,1658
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen ( $\leq 10$ versus $>10$ )	0,0534	0,0780	0,7066	0,9002	0,3323	0,5224	0,8670	<b>0,0148</b>
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,8366	0,9502	0,6896	0,1236	0,6072	0,8070	0,2058	<b>0,0297</b>
Patienten, deren Baseline- PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,4798	0,9737	0,7675	0,5236	0,9865	0,3638	0,5424	0,1884

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

Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,1771	0,5362	0,8601	0,8091	0,3111	0,5335	0,7285	0,8218
Region (Ost-EU, West- EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,1471	0,5653	<b>0,0478</b>	0,1177	0,2665	0,3186	0,3416	0,3039
BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form								
(1) Auf Basis eines logistischen Modells								

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

Tabelle 4-81: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzintensität (BPI3-6; LATITUDE).

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 1</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>											
Gesamt-population	597	367 (61,5)	230 (38,5)	9,2	1,87	602	418 (69,4)	184 (30,6)	4,6	1,87	0,73 [0,63; 0,84] <0,0001
ECOG Performance Status											Interaktions-p-Wert = 0,0448
0/1	573	351 (61,3)	222 (38,7)	9,2	1,91	586	411 (70,1)	175 (29,9)	4,6	1,87	0,71 [0,62; 0,82] <0,0001
2	24	16 (66,7)	8 (33,3)	6,5	1,84	16	7 (43,8)	9 (56,2)	N.A.	1,87	1,64 [0,67; 4,02] 0,2766

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 3</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>											
Gesamt-population	597	178 (29,8)	419 (70,2)	N.A.	12,95	602	220 (36,5)	382 (63,5)	29,5	7,39	0,65 [0,53; 0,79] <0,0001
Region	Interaktions-p-Wert = 0,0478										
Ost-EU	214	52 (24,3)	162 (75,7)	N.A.	18,43	217	84 (38,7)	133 (61,3)	23,9	8,28	0,46 [0,32; 0,65] <0,0001
West-EU	155	45 (29,0)	110 (71,0)	N.A.	11,10	162	61 (37,7)	101 (62,3)	29,4	6,47	0,60 [0,40; 0,88] 0,0101
Asia-Pazifik	124	46 (37,1)	78 (62,9)	N.A.	10,09	121	47 (38,8)	74 (61,2)	N.A.	7,39	0,85 [0,57; 1,28] 0,4427
übrige Welt	104	35 (33,7)	69 (66,3)	33,5	12,94	102	28 (27,5)	74 (72,5)	N.A.	8,31	1,01 [0,61; 1,66] 0,9744

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 4</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>											Interaktions-p-Wert = 0,0088
Gesamt-population	597	106 (17,8)	491 (82,2)	N.A.	34,99	602	139 (23,1)	463 (76,9)	N.A.	16,56	0,60 [0,46; 0,77] <0,0001
<b>Gleason-Score</b>											
<8	13	0 (0,0)	13 (100,0)	N.A.	N.A.	16	6 (37,5)	10 (62,5)	31,3	8,35	0,00 [0,00; N.A.] 0,9960
≥8	584	106 (18,2)	478 (81,8)	N.A.	33,54	586	133 (22,7)	453 (77,3)	N.A.	18,14	0,62 [0,48; 0,80] 0,0003
<b>Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>											
Gesamt-population	597	40 (6,7)	557 (93,3)	N.A.	N.A.	602	42 (7,0)	560 (93,0)	N.A.	N.A.	0,91 [0,59; 1,41] 0,6778



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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen											Interaktions-p-Wert = 0,0148
≤10	211	21 (10,0)	190 (90,0)	N.A.	N.A.	221	12 (5,4)	209 (94,6)	N.A.	N.A.	1,80 [0,88; 3,65] 0,1051
>10	386	19 (4,9)	367 (95,1)	N.A.	N.A.	381	30 (7,9)	351 (92,1)	N.A.	N.A.	0,58 [0,33; 1,04] 0,0670
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung											Interaktions-p-Wert = 0,0297
Ja	114	16 (14,0)	98 (86,0)	N.A.	N.A.	114	8 (7,0)	106 (93,0)	N.A.	N.A.	1,92 [0,82; 4,49] 0,1346
Nein	483	24 (5,0)	459 (95,0)	N.A.	N.A.	488	34 (7,0)	454 (93,0)	N.A.	N.A.	0,68 [0,40; 1,14] 0,1440
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory - Short Form; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).</p>											

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf, die jedoch jeweils nicht statistisch signifikant sind.

- Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzintensität (BPI3-6), (MID 4): Baseline-Anzahl Knochenmetastasen
- Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzintensität (BPI3-6), (MID 4): Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6), (MID 1): ECOG Performance Status („0/1“ analog zur Gesamtpopulation signifikant)
- Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6), (MID 3): Regionen („Ost-EU“ und „West-EU“ analog zur Gesamtpopulation signifikant)
- Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6), (MID 4): Gleason-Score („ $\geq 8$ “ analog zur Gesamtpopulation signifikant)

Bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6) zeigen sich bzgl. des ECOG Performance Status (MID 1) und des Gleason-Score (MID 4) bei jeweils einer von vier MIDs qualitative Interaktionen. Jedoch liegen beim ECOG Performance Status 2 und Gleason-Score  $\geq 8$  sehr kleine Patientenzahlen vor. Dementsprechend sind die Konfidenzintervalle sehr breit, so dass die Lage des Punktschätzers keine sichere Aussage über die Effektrichtung zulässt. Durch die statistische Unschärfe bei solch kleinen Patientenzahlen sind Zufallsbefunde wahrscheinlich. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Die beobachtete qualitative Interaktion bzgl. der Regionen liegt beim BPI 3-6 nur bei einer von vier MIDs und lediglich bei einem anderen Endpunkt (FACT-G) vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-82: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF (BPI9a-9g)

Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung (BPI9a-9g)								
Subgruppen	Zeit bis zur Verschlechterung				Zeit bis zur Verbesserung			
Item	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Alter (<65 versus ≥65)	0,4790	0,9916	0,7975	0,9179	0,5827	0,2770	0,4996	0,6550
Alter (<75 versus ≥75)	0,0860	0,1603	0,2964	0,2094	0,9002	0,5067	0,3865	0,8010
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	0,1508	0,1022	0,6790	0,6045	0,3008	0,2821	0,9054	0,4111
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,4189	0,1977	0,2248	0,1582	0,6052	0,1191	0,2646	0,7613
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	<b>0,0476</b>	0,1405	0,1841	0,0709	0,6087	0,9130	0,6753	0,4059
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,6971	0,8754	0,6294	0,7978	0,9038	0,1654	0,2853	0,1143
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,2188	0,4735	0,4393	0,8796	0,8064	0,5195	0,7368	0,6783

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

Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	<b>0,0045</b>	0,1626	0,0788	0,4342	0,5905	0,3910	0,5913	0,6890
Region (Ost-EU, West- EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,3347	0,2165	0,2421	0,4318	0,4406	0,6986	0,4397	0,5054
BPI-SF = Brief Pain Inventory – Short Form								
(1) Auf Basis eines logistischen Modells								

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

Tabelle 4-83: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzbeeinträchtigung (BPI 9a-9g; LATITUDE).

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 1</b>											
<b>Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)</b>											
Gesamt-population	597	320 (53,6)	277 (46,4)	14,9	2,83	602	371 (61,6)	231 (38,4)	7,3	1,91	0,70 [0,60; 0,82] <0,0001
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen										Interaktions-p-Wert = 0,0476	
≤10	211	113 (53,6)	98 (46,4)	16,6	4,63	221	120 (54,3)	101(45,7)	8,3	2,76	0,78 [0,60; 1,01] 0,0570
>10	386	207 (53,6)	179 (46,4)	12,9	2,79	381	251 (65,9)	130 (34,1)	6,4	1,87	0,66 [0,55; 0,80] <0,0001
Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert										Interaktions-p-Wert = 0,0045	
Ja	294	157 (53,4)	137 (46,6)	14,6	2,83	284	180 (63,4)	104 (36,6)	5,7	1,87	0,66 [0,53; 0,82] 0,0001

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
Nein	297	157 (52,9)	140 (47,1)	20,0	3,58	311	189 (60,8)	122 (39,2)	7,5	2,69	0,71 [0,58; 0,89] 0,0021
Unbekannt	6	6 (100,0)	0 (0,0)	3,8	0,92	7	2 (28,6)	5 (71,4)	N.A.	2,79	4,64 [0,89; 24,36] 0,0695

AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI = Brief Pain Inventory; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) entspricht dem 25. Perzentil

(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen grundsätzlich gleichgerichtete Effektschätzer auf.

- Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g), (MID = 1): Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (analog zur Gesamtpopulation bei „>10“ deutlich signifikant und bei „<10“ nur knapp nicht signifikant)
- Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g), (MID = 1): Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (lediglich bei „Unknown“ aufgrund der kleinen Fallzahl nicht signifikant)

Zudem wird lediglich bei einer von vier MIDs eine Interaktion beobachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

**4.3.1.3.2.3 Fatigue gemäß BFI**Tabelle 4-84: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Fatigue gemäß BFI

Subgruppen	Fatigue - Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung			
	Stärkste Fatigue (BFI3)		Fatigue-Interferenz (BFI4a-4f)	
	Zeit bis zur Verschlechterung (MID 2 Punkte)	Zeit bis zur Verbesserung (MID 2 Punkte)	Zeit bis zur Verschlechterung (MID 1,5 Punkte)	Zeit bis zur Verbesserung (MID 1,5 Punkte)
Alter ( $<65$ versus $\geq 65$ )	0,4278	0,4125	0,6943	0,1810
Alter ( $<75$ versus $\geq 75$ )	0,6445	0,5506	0,2342	0,6644
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	0,7313	0,7981	0,4776	0,2740
Gleason-Score ( $<8$ versus $\geq 8$ )	0,2822	0,5902	0,7047	0,2865
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen ( $\leq 10$ versus $>10$ )	0,3545	0,6225	0,9950	0,7393
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,9377	0,5143	0,7274	0,7832
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline- Wert (Ja/ Nein)	0,0842	0,4579	0,8461	0,5638



---

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

---

Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,2204	0,0758	0,8687	0,2288
Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,2718	0,6609	0,9497	0,6187
BFI = Brief Fatigue Inventory				
(1) Auf Basis eines logistischen Modells				

Für den Endpunkt Fatigue werden keine Belege für Interaktionen beobachtet.

**4.3.1.3.2.4 Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS)**Tabelle 4-85: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L

Subgruppen	Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS)			
	Zeit bis zur Verschlechterung		Zeit bis zur Verbesserung	
	MID 7 Punkte	MID 10 Punkte	MID 7 Punkte	MID 10 Punkte
Alter (<65 versus ≥65)	0,2645	0,3125	0,3654	0,2360
Alter (<75 versus ≥75)	0,5322	0,7723	0,9534	0,6828
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	0,1094	0,1453	0,3598	0,3239
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,6311	0,5452	0,7108	0,6824
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	0,5589	0,4644	0,6664	0,4056
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,6250	0,7828	0,4688	0,2195
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline- Wert (Ja/ Nein)	<b>0,0195</b>	0,1369	0,1579	0,2234

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

Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,5298	0,2964	0,4059	0,5464
Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,1185	0,1555	0,5133	0,2479
VAS = visuelle Analogskala (1) Auf Basis eines logistischen Modells				

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

Tabelle 4-86: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS; LATITUDE)

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 7</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L (VAS)</b>											
Gesamt-population	597	365 (61,1)	232 (38,9)	9,2	1,8	602	405 (67,3)	197 (32,7)	5,6	1,8	0,81 [0,70; 0,94] 0,0038
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert											Interaktions-p-Wert = 0,0195
Ja	304	190 (62,5)	114 (37,5)	8,3	1,8	293	182 (62,1)	111 (37,9)	7,4	1,9	0,96 [0,78; 1,18] 0,6953
Nein	293	175 (59,7)	118 (40,3)	9,2	1,9	307	221 (72,0)	86 (28,0)	4,6	1,3	0,70 [0,58; 0,86] 0,0006
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; VAS = visuelle Analogskala; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht											
(1) entspricht dem 25. Perzentil											
(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).											

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L (VAS), (MID 7): Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert („Nein“ analog zur Gesamtpopulation signifikant)

Die beobachtete qualitative Interaktion ist nur bei einer von zwei MIDs und bei keinem anderen Endpunkt sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

**4.3.1.3.2.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P**Tabelle 4-87: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (PWB, SFWB, EWB, FWB, PCS; LATITUDE)

	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P				
	Zeit bis zur Verbesserung (MID 3 Punkte)				
Subgruppen	PWB	SFWB	EWB	FWB	PCS
Alter (<65 versus ≥65)	0,7141	0,6519	0,4970	0,6320	0,2273
Alter (<75 versus ≥75)	0,1354	0,3557	0,8595	0,1579	0,2289
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	0,8632	0,7508	0,9901	0,4550	0,8971
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,6462	0,3989	0,9649	0,9942	0,4562
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	0,8545	0,1541	0,4583	0,1252	0,0828
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,5869	0,7753	0,1727	0,6898	<b>0,0323</b>
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline- Wert (Ja/ Nein)	0,3031	0,6113	0,8637	0,6062	0,9093

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

Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,0499	0,4440	0,6795	0,0595	0,3609
Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,9697	0,3944	0,0364	0,6535	0,7713
<p>FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; PWB = Physical Well-Being; PWB = Social/Family Well-Being; FWB = Functional Well-Being; EWB = Emotional Well-Being; PCS = Prostate Cancer Subscale</p> <p>(1) Auf Basis eines logistischen Modells</p>					

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

Tabelle 4-88: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P Zeit bis zur Verbesserung (MID 3 Punkte) – PCS (LATITUDE)

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID3</b>											
<b>Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PCS</b>											
Gesamt-population	597	417 (69,8)	180 (30,2)	1,9	1,0	602	386 (64,1)	216 (35,9)	2,8	1,0	1,11 [0,97; 1,28] 0,1368
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung										Interaktions-p-Wert = 0,0323	
Ja	144	87 (76,3)	27 (23,7)	1,0	1,0	114	67 (58,8)	47 (41,2)	2,8	1,0	1,51 [1,10; 2,10] 0,0121
Nein	483	330 (68,3)	153 (31,7)	2,7	1,0	488	319 (65,4)	169 (34,6)	2,1	1,0	1,04 [0,89; 1,21] 0,6587
(1) entspricht dem 25. Perzentil											
(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).											



Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PCS, (MID 3): viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung („Ja“ analog zur Gesamtpopulation signifikant)

Die beobachtete qualitative Interaktion ist lediglich bei einem anderen relevanten Endpunkt (BPI 3) sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-89: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (PRS; LATITUDE)

Subgruppen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P - PRS			
	Zeit bis zur Verschlechterung		Zeit bis zur Verbesserung	
	MID 2	MID 3	MID 2	MID 3
Alter (<65 versus ≥65)	0,1341	0,1622	<b>0,0456</b>	0,1976
Alter (<75 versus ≥75)	0,1852	0,0705	0,9819	0,6459
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	0,5860	0,8727	0,2341	0,1869
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,4033	0,1983	0,9015	0,3443
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	0,0624	<b>0,0246</b>	0,8716	0,7985
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,9576	0,2877	0,5894	0,4919
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline- Wert (Ja/ Nein)	0,2484	0,8407	0,8281	0,5504
Patienten, deren LDH- (Laktat- Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	<b>0,0188</b>	<b>0,0213</b>	0,1305	0,2289

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

Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,4689	0,2951	0,9999	0,9981
PRS = schmerzenbezogene Subskala (Pain related Subscale): schmerzbezogene Fragen des PCS und PWB (MID = 2 und 3) (1) Auf Basis eines logistischen Modells				

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

Tabelle 4-90: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS (LATITUDE).

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 2</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS</b>											
Gesamt-population	597	363 (60,8)	234 (39,2)	10,2	2,8	602	406 (67,4)	196 (32,6)	6,5	1,9	0,76 [0,66; 0,88] 0,0002
Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert											Interaktions-p-Wert = 0,0188
Ja	294	165 (56,1)	129 (43,9)	12,9	2,8	284	193 (68,0)	91 (32,0)	5,6	1,9	0,68 [0,55; 0,84] 0,0003
Nein	297	192 (64,6)	105 (35,4)	10,1	2,8	311	209 (67,2)	102 (32,8)	7,4	1,9	0,82 [0,68; 1,00] 0,0535
Unbekannt	6	6 (100,0)	0 (0,0)	2,0	1,0	7	4 (57,1)	3 (42,9)	14,7	1,9	3,18 [0,75; 13,47] 0,1161

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS</b>											
Gesamt-population	597	321 (53,8)	276 (56,2)	3,7	1,0	602	306 (50,8)	296 (49,2)	5,6	1,0	1,07 [0,92; 1,26] 0,3767
Alter	Interaktions-p-Wert = 0,0456										
<65	221	131 (59,3)	90 (40,7)	2,8	1,0	233	114 (48,9)	119 (51,1)	5,7	1,0	1,26 [0,98; 1,62] 0,0762
≥65	376	190 (50,5)	186 (49,5)	5,6	1,0	369	192 (52,0)	177 (48,0)	5,6	1,0	0,97 [0,79; 1,19] 0,7765
<b>MID 3</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS</b>											
Gesamt-population	597	316 (52,9)	281 (47,1)	16,7	3,7	602	360 (59,8)	242 (40,2)	8,3	2,8	0,72 [0,62; 0,84] <0,0001

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen											Interaktions-p-Wert = 0,0246
≤10	211	116 (55,0)	95 (45,0)	16,7	4,6	221	118 (53,4)	103 (46,6)	12,5	2,9	0,86 [0,67; 1,12] 0,2625
>10	386	200 (51,8)	186 (48,2)	17,8	3,6	381	242 (63,5)	139 (36,5)	6,5	1,9	0,65 [0,54; 0,78] <0,0001
Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert											Interaktions-p-Wert = 0,0213
Ja	294	142 (48,3)	152 (51,7)	22,0	4,6	284	171 (60,2)	113 (39,8)	7,4	1,9	0,61 [0,49; 0,77] <0,0001
Nein	297	168 (56,6)	129 (43,4)	14,7	3,7	311	185 (59,5)	126 (40,5)	9,3	2,8	0,82 [0,66; 1,01] 0,0592
Unbekannt	6	6 (100,0)	0 (0,0)	1,9	0,9	7	4 (57,1)	3 (42,9)	8,8	2,7	2,79 [0,66; 11,82] 0,1633

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<p>AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; PRS = Pain related subscale</p> <p>(1) entspricht dem 25. Perzentil</p> <p>(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).</p>											

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf, die jedoch jeweils nicht statistisch signifikant sind.

- Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS, (MID = 2): Alter

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen grundsätzlich gleichgerichtete Effektschätzer auf.

- Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS, (MID = 2): Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert („Ja“ analog zur Gesamtpopulation deutlich signifikant, „nein“ nur knapp nicht signifikant)
- Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS, (MID = 3): Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert („Ja“ analog zur Gesamtpopulation deutlich signifikant, „nein“ nur knapp nicht signifikant)

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS, (MID = 3): Baseline-Anzahl Knochenmetastasen („> 10“ analog zur Gesamtpopulation signifikant)

Die beobachtete qualitative Interaktion ist nur bei einer von zwei MIDs und lediglich bei einem anderen Endpunkt (erstmaliger Opiatgebrauch) sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.



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

Tabelle 4-91: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (PWB, FWB, PCS; LATITUDE)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT P – TOI (Subskalen PWB, FWB und PCS)						
	Zeit bis zur Verschlechterung			Zeit bis zur Verbesserung		
Subgruppen	MID 5	MID 6	MID 9	MID 5	MID 6	MID 9
Alter (<65 versus ≥65)	0,6458	0,5096	0,7775	0,7792	0,7802	0,8092
Alter (<75 versus ≥75)	<b>0,0225</b>	0,0114	<b>0,0067</b>	0,3460	0,2368	0,1206
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	0,6001	0,6158	0,9343	0,8917	0,8739	0,4791
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,1759	0,1703	0,4259	0,1292	0,2515	0,6476
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	0,2006	0,0682	0,0576	0,7315	0,7378	0,5071
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,7246	0,8275	0,5556	0,1258	0,0966	0,0221
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline- Wert (Ja/ Nein)	0,4267	0,2754	0,3809	0,6485	0,5666	0,7983
Patienten, deren LDH- (Laktat- Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,2300	0,2984	0,3427	0,1130	0,0717	0,2621

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

Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,1729	0,1965	0,6868	0,7785	0,6557	0,6743
TOI = Trial Outcome Index; PWB = physisches Wohlbefinden; FWB = funktionales Wohlbefinden; PCS = Prostatakarzinom-spezifische Subskala (1) Auf Basis eines logistischen Modells						

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

Tabelle 4-92: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI (LATITUDE).

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 5</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI</b>											
Gesamt-population	597	382 (64,0)	215 (36,0)	6,5	1,8	602	420 (69,8)	182 (30,2)	4,6	1,6	0,81 [0,71; 0,93] 0,0032
Alter	Interaktions-p-Wert = 0,0225										
<75	474	293 (61,8)	181 (38,2)	8,3	1,9	482	341 (70,7)	141 (29,3)	4,6	1,7	0,73 [0,62; 0,85] <0,0001
≥75	123	89 (72,4)	34 (27,6)	2,8	1,0	120	79 (65,8)	41 (34,2)	4,6	1,0	1,19 [0,88; 1,62] 0,2587

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 9</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI</b>											
Gesamt-population	597	313 (52,4)	284 (47,6)	18,4	3,7	602	363 (60,3)	239 (39,7)	9,2	2,8	0,73 [0,63; 0,85] <0,0001
Alter	Interaktions-p-Wert = 0,0067										
<75	474	232 (48,9)	242 (51,1)	22,2	4,6	482	293 (60,8)	189 (39,2)	8,4	2,8	0,64 [0,54; 0,77] <0,0001
≥75	123	81 (65,9)	42 (34,1)	8,3	1,9	120	70 (58,3)	50 (41,7)	10,2	2,8	1,17 [0,85; 1,61] 0,3409
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; TOI = Trial Outcome Index; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (1) entspricht dem 25. Perzentil (2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszerale Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).											

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI, (MID = 5); Alter <75 (analog zur Gesamtpopulation signifikant)
- Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI, (MID = 9); Alter <75 (analog zur Gesamtpopulation signifikant)

Die beobachteten qualitativen Interaktionen sind bei zwei der drei analysierten MIDs und lediglich bei einem anderen relevanten Endpunkt (FACT-P total) sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-93: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (FACT-P total; LATITUDE)

Subgruppen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P - total			
	Zeit bis zur Verschlechterung		Zeit bis zur Verbesserung	
	MID 6	MID 10	MID 6	MID 10
Alter (<65 versus ≥65)	0,9236	0,7490	0,7168	0,8158
Alter (<75 versus ≥75)	0,3423	<b>0,0273</b>	0,5113	0,4122
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	0,6102	0,6425	0,9344	0,9425
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,6331	0,5329	0,1887	0,1286
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	0,5776	0,1827	0,6665	0,4095
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,3676	0,9542	0,3128	<b>0,0257</b>
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline- Wert (Ja/ Nein)	0,7058	0,4336	0,7132	0,7442

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

Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,8365	0,7432	0,7967	0,5386
Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,3059	0,4367	0,4156	0,9613
FACT-P = FACT Gesamtscore (MID = 6 und 10)				
(1) Auf Basis eines logistischen Modells				

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

Tabelle 4-94: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total (LATITUDE).

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 10</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total</b>											
Gesamt-population	597	347 (58,1)	250 (41,9)	12,9	2,7	602	369 (61,3)	233 (61,3)	8,3	2,7	0,85 [0,74; 0,99] 0,0347
Alter	Interaktions-p-Wert = 0,0273										
<75	474	264 (55,7)	210 (44,3)	14,8	2,8	482	299 (62,0)	183 (38,0)	8,3	2,8	0,76 [0,65; 0,90] 0,0015
≥75	123	83 (67,5)	40 (32,5)	6,5	1,9	120	70 (58,3)	50 (41,7)	10,2	1,9	1,30 [0,94; 1,80] 0,1131
<b>Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total</b>											
Gesamt-population	597	365 (61,1)	232 (38,9)	4,6	1,0	602	329 (54,7)	273 (45,3)	5,5	1,0	1,10 [0,95; 1,27] 0,2222



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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung											Interaktions-p-Wert = 0,0257
Ja	114	80 (70,2)	34 (29,8)	1,9	1,0	114	58 (50,9)	56 (49,1)	6,7	1,0	1,47 [1,05; 2,06] 0,0264
Nein	483	285 (59,0)	198 (41,0)	4,7	1,0	488	271 (55,5)	217 (44,5)	4,6	1,0	1,02 [0,87; 1,21] 0,800
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht (1) entspricht dem 25. Perzentil (2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).											

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total, (MID = 10): Alter („<75“ analog zur Gesamtpopulation signifikant)
- Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total, (MID = 10): Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung („Nein“ analog zur Gesamtpopulation nicht signifikant)

Die beobachteten qualitativen Interaktionen sind jeweils nur bei einer der zwei MIDs und lediglich bei einem anderen relevanten Endpunkt (FACT-P-TOI) sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

Tabelle 4-95: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P (FACT-G; LATITUDE)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-G						
Subgruppen	Zeit bis zur Verschlechterung			Zeit bis zur Verbesserung		
Item	MID 5	MID 7	MID 9	MID 5	MID 7	MID 9
Alter (<65 versus ≥65)	0,8883	0,5645	0,8612	0,8101	0,4738	0,6729
Alter (<75 versus ≥75)	0,2540	0,3604	0,1608	0,4199	0,4700	0,1254
ECOG Performance Status (0/1 versus 2)	0,9327	0,4399	0,3063	0,7494	0,8415	0,7465
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,5005	0,3796	0,7117	0,0790	0,5220	0,7124
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	0,3508	0,5249	0,1783	0,8288	0,6764	0,3215
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	0,9351	0,8779	0,6798	0,1815	0,1234	0,1710
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,4707	0,6644	0,5736	0,5968	0,3835	0,4088
Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,5774	0,6205	0,8030	0,8277	0,7564	0,4707

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

Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	<b>0,0482</b>	0,1847	0,4526	0,1891	0,3023	0,3539
FACT-G = FACT Gesamtscore (MID = 5, 7 und 9) (1) Auf Basis eines logistischen Modells						

Tabelle 4-96: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G (LATITUDE).

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
<b>MID 5</b>											
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G</b>											
Gesamt-population	597	398 (66,7)	199 (33,3)	4,6	1,0	602	430 (71,4)	172 (28,6)	4,6	1,2	0,90 [0,79; 1,03] 0,1331
Region	Interaktions-p-Wert = 0,0482										
Ost-EU	214	144 (67,3)	70 (32,7)	3,7	1,0	217	158 (72,8)	59 (27,2)	3,7	1,0	0,92 [0,73; 1,15] 0,4449

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

	AA-P-ADT					Placebo-ADT					AA-P-ADT vs. Placebo-ADT
Subgruppen	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>(2)</sup>
West-EU	155	87 (56,1)	68 (43,9)	5,5	1,0	162	116 (71,6)	46 (28,4)	4,4	1,0	0,68 [0,52; 0,91] 0,0088
Asia-Pazifik	124	100 (80,6)	24 (19,4)	3,7	1,0	121	90 (74,4)	31 (25,6)	5,6	1,9	1,21 [0,91; 1,61] 0,1880
übrige Welt	104	67 (64,4)	37 (35,6)	7,4	1,8	102	66 (64,7)	36 (35,3)	6,4	1,8	0,91 [0,65; 1,28] 0,5968

AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gesamt; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) entspricht dem 25. Perzentil

(2) LATITUDE: Cox-Modell stratifiziert nach viszeralen Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0/1 versus 2).

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G, (MID = 5): Region (lediglich West-EU signifikant, alle anderen Regionen analog zur Gesamtpopulation nicht signifikant)

Die beobachtete qualitative Interaktion ist nur bei einer der drei MIDs sichtbar. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

**4.3.1.3.2.1 Verträglichkeit**

Tabelle 4-97: Übersicht der Interaktions-p-Werte<sup>(1)</sup> der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt Verträglichkeit

Subgruppen	Verträglichkeit				
	Jegliches UE	UE CTC-Grad 3+4	SUE	UE, die zum Therapieabbruch führen	UE, die zum Tod führen
Alter (<65 versus ≥65)	0,4317	0,2781	0,7836	0,3985	0,1745
Alter (<75 versus ≥75)	<b>0,0041</b>	0,4770	0,1315	0,2503	0,2549
ECOG Performance Status (0/ 1 versus 2)	0,5293	0,6632	0,7867	0,4709	0,9813
Gleason-Score (<8 versus ≥8)	0,0725	0,2517	0,0738	0,3238	0,9867
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus >10)	0,2945	0,5314	0,3717	0,2396	0,3213
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)	<b>0,0108</b>	0,6432	0,5757	0,6882	0,2714
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,2256	0,7245	0,2590	0,6915	<b>0,0385</b>
Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)	0,9451	0,5860	0,7402	0,4403	0,3031
Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)	0,0717	0,1598	0,2594	0,3390	<b>0,0189</b>
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; CTC = Common Terminology Criteria; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PSA = Prostata spezifisches Antigen; SUE = scherviegender unerwünschter Ereignis; UE = unerwünschter Ereignis;					
(1) Auf Basis eines Cox Modells					

Tabelle 4-98: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Verträglichkeit

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
<b>Verträglichkeit</b>									
<b>Jegliche UE</b>									
Gesamtpopulation									
AA-P-ADT	597	558 (93,5)	39 (6,5)	1,1	0,460 [0,36; 0,49]	1,156 [0,741; 1,803] 0,5230	1,010 [0,979; 1,042] 0,5721	0,0094 [-0,0195; 0,0383] 0,5225	1,071 [0,951; 1,207] 0,2562
Placebo-ADT	602	557 (92,5)	45 (7,5)	1,4	0,493 [0,39; 0,53]				
Alter						Interaktions-p-Wert = 0,0041			
<75									
AA-P-ADT	474	439 (92,6)	35 (7,4)	1,3	0,493 [0,43; 0,49]	0,982 [0,604; 1,598] 0,9420	0,999 [0,964; 1,035] 1,0000	-0,0012 [-0,0343; 0,0318] 0,9420	0,988 [0,864; 1,129] 0,8588
Placebo-ADT	482	447 (92,7)	35 (7,3)	1,4	0,493 [0,39; 0,53]				



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

						<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>			
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Zensierte Patienten n (%)</b>	<b>Mediane Zeit in Monaten</b>	<b>Monate bis zur 75% Rate<sup>(1)</sup></b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI] p-Wert</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>
Alter ≥ 75									
AA-P-ADT	123	119 (96,7)	4 (3,3)	0,9	0,263 [0,07; 0,46]	2,704 [0,824; 8,873] 0,1008	1,055 [0,991; 1,124] 0,1044	0,0508 [-0,0077; 0,1094] 0,0889	1,492 [1,144; 1,947] 0,0032
Placebo-ADT	120	110 (91,7)	10,0 (8,3)	1,6	0,493 [0,26; 0,72]				
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung						Interaktions-p-Wert = 0,0108			
Ja									
AA-P-ADT	114	109 (95,6)	5 (4,4)	1,0	0,460 [0,26; 0,49]	2,806 [0,966; 8,150] 0,0579	1,079 [1,000; 1,165] 0,0832	0,0702 [0,0008; 0,1396] 0,0475	1,431 [1,082; 1,892] 0,0119
Placebo-ADT	114	101 (88,6)	13 (11,4)	1,4	0,394 [0,23; 0,62]				
Nein									

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

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
AA-P-ADT	483	449 (93,0)	34 (7,0)	1,3	0,460 [0,36; 0,49]	0,927 [0,562; 1,528] 0,7655	0,995 [0,962; 1,029] 0,7996	-0,0048 [-0,0365; 0,0268] 0,7655	0,997 [0,873; 1,138] 0,9595
Placebo-ADT	488	456 (93,4)	32 (6,6)	1,4	0,493 [0,39; 0,56]				
<b>UE, die zum Tod führen</b>									
Gesamtpopulation									
AA-P-ADT	597	28 (4,7)	569 (95,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	1,185 [0,679; 2,069] 0,5503	1,176 [0,690; 2,005] 0,5733	0,0070 [-0,0160; 0,0301] 0,5500	0,925 [0,533; 1,604] 0,7803
Placebo-ADT	602	24 (4,0)	578 (96,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]				
Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert						Interaktions-p-Wert = 0,0385			
Ja									
AA-P-ADT	304	18 (5,9)	286 (94,1)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	2,242 [0,959; 5,240] 0,0623	2,169 [0,958; 4,910] 0,0705	0,0319 [-0,0005;	1,766 [0,765; 4,078] 0,1830

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

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
Nein									
Placebo-ADT	293	8 (2,7)	285 (97,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]			0,0643] 0,0539	
AA-P-ADT	293	10 (3,4)	283 (96,6)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	0,643 [0,287; 1,440]	0,655 [0,302; 1,420]	-0,0180 [-0,0504; 0,0144]	0,486 [0,218; 1,084]
Placebo-ADT	307	16 (5,2)	291 (94,8)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]				
Region						Interaktions-p-Wert = 0,0189			
Ost-EU									
AA-P-ADT	214	5 (2,3)	209 (97,7)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	0,375 [0,131; 1,072]	0,390 [0,141; 1,075]	-0,0365 [-0,0740; 0,0010]	0,308 [0,108; 0,873]
Placebo-ADT	217	13 (6,0)	204 (94,0)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]				
West-EU									

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

						AA-P-ADT vs. Placebo-ADT			
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Zensierte Patienten n (%)	Mediane Zeit in Monaten	Monate bis zur 75% Rate <sup>(1)</sup>	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI]; p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert	HR [95%-KI]; p-Wert
AA-P-ADT	155	8 (5,2)	147 (94,8)	N.A.	N.A. [35,22; N.A.]	4,354 [0,910; 20,835] 0,0655	4,181 [0,902; 19,380] 0,0565	0,0393 [0,0005; 0,0780] 0,0471	2,839 [0,594; 13,572] 0,1912
Placebo-ADT	162	2 (1,2)	160 (98,8)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]				
Asien-Pazifik									
AA-P-ADT	124	7 (5,6)	117 (94,4)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	7,179 [0,870; 59,253] 0,0672	6,831 [0,853; 54,690] 0,0660	0,0482 [0,0045; 0,0919] 0,0307	5,769 [0,707; 47,110] 0,1019
Placebo-ADT	121	1 (0,8)	120 (99,2)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]				
übrige Welt									
AA-P-ADT	104	8 (7,7)	96 (92,3)	N.A.	N.A. [N.A.; N.A.]	0,979 [0,353; 2,716] 0,9677	0,981 [0,383; 2,514] 1,000	-0,0015 [-0,0746; 0,0716] 0,9677	0,877 [0,329; 2,343] 0,7939
Placebo-ADT	102	8 (7,8)	94 (92,2)	N.A.	N.A. [30,16; N.A.]				

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

						<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>			
	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Zensierte Patienten n (%)</b>	<b>Mediane Zeit in Monaten</b>	<b>Monate bis zur 75% Rate<sup>(1)</sup></b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI]; p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI] p-Wert</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; CTC = Common Terminology Criteria; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PSA = Prostata spezifisches Antigen; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis									

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- Jegliches UE: Alter („<75“ analog zur Gesamtpopulation nicht signifikant)
- Jegliches UE: viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung („nein“ analog zur Gesamtpopulation nicht signifikant)

Aus dem Endpunkt jegliche UE werden keine Aussagen zum Zusatznutzen abgeleitet, da in dieser Kategorie auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind. Die beobachteten qualitativen Interaktionen der jeglichen UE werden aufgrund der eingeschränkten Patientenrelevanz des Endpunktes nicht weitergehend diskutiert.

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf, die jedoch jeweils nicht statistisch signifikant sind.

- UE, die zum Tod führen: Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert

Für folgende Subgruppenanalysen mit Beleg auf Interaktion weisen die Subgruppen entgegengesetzte Effektschätzer auf. Die Ergebnisse werden im Vergleich zur Gesamtpopulation diskutiert.

- UE, die zum Tod führen: Region (bis auf „Ost-EU“ analog zur Gesamtpopulation nicht signifikant)

#### 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.*

Nachfolgend werden für jeden Endpunkt die Einzelergebnisse aus den Studien LATITUDE und, sofern verfügbar, STAMPEDE dargestellt. Wenn eine Meta-Analyse der beiden Studien zum jeweiligen Endpunkt vorliegt, werden auch diese Ergebnisse berichtet.

In der randomisierten, kontrollierten Studie LATITUDE wurde in parallelen Gruppen die Wirksamkeit und Sicherheit von AA-P in Kombination mit einer ADT im Vergleich zu Placebo in Kombination mit einer ADT untersucht.

In der randomisierten, kontrollierten Studie STAMPEDE wurde in parallelen Gruppen die Wirksamkeit und Sicherheit mehrerer Interventionen in Kombination mit einer ADT gegen den Behandlungsstandard einer alleinigen ADT überprüft. Die für dieses Nutzendossier relevanten Ergebnisse entstammen dem Arm G, in welchem AA-P in Kombination mit einer ADT (AA-P-ADT) untersucht wurde, sowie dem Kontrallarm A, in dem Patienten eine alleinige ADT erhalten haben. Da die Studie STAMPEDE sowohl metastasierte als auch nicht metastasierte Patienten einschloss, wurden für die Herleitung des Zusatznutzens lediglich die relevante Subgruppe der fernmetastasierten Patienten herangezogen.

In der Zusammenschau zeigen sich die im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse.

#### ***Verlängerung des Gesamtüberlebens (Mortalität)***

##### LATITUDE:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in der Studie LATITUDE zeigt sich ein zum 5%-Signifikanzniveau signifikanter Unterschied zugunsten von AA-P: HR 0,62 [0,51; 0,76];  $p < 0,0001$ . Die mediane Überlebenszeit in der Studie LATITUDE wurde im AA-P-ADT Arm noch nicht erreicht. Im Placebo-ADT Arm hingegen wurde eine mediane Überlebenszeit von 33,7 Monaten (95%-KI: 33,5; N.A.) erreicht. Das 25. Perzentil beträgt im AA-P-ADT Arm 26,12 Monate (95%-KI: 22,74; 30,13) und ist damit um 6,4 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (19,75 (17,91; 21,82)). Damit weist AA-P-ADT einen Überlebensvorteil auf, welcher auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird. Die daraus abgeleiteten Überlebensraten nach 12, 24 und 36 Monaten zeigen einen immer stärker werdenden Vorteil von AA-P (93%, 77% und 66% mit AA-P-ADT gegenüber 89%, 69% und 49% mit Placebo-

ADT). Die Ergebnisse der a priori definierten Sensitivitätsanalysen unterstützen zusätzlich die Robustheit des Überlebensvorteils.

#### STAMPEDE:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in der Studie STAMPEDE zeigt sich ein zum 5%-Signifikanzniveau signifikanter Unterschied zugunsten von AA-P: HR 0,61 [0,49; 0,75];  $p < 0,0001$ . Damit weist AA-P-ADT einen Überlebensvorteil auf, welcher auch in der Kaplan-Meier-Kurve deutlich wird.

#### Meta-Analyse:

Die Meta-Analyse der Studien LATITUDE und STAMPEDE zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt eine äußerst homogene Datenlage ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,91$ ), mit einem statistisch signifikanten Vorteil für AA-P-ADT und einer HR [95%-KI] von 0,62 [0,53; 0,71]. Hierbei handelt es sich um eine klinisch relevante Verbesserung der Prognose für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC, bei der durch die zusätzliche Gabe von AA-P das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz der ADT um 38% gesenkt wird.

Es zeigt sich somit ein konsistenter Vorteil im Gesamtüberleben von AA-P-ADT gegenüber der gewählten zVT ADT.

#### ***Verlängerung des radiographischen progressionsfreien Überlebens (Morbidität)***

#### LATITUDE:

Für den Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben in der Studie LATITUDE zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von AA-P: HR 0,47 [0,40; 0,55],  $p < 0,0001$ . Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit ist in der AA-P-ADT Gruppe mit 33,02 Monaten [95%-KI: [29,57; N.A.]. Im Placebo-ADT Arm hingegen wurde eine mediane Überlebenszeit von 14,78 Monaten (95%-KI: 14,69; 18,27) erreicht. Das 25. Perzentil beträgt im AA-P-ADT Arm 14,56 Monate (95%-KI: 11,47; 15,61) und ist damit um 7,13 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (7,43 Monate [95%-KI: 7,29; 10,58]).

#### STAMPEDE:

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigt sich in der Studie STAMPEDE ein signifikanter Unterschied zugunsten von AA-P-ADT: HR 0,43 [0,36; 0,52],  $p < 0,0001$ . Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit wurde im AA-P-ADT Arm nicht erreicht. Im Kontrollarm (ADT) hingegen wurde eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten erreicht.

Es zeigt sich somit im progressionsfreiem Gesamtüberleben ein Vorteil von AA-P-ADT gegenüber der gewählten zVT ADT.



### Meta-Analyse:

Die Meta-Analyse der Studien LATITUDE und STAMPEDE zum Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben bzw. progressionsfreies Überleben zeigt eine homogene Datenlage ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,49$ ), mit einem statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von AA-P: HR: 0,45 [0,40; 0,51]). Hierbei handelt es sich um eine klinisch relevante Verbesserung der Prognose für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-mHSPC, bei der durch die zusätzliche Gabe von AA-P das Progressionsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz der ADT um 55% gesenkt wird. Es zeigt sich somit ein deutlicher Vorteil im progressionsfreiem Gesamtüberleben von AA-P-ADT gegenüber der gewählten zVT ADT.

### ***Verringerung von skelettbezogenen Ereignissen (Morbidity)***

#### LATITUDE:

Zur Beurteilung der Morbidity wird in der Studie LATITUDE u.a. die Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis herangezogen. Hierbei werden die Einzelereignisse „klinische oder pathologische Frakturen“, „Rückenmarkskompression“, „palliative Bestrahlung am Knochen“ oder „chirurgische Eingriffe am Knochen“ ausgewertet. Im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron: HR 0,70 [0,54; 0,92],  $p=0,0086$ . Das Risiko für ein skelettbezogenes Ereignis wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 30% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt. Der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Das 25. Perzentil ist im AA-P-ADT Arm ebenfalls noch nicht erreicht. Das 25. Perzentil im Placebo-ADT Arm beträgt 33,02 Monate.

In Bezug auf skelettbezogene Ereignisse zeigt sich somit ein Vorteil von AA-P-ADT gegenüber der gewählten zVT ADT.

#### STAMPEDE:

In der Studie STAMPEDE wurden für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen folgende Einzelereignisse ausgewertet: „skelettbezogene Komplikationen“, „pathologische Frakturen“, „Rückenmarkskompression“, die „Notwendigkeit einer palliativen Bestrahlung“ oder eines „chirurgischen Eingriffs am Knochen“. Im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron: HR 0,45 [0,36; 0,58],  $p < 0,0001$ . Das Risiko für ein skelettbezogenes Ereignis wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 55% gegenüber der Behandlung mit ADT gesenkt. Der Median wurde in beiden Gruppen nicht erreicht [30].

In Bezug auf skelettbezogene Ereignisse zeigt sich somit ein Vorteil von AA-P-ADT gegenüber der gewählten zVT ADT.

Meta-Analyse:

Die Meta-Analyse der Studien LATITUDE und STAMPEDE zum Endpunkt skelettbezogene Ereignisse zeigt eine heterogenere Datenlage ( $I^2=83\%$ ;  $p=0,02$ ), mit einem statistisch signifikanten Vorteil für AA-P-ADT: HR 0,55 [0,46; 0,65]). Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse werden für diesen Endpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse der Einzelstudien herangezogen.

***Symptomatische lokale Progression (Morbidity)***LATITUDE:

Zur Beurteilung der Morbidity wird in der Studie LATITUDE u.a. das Auftreten von symptomatischer lokaler Progression herangezogen. Hierbei werden die Einzelereignisse „Harnröhrenobstruktion“ und „Blasenauslassobstruktion“ ausgewertet. Im Hinblick auf den gesamten Endpunkt zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Weder der Median noch das 25. Perzentil wurde in beiden Behandlungsgruppen erreicht.

Im Vergleich zu der gewählten zVT ADT zeigte die Behandlung von AA-P-ADT in Bezug auf die symptomatische lokale Progression einen positiven Trend, welcher statistisch nicht signifikant war. Es finden sich keine Hinweise auf ein häufigeres Auftreten der symptomatischen lokalen Progression unter der Behandlung von AA-P-ADT.

***Verringerung der schweren Schmerzen (Morbidity)***LATITUDE:Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch):

Zur Beurteilung der Morbidity wird in der Studie LATITUDE u.a. die Stärke der schweren Schmerzen herangezogen. Hierzu wird zum einen schwere Schmerzen anhand des Opiatgebrauchs erhoben. Zum anderen wird der Fragebogen BPI-SF zur Erhebung der Schmerzen verwendet.

Im Endpunkt „schwere Schmerzen“ in der Studie LATITUDE zeigen sich sowohl bei der Erhebung des chronischen Opiatgebrauchs als auch bei der Erhebung des erstmaligen Opiatgebrauchs, signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron: HR 0,71 [0,55; 0,90];  $p=0,0051$  bzw. 0,68 [0,52; 0,88];  $p=0,0037$ . Das Risiko für schwere Schmerzen wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 29% bzw. 32% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt. Die Erhebung des gesteigerten Opiatgebrauchs zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In keiner der Auswertungen wurde der Median erreicht. Die 25. Perzentile beträgt bei der Zeit bis zum

chronischen Opiatgebrauch im AA-P-ADT Arm 29,18 Monate [KI: 25,79; N.A.] und ist damit um 10,49 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (18,69 Monate [KI: 15,93; 25,69]). Das 25. Perzentil beträgt bei der Zeit bis zum ersten Opiatgebrauch im AA-P-ADT Arm 30,49 Monate [KI: 26,81; N.A.] und ist damit um 11,11 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (19,38 Monate [KI: 16,39; 26,45]). Das 25. Perzentil beträgt bei der Zeit bis zum gesteigerten Opiatgebrauch im AA-P-ADT Arm 10,84 Monate [KI: 0,49; 16,30] und ist damit um 1,38 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (9,46 Monate [KI: 1,68; 26,25]).

#### Schmerzen gemäß BPI-SF:

Für die Schmerzen gemäß BPI-SF in der Studie LATITUDE zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron in allen beobachteten Items mit allen angewandten MIDs in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“. Das Risiko für eine Verschlimmerung der Schmerzen wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 32% (schlimmster Schmerz), 34% (Schmerzintensität) und 41% (Beeinträchtigung durch Schmerzen) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt. Zudem wurde in diesen Endpunkten der Median von mindestens einer angewandten MID erreicht, bei der jeweils der Median der AA-P-ADT Gruppe eine deutliche Verlängerung gegenüber dem Median der Placebo-ADT Gruppe aufweist: „schlimmster Schmerz“ um 1,8 Monate (MID 1 Punkt), „Schmerzintensität“ um 4,6 Monate (MID 1 Punkt) bzw. 12,9 Monate (MID 2 Punkte) und „Beeinträchtigung durch Schmerzen“ um 7,6 Monate (MID 1 Punkt) bzw. 22 Monate (MID 2 Punkte).

Zusammengefasst ergibt sich in Bezug auf schwere Schmerzen ein Vorteil von AA-P-ADT gegenüber der gewählten zVT ADT.

#### ***Verringerung der Fatigue (Morbidity)***

##### LATITUDE:

Zur Beurteilung der Morbidity wird in der Studie LATITUDE u.a. die Stärke der Fatigue herangezogen. Hierzu wird der BFI Fragebogen herangezogen, der sowohl die Fatigue-Intensität als auch die Beeinträchtigung durch die Fatigue (Fatigue-Interferenz) umfasst.

Für die Fatigue gemäß BFI in LATITUDE zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron sowohl für die stärkste Fatigue (BFI3; HR 0,652 [0,527; 0,805];  $p < 0,0001$ ) als auch für die Fatigue-Interferenz (BFI4a-f; HR 0,594 [0,470; 0,750];  $p < 0,0001$ ) in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“. Das Risiko für eine Verschlimmerung der stärksten Fatigue bzw. der Fatigue-Interferenz wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 34,8% bzw. 40,6% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT reduziert. Der Median wurde in keinem der Items erreicht.

Zusammengefasst ergibt sich in Bezug auf Fatigue ein Vorteil von AA-P-ADT gegenüber der gewählten zVT ADT.

### ***Verbesserung des Gesundheitszustands (Morbidity)***

#### LATITUDE:

Zur Beurteilung der Morbidity wird in der Studie LATITUDE u.a. der Gesundheitszustand herangezogen. Hierzu wird der EQ-5D-5L Fragebogen mit einer visuellen Analogskala (VAS) verwendet.

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (MID 7 Punkte: HR 0,811 [0,703; 0,935], p=0,0038; MID 10 Punkte: HR 0,833 [0,719; 0,965], p=0,0152). Das Risiko für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 18,9% (MID 7 Punkte) bzw. 16,7% (MID 10 Punkte) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT reduziert. Der zugehörige Median im AA-P-ADT Arm 9,2 Monate (MID 7 Punkte) bzw. 12,9 Monate (MID 10 Punkte) und ist damit um 3,6 Monate bzw. 4,6 Monate länger als in der Placebo-ADT Gruppe (5,6 Monate bzw. 8,3 Monate).

Zusammengefasst ergibt sich in Bezug auf den Gesundheitszustand ein Vorteil von AA-P-ADT gegenüber der gewählten zVT ADT.

### ***Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Lebensqualität)***

#### LATITUDE:

Zur Beurteilung der Lebensqualität wird in der Studie LATITUDE der FACT-P Fragebogen herangezogen.

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron im gesamten Fragebogen (FACT-P total), sowie in den einzelnen Skalen<sup>22</sup> „Physisches Wohlbefinden“, „Prostatakarzinom-spezifische Subskala“, „Schmerz-spezifische Subskala“ und „Trial Outcome Index“ jeweils in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“. Das Risiko für eine Verschlechterung der Lebensqualität wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 15% (FACT-P total), 25% (PWB), 19% (PCS), 22% (PRS) und 22% (TOI) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt. Mit Ausnahme der Subskala PWB („Zeit bis zur Verbesserung“) wurde der Median in allen Skalen bzw. Subskalen in beiden Behandlungsarmen erreicht. Hierbei ist der Median in der AA-P-ADT Gruppe in Bezug auf „Zeit bis zur Verschlechterung“ (mit Ausnahme der Subskala SFWB) durchweg länger als der Median der Placebo-ADT Gruppe.

---

22

Zusammengefasst ergibt sich in Bezug auf die Lebensqualität ein Vorteil von AA-P-ADT gegenüber der gewählten zVT ADT.

### STAMPEDE:

Zur Beurteilung der Lebensqualität werden in der Studie STAMPEDE die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 und der EQ-5D3L herangezogen. Derzeit liegen keine Informationen zu den Ergebnissen dieser Fragebogenerhebungen vor.

## **Verträglichkeit**

### LATITUDE:

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit in der Studie LATITUDE dargestellt. Dabei werden sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von AA-P-ADT festgestellt, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

1. Bei jeglichen unerwünschten Ereignissen werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (93,5% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 92% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 1,071 [0,951; 1,207], p=0,2562).
2. Bei den unerwünschten Ereignisse CTC-Grad 3-4 werden in der Studie LATITUDE unter AA-P-ADT (62,6%) mehr Ereignisse berichtet als unter Placebo-ADT (47,7%). Bei der Betrachtung der Gesamtrate der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3-4 auf wird mit einem HR von 1,264 [1,083; 1,476] p=0,0029 ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von AA-P-ADT festgestellt. Die mediane Zeit liegt in der AA-P-ADT Gruppe bei 13,9 Monaten, in der Placebo-ADT Gruppe bei 20,2 Monaten. Lediglich bei den CTC-Grad 3 Ereignissen zeigt sich ein Unterschied in den Ereignisraten. Die CTC-Grad 4 Ereignisse sind vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (AA-P-ADT: 5,4%; Placebo-ADT: 3,7%).

Bei näherer Betrachtung der PT-Ebene der UE Grad 3-4 fällt auf, dass sowohl statistisch signifikante Vorteile (Anämie, Gelenkschmerzen) als auch Nachteile (Hypokaliämie, ALT, AST, Hypertonie) für AA-P-ADT vorliegen. Alle statistisch signifikanten Unterschiede sind getrieben durch CTC-Grad 3 Ereignisse. Die CTC-Grad 4 Ereignisse unterscheiden sich für keine der aufgeführten PT. Auch sind keine Unterschiede bei SUE, Hospitalisierungen oder Therapieabbrüchen zu verzeichnen.

Ein großer Teil der Grad 3-4 Ereignisse ist auf Hypertonien zurückzuführen, welche ihren Ursprung in der Wirkungsweise von Abirateron haben können. Ein Patient (0,2%)

in der Placebo-ADT Gruppe und drei Patienten (0,5%) in der AA-P-ADT Gruppe haben die Behandlung aufgrund von Hypertonie abgebrochen.

3. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (27,6% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 24,3% in der Placebo-ADT Gruppe). Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,854 [0,682; 1,069],  $p=0,1685$ ).
4. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, werden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (12,2% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 10,1% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,907 [0,644; 1,279]  $p=0,5790$ ).
5. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, werden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (4,7% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 4% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,925 [0,533; 1,604]  $p=0,7803$ ).
6. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo führen, werden in der Studie LATITUDE unter AA-P-ADT (31,3%) mehr Ereignisse berichtet als unter Placebo-ADT (16,9%). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 1,627 [1,277; 2,074]  $p<0,0001$ ). Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Dosisreduzierung von AA-P oder Placebo führen, werden unter AA-P-ADT (4,7%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter Placebo-ADT (1,7%). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 2,565 [1,244; 5,289],  $p=0,0108$ ). Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Dosisunterbrechung von AA-P oder Placebo führen, werden unter AA-P-ADT (29,6%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter Placebo-ADT (16,4%). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 1,568 [1,225; 2,008],  $p=0,0004$ ). Insgesamt sind die Unterschiede der Ereignisse, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung führen, zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie LATITUDE sehr gering (<5%). Auszunehmen ist hier nur das UE der Hypokaliämie (Differenz 7,5% Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo; 7,2% Dosisunterbrechung von AA-P oder Placebo) was auf den Wirkungsmechanismus von Abirateron zurückzuführen ist. Hypertonie, Hypokaliämie und erhöhte ALT bzw. AST Werte sind die häufigsten Ursachen, die zu einer Dosisreduzierung oder -unterbrechung führte.

7. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo führen, werden unter AA-P-ADT (27,8%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter Placebo-ADT (15,1%). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich (HR 1,581 [1,223; 2,045],  $p=0,0005$ ). Insgesamt sind hier die Unterschiede auf PT-Ebene zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie LATITUDE sehr gering (<5%). Auszunehmen ist hier nur das UE der Hypokaliämie (Differenz 6,2%), was auf den Wirkungsmechanismus von Abirateron zurückzuführen ist. Wie bei der Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo sind auch hier Hypertonie, Hypokaliämie und erhöhte ALT bzw. AST Werte die häufigsten Ursachen.
8. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Hospitalisierung führen, werden vergleichbare Häufigkeiten von Ereignissen berichtet (26,0% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 23,4% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,832 [0,661; 1,047],  $p=0,1170$ ).

In Zusatzanalysen werden 1) unerwünschte Ereignissen von speziellem Interesse und 2) unerwünschte Ereignissen klinischem Interesse dargestellt:

- 1) Bei den unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse werden in fast allen beobachteten Ereignissen vergleichbare Häufigkeiten berichtet. Eine Ausnahme bilden (im Vergleich zu Placebo-ADT) unter AA-P-ADT häufiger auftretende Hypertonien und Hypokaliämien (Ereignisse aufgrund von Mineralcorticoidüberschuss), welche auf den Wirkmechanismus von Abirateron zurückzuführen sind.
- 2) Bei den unerwünschten Ereignissen von klinischem Interesse werden in fast allen beobachteten Ereignissen vergleichbare Häufigkeiten berichtet. Ausnahmen bilden (im Vergleich zu Placebo-ADT) unter AA-P-ADT häufiger auftretende sexuelle Dysfunktion und seltener auftretende Anämien.

#### STAMPEDE:

Für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten liegen lediglich Ereignisraten zu einzelnen unerwünschten Ereignissen bzw. Kategorien vor:

- 1) Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Herzstörung führen, werden unter AA-P-ADT (5,2%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (1,8%).
- 2) Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Gefäßstörung führen, werden unter AA-P-ADT (4,4%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (1,4%).

- 3) Bei den unerwünschten Ereignissen, die zu gastrointestinalen Störungen führen, werden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (4,8% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 3,8% in der ADT Gruppe).
- 4) Bei den unerwünschten Ereignissen, die zu einer allgemeinen Funktionseinschränkung führen, werden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (3,4% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 2,8% in der ADT Gruppe).
- 5) Bei den unerwünschten Ereignissen, die zu einer Leberfunktionsstörung führen, werden unter AA-P-ADT (7,7%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (1,4%).
- 6) Bei den unerwünschten Ereignissen, die zu muskuloskelettalen Erkrankungen führen, werden unter AA-P-ADT (9,5%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (7,0%).
- 7) Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Atemwegserkrankung führen, werden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (3,2% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 2,0% in der ADT Gruppe).
- 8) Bei den unerwünschten Ereignissen, die zu den jeglichen unerwünschten Ereignissen Grad 5 führen, werden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (1,4% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 0,4% in der ADT Gruppe).

Da für die relevanten Subgruppe der fernmetastasierten Patienten derzeit begrenzte Informationen zu unerwünschten Ereignissen vorliegen, werden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie STAMPEDE ergänzend dargestellt.

- 1) Bei den unerwünschten Ereignissen CTC-Grad 3-5 werden unter AA-P-ADT (47%) mehr Ereignisse berichtet als unter ADT (33%).
- 2) Bei den unerwünschten Ereignissen zu endokrinen Erkrankungen werden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (14% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 14% in der ADT Gruppe).
- 3) Bei den unerwünschten Ereignissen zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen werden unter AA-P-ADT (10%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (4%).
- 4) Bei den unerwünschten Ereignissen zu Erkrankungen des Bewegungsapparats werden unter AA-P-ADT (7%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (5%).
- 5) Bei den unerwünschten Ereignissen zu gastrointestinalen Störungen werden in beiden Behandlungsgruppen vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (5% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 4% in der ADT Gruppe).



- 6) Bei den unerwünschten Ereignissen zu Lebererkrankungen werden unter AA-P-ADT (7%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (1%).
- 7) Bei den unerwünschten Ereignissen zu Allgemeine Erkrankungen werden unter AA-P-ADT (5%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (3%).
- 8) Bei den unerwünschten Ereignissen zu Erkrankungen der Atemwege werden unter AA-P-ADT (5%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (2%).
- 9) Bei den unerwünschten Ereignissen zu Laborwertveränderungen werden unter AA-P-ADT (4%) mehr unerwünschte Ereignisse berichtet als unter ADT (2%).

## Subgruppenanalysen

### LATITUDE:

Die Darstellung und Interpretation von Effekten, die in den Subgruppen beobachtet werden, erfolgt unter vorangestellter Berücksichtigung der Interaktionstests. Sofern in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ( $p \leq 0,05$ ), werden die Ergebnisse auf Endpunktebene diesbezüglich präzisiert aufgeführt, verglichen und bewertet.

Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse ist zu beachten, dass die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht konfirmatorisch interpretiert werden können, da nicht für multiples Testen adjustiert wurde und somit eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch positive Ergebnisse) vorliegt.

Insgesamt zeigen die Subgruppenanalysen Ergebnisse, welche zu denen der Gesamtpopulation konsistent sind. Aus den wenigen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Abirateron im Vergleich zur zVT profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den medizinischen Zusatznutzen herangezogen.

### STAMPEDE

Für die Studie STAMPEDE liegen nur begrenzte Informationen zu Subgruppenanalysen vor. Lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben werden in der Publikation von Rydzewska et al. Subgruppenanalysen berichtet. Dabei zeigen sich signifikante Interaktionen für die Subgruppen zum Alter. Es fehlen jedoch genauere Angaben zu den Effekten in den einzelnen Alterskategorien. Aus der Publikation von Rydzewska et al. [42] wird lediglich deutlich, dass es sich um gleichgerichtete Effekte handelt. Da keine weiteren Informationen zu den Subgruppenanalysen in der Studie STAMPEDE vorhanden sind und in der LATITUDE Studie keine Interaktionen bezüglich des Alters vorliegen, wird keine Effektmodifikation auf Basis dieser Interaktion angenommen.

## 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*

Nicht zutreffend.

#### 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 4.3.1.1.4 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1.4 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 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 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*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.*

Nicht zutreffend.

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 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.*

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

Nicht zutreffend.

##### 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 4.3.1.1.4 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1.4 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 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten	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.

Nicht zutreffend.

#### 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 4-105: 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 4-106: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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.*

Nicht zutreffend.

*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.*

Nicht zutreffend.

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.*

Nicht zutreffend.



### 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 4.3.2.2 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 4.3.2.2 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

Nicht zutreffend.

#### 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 4.3.1.1.4 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1.4 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

#### 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 4-107: 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.*

Nicht zutreffend.

*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.*

Nicht zutreffend.

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.*

Nicht zutreffend.

#### **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, 4.3.2.2 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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 4.3.1.3.3 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Für den direkten Vergleich von AA-P-ADT im Vergleich zur zVT ADT konnten zwei RCT identifiziert werden; die Studien LATITUDE und STAMPEDE.

Die Studie LATITUDE ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, parallele Plattformstudie, bei der die Wirksamkeit von AA-P-ADT versus Placebo und ADT bei Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) verglichen wird. Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studie LATITUDE entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA VerFO. Darüber hinaus handelt es sich um eine Phase-III-Zulassungsstudie. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für alle Wirksamkeitsendpunkte wird als niedrig eingestuft. Die Verträglichkeitsendpunkte werden aufgrund einer möglichen informativen Zensierung als hoch verzerrt eingeschätzt. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie LATITUDE jedoch als hoch einzustufen.

Die Studie STAMPEDE ist eine multizentrische, mehrstufige, mehrarmige, randomisierte, kontrollierte open-label Phase II-III Plattformstudie, bei der die Wirksamkeit von AA-P-ADT (Arm G) versus ADT (Arm A) bei Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom Prostatakarzinom verglichen wird. Die Ergebnisse können auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden (Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studie STAMPEDE entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß der G-BA VerFO. Alle herangezogenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant (Abschnitt 4.2.4.2). Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für die Wirksamkeitsendpunkte wird als niedrig eingestuft. Die Verträglichkeitsendpunkte werden aufgrund einer möglichen informativen Zensierung als hoch verzerrt eingeschätzt. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie STAMPEDE als hoch einzustufen.

##### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.1.3.3 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.*

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von AA-P und ADT (AA-P-ADT) bei der Behandlung erwachsener Männer mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-mHSPC erfolgt in Bezug auf die patientenrelevanten Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Herleitung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Studien LATITUDE und STAMPEDE sowie einer Meta-Analyse dieser beiden Studien.

Ausgehend von der in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen hohen Aussagekraft der Nachweise und der vom IQWiG definierten Methodik zur Ableitung der Aussagesicherheit für Endpunkte wird beim Vorliegen von deutlich gleichgerichteten Ergebnissen aus den Studien LATITUDE und STAMPEDE ein Beleg abgeleitet. Für die übrigen Endpunkte wird ein Hinweis abgeleitet.

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT für die betrachteten Endpunkte werden in Tabelle 4-108 und Tabelle 4-109 dargestellt. Sofern verfügbar werden dabei die Ergebnisse der Meta-Analyse berichtet.

Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt <sup>(1)</sup>	AA-P-ADT vs. (Placebo-)ADT Effektschätzer <sup>(2)</sup> [95%-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage		Ableitung des Ausmaßes <sup>(3)</sup>
<b>Mortalität - Verlängerung des Gesamtüberlebens</b>			
Zeit bis zum Tod	0,62 [0,53; 0,71] (META-ANALYSE) Wahrscheinlichkeit: Beleg		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
<b>Morbidität – Verlängerung des (radiographisch) progressionsfreien Überlebens</b>			
Zeit bis zur radiographischen Progression	0,45 [0,40; 0,51] (META-ANALYSE) Wahrscheinlichkeit: Beleg		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
<b>Morbidität – Verringerung von skelettbezogenen Ereignissen</b>			
Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis	0,70 [0,54; 0,92] (LATITUDE) Wahrscheinlichkeit: Beleg		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zum skelettbezogenen Ereignis	0,45 [0,36; 0,58] (STAMPEDE) Wahrscheinlichkeit: Beleg		Zusatznutzen: Ausmaß erheblich
<b>Morbidität – Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)</b>			
Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch	0,71 [0,55; 0,90], p=0,0051 Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Zusatznutzen: Ausmaß gering
Zeit bis zum erstmaligen Opiatgebrauch	0,68 [0,52; 0,88], p=0,0037 Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<b>Morbidität – Schmerzen gemäß BPI-SF</b>			
Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)	MID (Punkte)		
	1	0,689 [0,582; 0,815], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	2	0,631 [0,517; 0,770], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	3	0,568 [0,444; 0,726], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	4	0,487 [0,356; 0,667], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)	MID (Punkte)		
	1	0,731 [0,634; 0,842], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	2	0,684 [0,581; 0,805], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	3	0,647 [0,530; 0,790], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	4	0,595 [0,461; 0,768], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	

Endpunkt <sup>(1)</sup>	AA-P-ADT vs. (Placebo-)ADT Effektschätzer <sup>(2)</sup> [95%-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage		Ableitung des Ausmaßes <sup>(3)</sup>
Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)	MID (Punkte)		
	1	0,703 [0,604; 0,817], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	2	0,606 [0,510; 0,721], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	3	0,546 [0,445; 0,670], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	4	0,513 [0,403; 0,652], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Morbidität – Fatigue gemäß BFI</b>			
Fatigue-Intensität – Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI3)	0,652 [0,527; 0,805], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Zusatznutzen: Ausmaß gering
Fatigue-Interferenz – Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Interferenz (BFI4a-4f)	0,594 [0,470; 0,750], p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis		Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
<b>Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS)</b>			
Zeit bis zur Verschlechterung	MID (Punkte)		
	7	0,811 [0,703; 0,935], p=0,0038 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	10	0,833 [0,719; 0,965], p=0,0152 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<b>Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</b>			
Physisches Wohlbefinden (PWB) - Zeit bis zur Verschlechterung	MID (Punkte)		
	3	0,750 [0,648; 0,869]; p=0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) - Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,808 [0,701; 0,930]; p=0,0031 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
Schmerz-spezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verschlechterung	2	0,760 [0,659; 0,876]; p=0,0002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
	3	0,723 [0,620; 0,842]; p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	

Endpunkt <sup>(1)</sup>	AA-P-ADT vs. (Placebo-)ADT Effektschätzer <sup>(2)</sup> [95%-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage		Ableitung des Ausmaßes <sup>(3)</sup>
Trial Outcome Index (TOI) - Zeit bis zur Verschlechterung	5	0,811 [0,705; 0,932]; p=0,0032 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	6	0,794 [0,688; 0,915]; p=0,0014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
	9	0,734 [0,630; 0,854]; p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung	6	0,844 [0,735; 0,970]; p=0,0170 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß gering
	10	0,853 [0,736; 0,989]; p=0,0347 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
<p>(1) Dargestellt werden nur patientenrelevante Endpunkte mit statistisch signifikanten Ergebnissen</p> <p>(2) Hazard Ratio; wenn nicht näher spezifiziert, basieren die Ergebnisse auf der Studie LATITUDE</p> <p>(3) Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Schwellenwerte nach IQWiG Methodenpapier [2].</p>			

Tabelle 4-109: Ergebnisse Verträglichkeit (Studie LATITUDE)

Endpunkt	AA-P-ADT vs. Placebo-ADT Effektschätzer <sup>(1)</sup> [95%-KI], p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes <sup>(2)</sup>
Zeit bis zu jeglichem UE	1,07 [0,95; 1,21]; p=0,2562	Ergänzend dargestellt
Zeit bis UE CTC Grad 3-4	1,26 [1,08; 1,48]; p=0,0029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Schaden: Ausmaß gering
Zeit bis zu jeglichen SUE	0,85 [0,68; 1,07]; 0,1685 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Kein Schaden
Zeit bis zu UE, die zu einem Therapieabbruch führen	0,91 [0,64; 1,28]; 0,5790 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Kein Schaden
Zeit bis zu UE, die zum Tod führen	0,93 [0,53; 1,60]; 0,7803 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Kein Schaden
Zeit bis zu UE, die zur Dosisreduzierung oder - unterbrechung von AA-P oder Placebo führen	1,63 [1,28; 2,07]; <0,0001	Ergänzend dargestellt
<p>(1) Hazard Ratio</p> <p>(2) Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Schwellenwerte nach IQWiG Methodenpapier [2].</p>		

## Mortalität

### Verlängerung des Gesamtüberlebens

Für den Endpunkt Gesamtüberleben können die Ergebnisse aus den Studien LATITUDE und STAMPEDE in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Dabei zeigt sich eine äußerst homogene Datenlage ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,91$ ). Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil ( $p < 0,001$ ) für AA-P-ADT mit einem HR [95%-KI] von 0,62 [0,53; 0,71]. Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko durch die zusätzliche Gabe von AA-P-ADT um 38% gegenüber dem alleinigen Einsatz von ADT gesenkt wird.

Für die Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich damit ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer.

## Morbidität

### Verlängerung des radiographischen progressionsfreien Überlebens

Für den Endpunkt radiographisches progressionsfreies Überleben bzw. progressionsfreies Überleben können die Ergebnisse aus den Studien LATITUDE und STAMPEDE in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Dabei zeigt sich eine äußerst homogene Datenlage ( $I^2=0\%$ ;  $p=0,49$ ) sowie ein ein statistisch signifikanter Vorteil für AA-P-ADT: HR 0,45 [0,40; 0,51],  $p < 0,001$ . Dies bedeutet, dass das Progressionsrisiko durch die zusätzliche Gabe von AA-P um 55% gegenüber dem alleinigen Einsatz von ADT gesenkt wird.

Zusammenfassend zeigen sowohl die Einzelstudienresultate als auch die Meta-Analyse eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Damit ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

### Verringerung von skelettbezogenen Ereignissen

Für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse zeigt die Studie LATITUDE einen signifikanten Unterschied zugunsten von AA-P-ADT mit einem HR [95%-KI] von 0,70 [0,54; 0,92]. Dies entspricht einem beträchtlichen Zusatznutzen. Der Median wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht.

Die Studie STAMPEDE führt für diesen Endpunkt ebenfalls zu einem statistisch signifikanten Vorteil von AA-P-ADT mit einem HR [95%-KI] von 0,45 [0,36; 0,58]. Dies entspricht einem erheblichen Zusatznutzen. Der Median wurde auch hier in beiden Gruppen noch nicht erreicht.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse werden aufgrund von Heterogenität nicht zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen.



Zusammenfassend zeigen die Einzelstudienresultate eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung der Dauer bis zu skelettbezogenen Ereignissen durch AA-P-ADT und eine bisher nicht erreichte, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Damit ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

#### Symptomatische lokale Progression

Für den Endpunkt symptomatische lokale Progression zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Vergleich zur zVT ADT, zeigt die Behandlung von AA-P in Kombination mit ADT somit einen positiven Trend, der statistisch nicht signifikant ist. Es finden sich keine Hinweise auf ein häufigeres oder selteneres Auftreten der symptomatischen lokalen Progression unter der Behandlung von AA-P in Kombination mit ADT.

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT, gegenüber der zVT ADT, bezüglich der symptomatischen lokalen Progression in der Kategorie Morbidität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

#### Verringerung der schweren Schmerzen

##### Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch):

Im Endpunkt „schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)“ in der Studie LATITUDE zeigen sich sowohl bei der Erhebung der Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch als auch bei der Erhebung der Zeit bis zum erstmaligen Opiatgebrauch, signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron: HR 0,71 [0,55; 0,90];  $p=0,0051$  bzw. 0,68 [0,52; 0,88];  $p=0,0037$ . Das Risiko für schwere Schmerzen wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 29% bzw. 32% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt.

Aus den durchgeführten Analysen ergibt sich im Hinblick auf den chronischen Opiatgebrauch ein **geringer Zusatznutzen**. Im Hinblick auf den erstmaligen Opiatgebrauch ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Bei der Analyse des gesteigerten Opiatgebrauchs wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

##### Schmerzen gemäß BPI-SF:

Für die Schmerzen gemäß BPI-SF in der Studie LATITUDE zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron in allen beobachteten Items mit allen angewandten MIDs in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (vgl. Tabelle 4-43). Das Risiko für eine Verschlimmerung der Schmerzen wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 32% (schlimmster Schmerz), 34% (Schmerzintensität) und 41% (Beeinträchtigung durch Schmerzen) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt.

Aus den durchgeführten Analysen ergibt sich im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes, auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität, sowie auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes, der Schmerzintensität und der Schmerzbeeinträchtigung wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Zusammenfassend ergibt sich bezüglich der Verringerung schwerer Schmerzen ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von AA-P-ADT, aufgrund einer gegenüber der zVT ADT bisher nicht erreichten Verringerung schwerer Schmerzen und damit eine Abschwächung schwerer Symptome.

#### Verringerung der Fatigue

Für die Fatigue gemäß BFI in der Studie LATITUDE zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron sowohl für die stärkste Fatigue (BFI3; HR 0,65 [0,53; 0,81];  $p < 0,0001$ ) als auch für die Fatigue-Interferenz (BFI4a-f; HR 0,60 [0,47; 0,75];  $p < 0,0001$ ) in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“. Das Risiko für eine Verschlimmerung der stärksten Fatigue bzw. der Fatigue-Interferenz wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um 35% bzw. 40% gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT reduziert. Der Median wurde in keinem der Items erreicht.

Aus den durchgeführten Analysen ergibt sich, im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue, ein **geringer Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Interferenz ergibt sich ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung der stärksten Fatigue und der Fatigue-Interferenz wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Zusammenfassend ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von AA-P-ADT, gegenüber der zVT ADT, bezüglich der Verringerung der Fatigue in der Kategorie Morbidität aufgrund einer bisher nicht erreichten deutlichen Abschwächung schwerer Symptome. Diese Einordnung basiert auf der stärkeren Gewichtung der Fatigue-Interferenz. Bei dieser werden im Vergleich zur Einschätzung des Einzelpunktes „stärkste Fatigue“ mehrere unterschiedliche, lebensbeeinflussende Beeinträchtigungen (bspw. Allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, Belastbarkeit) abgedeckt, welche alle direkt patientenrelevant sind.

#### Verbesserung des Gesundheitszustands

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS) zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Abirateron in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“ (MID 7 Punkte: HR 0,81 [0,70; 0,94],  $p = 0,0038$ ; MID 10 Punkte: HR 0,83 [0,72; 0,97],  $p = 0,0152$ ). Das Risiko für eine Verschlechterung des Gesundheitszustands wird durch die zusätzliche Gabe von

Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 19% (MID 7 Punkte) bzw. 17% (MID 10 Punkte) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT reduziert.

Aus den durchgeführten Analysen ergibt sich im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands ein **geringer Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung des Gesundheitszustands wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von AA-P-ADT, aufgrund einer gegenüber der zVT ADT bisher nicht erreichten, moderaten Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes.

#### Zusammenfassung Morbidität

Zusammenfassend zeigen die Endpunkte, die den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen in der Nutzenkategorie **Morbidität** beschreiben, eine bisher nicht erreichte deutliche Verlängerung der Dauer bis zu skelettbezogenen Ereignissen, eine deutliche Verlängerung der Zeit bis zur Progression, eine Verringerung schwerer Schmerzen und von Fatigue sowie ein Erhalt des Gesundheitszustandes. Insgesamt ergibt sich damit eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerer Symptome sowie einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, und damit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P)

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P zeigt sich, jeweils in Bezug auf die „Zeit bis zur Verschlechterung“, ein signifikanter Unterschied zugunsten von Abirateron im gesamten Fragebogen (FACT-P total), sowie in den einzelnen Subskalen „Physisches Wohlbefinden (PWB)“, „Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)“, „Schmerz-spezifische Subskala (PRS)“ und „Trial Outcome Index (TOI)“. Das Risiko für eine Verschlechterung der Lebensqualität wird durch die zusätzliche Gabe von Abirateron und Prednison zur ADT um durchschnittlich 15% (FACT-P total), 25% (PWB), 19% (PCS), 22% (PRS) und 22% (TOI) gegenüber der Behandlung mit Placebo-ADT gesenkt.

Aus den durchgeführten Analysen ergibt sich, im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung des physischen Wohlbefindens und der Schmerz-spezifischen Subskala, ein **beträchtlicher Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung der Prostatakarzinom-spezifischen Subskala, dem Trial Outcome Index und der Auswertung des gesamten Fragebogens (FACT-P total) ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen**. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung des sozialen Wohlbefindens, des emotionalen Wohlbefindens, des funktionalen Wohlbefindens, sowie des FACT-G wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt. Im Hinblick auf die Zeit bis zur Verbesserung aller Einzelkomponenten wird **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

In der Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Therapie mit AA-P-ADT gegenüber der zVT ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von AA-P-ADT, gegenüber der zVT ADT, bezüglich der Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese zusammenfassende Einordnung der Einzelkomponenten des Fragebogens spiegelt sich in der Ermittlung des Zusatznutzen des gesamten Fragebogens (FACT-P total) wider.

## Verträglichkeit

### LATITUDE

Im Folgenden werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit in der Studie LATITUDE dargestellt. Dabei werden sowohl Unterschiede zugunsten als auch zuungunsten von AA-P-ADT festgestellt, auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

1. Bei jeglichen unerwünschten Ereignissen werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (93,5% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 92% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 1,071 [0,951; 1,207], p=0,2562). In dieser Kategorie

werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Daher werden jegliche unerwünschte Ereignisse nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

2. Bei den unerwünschten Ereignissen CTC-Grad 3-4 werden in der Studie LATITUDE unter AA-P-ADT (62,6%) mehr Ereignisse berichtet als unter Placebo-ADT (47,7%). Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3-4 wird mit einem HR von 1,264 [1,083; 1,476]  $p=0,0029$  ein signifikantes Ergebnis zuungunsten von AA-P-ADT festgestellt.

Aus den durchgeführten Analysen ergibt sich, im Hinblick auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen CTC-Grad 3-4, ein **Anhaltspunkt für einen Schaden mit dem Ausmaß gering**.

Bei näherer Betrachtung der Gesamtrate zeigt sich, dass der Unterschied im Wesentlichen durch CTC-Grad 3 Ereignisse getrieben ist (AA-P-ADT: 57,3%; Placebo-ADT: 44,0%). Die CTC-Grad 4 Ereignisse sind vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen (AA-P-ADT: 5,4%; Placebo-ADT: 3,7%). Bei SUE, Hospitalisierungen und Therapieabbrüchen sind keine Unterschiede zu erkennen.

Auf PT-Ebene der UE Grad 3-4 ergeben sich sowohl **Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen** (Anämie, Gelenkschmerzen) als auch **Anhaltspunkte für einen Schaden** (Hypokaliämie, ALT, AST, Hypertonie). Alle aufgeführten statistisch signifikanten Unterschiede auf PT-Ebene sind jeweils getrieben durch CTC-Grad 3 Ereignisse. Die CTC-Grad 4 Ereignisse unterscheiden sich für keine der aufgeführten PT. Auch sind keine Unterschiede bei SUE, Hospitalisierungen oder Therapieabbrüchen zu verzeichnen.

3. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (27,6% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 24,3% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,85 [0,68; 1,07],  $p=0,1685$ ).

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT bezüglich der schwerwiegenden Ereignisse **weder ein Zusatznutzen, noch ein Schaden** belegt.

4. Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (12,2% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 10,1% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,91 [0,64; 1,28]  $p=0,5790$ ).

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT bezüglich Therapieabbrüche wegen UE **weder ein Zusatznutzen, noch ein Schaden** belegt.

- Bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, werden in beiden Behandlungsgruppen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten der Ereignisse berichtet (4,7% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 4% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,93 [0,53; 1,60] p=0,7803).

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT bezüglich Todesfälle wegen UE **weder ein Zusatznutzen, noch ein Schaden** belegt.

- Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Dosisreduzierung oder-unterbrechung von AA-P oder Placebo bzw. Prednison oder Placebo führen, sind in der Studie LATITUDE die Zeiten bis zum Eintreten des Ereignisses jeweils in beiden Behandlungsarmen signifikant unterschiedlich. Jedoch ist eine Dosisunterbrechung bzw. -reduzierung nicht patientenrelevant, weshalb hier ein Zusatznutzen nicht bewertet wird.
- Bei den unerwünschten Ereignissen, die zur Hospitalisierung führen, werden in beiden Behandlungsarmen der Studie LATITUDE vergleichbare Häufigkeiten von Ereignissen berichtet (26,0% in der AA-P-ADT Gruppe bzw. 23,4% in der Placebo-ADT Gruppe). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses ist in beiden Behandlungsarmen ebenso nicht signifikant unterschiedlich (HR 0,83 [0,66; 1,05], p=0,1170).

Zusammenfassend ist für AA-P-ADT gegenüber der zVT ADT bezüglich Hospitalisierung wegen UE **weder ein Zusatznutzen, noch ein Schaden** belegt.

### STAMPEDE

Die Verträglichkeit von Abirateron wurde auch in der Studie STAMPEDE untersucht. Für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten sind lediglich Ereignisraten zu einzelnen unerwünschten Ereignissen bzw. Kategorien berichtet. Desweiteren liegen sowohl für die Subpopulation als auch für die Gesamtpopulation keine zeitadjustierten Analysen vor. Daher kann hier ein Zusatznutzen oder Schaden von AA-P-ADT nicht abschließend beurteilt werden.

### Zusammenfassung Verträglichkeit

Für die Endpunkte schwerwiegende UE, UE die zum Tode führen und UE, die zum Therapieabbruch führen, bestehen keine Unterschiede zwischen AA-P-ADT und Placebo-ADT. Für den Endpunkt Zeit bis zu UE CTC-Grad 3-4 zeigt sich ein Nachteil für AA-P-ADT, welcher maßgeblich durch Grad 3 getrieben ist. Bei der Betrachtung einzelner UE auf PT-Ebene mit CTC-Grad 3-4 ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile für AA-P-ADT. Auch sind auf PT-Ebene keine Unterschiede bei SUE, Hospitalisierungen oder Therapieabbrüchen zu verzeichnen. Insgesamt resultiert hieraus für die Nutzenkategorie **Verträglichkeit weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

### ***Subgruppenanalysen***

Der Zusatznutzen wird im Hinblick auf die Studie LATITUDE ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation abgeleitet. Für die Studie STAMPEDE wird die relevante Subpopulation der fernmetastasierten Patienten herangezogen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege auf eine Interaktion. Aus den vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit AA-P-ADT im Vergleich zur zVT profitieren. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation (vgl. 4.3.1.3.2). Der Zusatznutzen wird daher ausschließlich basierend auf der gesamten Population im vorliegenden Anwendungsgebiet abgeleitet.

### **Gesamtschau des Zusatznutzens von Abirateron**

In der **Nutzenkategorie Mortalität** ergibt sich auf Basis des Endpunktes Gesamtüberleben ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** aufgrund einer bisher nicht erreichten erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer.

Für die **Nutzenkategorie Morbidität** ergibt sich auf Basis der Endpunkte skelettbezogene Ereignisse, schwere Schmerzen, Fatigue und Gesundheitszustand insgesamt eine bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer Abschwächung schwerer Symptome sowie einer für den Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, und damit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich auf Basis des Endpunktes FACT-P ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Für die **Nutzenkategorie Verträglichkeit** ergibt sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**. Zwar ist zu beachten, dass für den Endpunkt Zeit bis zu UE CTC-Grad 3-4 ein Nachteil für AA-P-ADT besteht, welcher maßgeblich durch Grad 3 getrieben ist. In SUE, Hospitalisierungen und UE, die zum Therapieabbruch oder Tod führen, zeigt sich kein Unterschied. Bei der Betrachtung einzelner UE auf PT-Ebene mit CTC-Grad 3-4 ergeben sich sowohl Vorteile als auch Nachteile für AA-P-ADT.

In der Gesamtschau ergibt sich gemäß der AM-NutzenV ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen** von Abirateron, da gegenüber der gewählten zVT eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens erreicht wird. Die Therapie mit AA-P-ADT führt im Vergleich zur zVT zu einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer und zu beträchtlichen Vorteilen bei schwerwiegenden Symptomen sowie einem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Zusatznutzen steht kein Schaden in der Nutzenkategorie Verträglichkeit gegenüber, der aufgrund seiner Art oder Konsequenz für den

Patienten eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen würde. Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

#### **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 4.3.1.3.3 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 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene Männer mit neu diagnostiziertem, Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom	erheblich

#### **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.*

Nicht zutreffend.

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) 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.*

Nicht zutreffend.



#### 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.*

Nicht zutreffend.

#### 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>23</sup>, Molenberghs 2010<sup>24</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>25</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>26</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

<sup>23</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>24</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>25</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>26</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 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).*

Dokument	Referenzangabe	Referenznummer
Studienbericht zu LATITUDE  (Datenschnitt 31.10.2016)	Janssen Research & Development LLC (2017): Clinical Study Report for 212082PCR3011; A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High Risk, Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer (mHNPC). Report Date 13.03.2017.	[57]
Publikationen zu LATITUDE	Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. (2017): Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. The New England Journal of Medicine; 377(4):352-360.	[48]
	Fizazi K, Tran N, Fein LE, Matsubara N, Antolín AR, et al. (2017): LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naive prostate cancer.	[49]

	Journal of Clinical Oncology; 35:18_suppl, LBA3-LBA3	
Publikationen zu STAMPEDE	James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. (2017): Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. The New England Journal of Medicine; 377(4):338-351.	[30]
	James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke N, Mason MD, Dearnaley DP, et al. (2017): Adding abiraterone for men with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): Survival results from STAMPEDE (NCT00268476). Journal of Clinical Oncology; 35:18_suppl, LBA5003-LBA5003 <i>(Publikation inkl. Anhang)</i>	[50]
	James ND, Sydes MR (2011): STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Protocol Version 8.0.	[71]
	James ND, Sydes MR (2015): STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Protocol Version 13.0.	[59]
	James ND, Sydes MR (2015): STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Protocol Version 14.0	[72]
	James ND, Sydes MR (2017): STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Protocol Version 16.0.	[73]
	Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. (2017): Adding	[42]

	abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer; 84:88-101.	
--	---	--

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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) (2017): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-008, Abirateronacetat zur Behandlung von Hochrisiko-Patienten mit neu-diagnostiziertem, metastasierten, hormonnaiven Prostatakarzinom.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden - Version 5.0. Stand: 10.07.2017. [Zugriff: 29.09.2017]. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2011): Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Version 1.0. Stand: 31.01.2011. [Zugriff: 29.09.2017]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05-Rapid-Report-Surrogatendpunkte-in-der-Onkologie..pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05-Rapid-Report-Surrogatendpunkte-in-der-Onkologie.pdf).
4. Flaig TW, Mehra M, Potluri R, Ng Y, Todd MB, Higano C (2014): Real World Data Analysis of Incident Metastatic (M1) Prostate Cancer Patients: US Claims Database Analysis. Annual Meeting of European Society for Medical Oncology (ESMO) 2014 Madrid, Spain; 25 (suppl\_4): iv255-iv279. 10.1093/annonc/mdu336
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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). [Zugriff: 18.10.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18-AM-RL-XII-Enzalutamid-nAWG-2015-01-01-D-146-TrG.pdf>.
6. Droz JP, Flechon A, Terret C (2002): Prostate cancer: management of advanced disease. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 13 Suppl 4:89-94.
7. Friedlander JI, Duty BD, Okeke Z, Smith AD (2012): Obstructive uropathy from locally advanced and metastatic prostate cancer: an old problem with new therapies. *J Endourol*; 26(2):102-9.
8. Dabisch I, Dethling J, Dintsios C-M, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. (2014): Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review*; 4(1):2.
9. Food and Drug Administration (FDA) (2007): Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [Zugriff: URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>].
10. European Medicines Agency (EMA) (2012): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of antovancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. [Zugriff: 29.09.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137126.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf).

11. DGHO (2013): Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. [Zugriff: 29.09.2017]. URL: [https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf).
12. European Medicines Agency (EMA) (2012): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [Zugriff: 29.09.2017]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): 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). [Zugriff: 13.07.2017]. URL: [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).
14. Cleeland CS, Ryan KM (1994): Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*; 23(2):129-38.
15. Cleeland CS (2009): The Brief Pain Inventory User Guide. [Zugriff: 29.09.2017]. URL: [https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI\\_UserGuide.pdf](https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf).
16. Younger J, McCue R, Mackey S (2009): Pain outcomes: a brief review of instruments and techniques. *Curr Pain Headache Rep*; 13(1):39-43.
17. Mathias SD, Crosby RD, Qian Y, Jiang Q, Dansey R, Chung K (2011): Estimating minimally important differences for the worst pain rating of the Brief Pain Inventory-Short Form. *The journal of supportive oncology*; 9(2):72-8.
18. Wong K, Zeng L, Zhang L, Bedard G, Wong E, Tsao M, et al. (2013): Minimal clinically important differences in the brief pain inventory in patients with bone metastases. *Support Care Cancer*; 21(7):1893-9.
19. Barsevick A, Beck SL, Dudley WN, Wong B, Berger AM, Whitmer K, et al. (2010): Efficacy of an intervention for fatigue and sleep disturbance during cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*; 40(2):200-16.
20. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, et al. (1999): The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*; 85(5):1186-96.
21. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development L.L.C. (2010): Clinical Study Report for COU-AA-301; 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. Report Date 02.12.2010.
22. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 16(1):139-44.
23. Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW (2003): Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Medical care*; 41(5):582-92.
24. EuroQol (2015): EQ-5D-5L Value Sets. [Zugriff: 02.11.2017]. URL: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/eq-5d-5l-about/valuation/>

25. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A (1997): Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol*; 36(5):551-9.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB ; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Ivacaftor. [Zugriff: 02.10.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
27. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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). [Zugriff: 18.10.2017]. URL: [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).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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. [Zugriff: 18.10.2017]. URL: [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).
30. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. (2017): Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *The New England journal of medicine*; 377(4):338-51.
31. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ (1997): Measuring quality of life in men with prostate cancer using the Functional Assessment of Cancer Therapy-prostate instrument. *Urology*; 50(6):920-8.
32. Webster K, Cella D, Yost K (2003): The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*; 1:79.
33. Carducci MA, Nelson JB, Vogelzang NJ, Mulani P (2005): Determination of clinically meaningful change (CMC) for functional assessment of cancer therapy-prostate (FACT-P). *Journal of Clinical Oncology*; 23(16\_suppl):8077-.
34. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P (2009): 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*; 12(1):124-9.
35. Cella D (2012): The validity of version 4 of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (FACT-P).
36. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, Scott JA, Rock EP, Dawisha S, et al. (2007): Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health*; 10 Suppl 2:S125-37.
37. Food and Drug Administration (FDA) (2006): Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*; 11(4):79.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 –Trastuzumab Emtansin. [Zugriff: 18.10.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19\\_AM-RL-XII\\_Trastuzumab-Emtansin\\_2014-01-01-D-084\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2853/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_TrG.pdf).
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): 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 - Ibrutinib. [Zugriff: 18.10.2017]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16\\_AM-RL-XII\\_Ibrutinib\\_2014-11-01-D-141\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf).
  40. Janssen Research & Development LLC (2012): Clinical Study Report for COU-AA-302; A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Report Date 31.05.2012.
  41. Lange S (2015): Besonderheiten von Onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen; 109(6):417-30.
  42. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. (2017): Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer; 84:88-101.
  43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Allgemeine Methoden - Entwurf für Version 5.0 vom 07.12.2016. [Zugriff: 18.10.2017]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Entwurf-fuer-Version-5\\_final.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Entwurf-fuer-Version-5_final.pdf).
  44. Gartlehner G, Moore CG (2008): Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care; 24(2):170-7.
  45. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT (2009): A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol; 62(8):857-64.
  46. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG (2009): Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ; 338:b1147.
  47. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K (2008): Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics; 26(9):753-67.
  48. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. (2017): Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. New England Journal of Medicine; 377(4):352-60.
  49. Fizazi K, Tran N, Fein LE, Matsubara N, Antolin AR, Alekseev BY, et al. (2017): LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naive prostate cancer. Journal of Clinical Oncology; 35(18 Supplement 1)
  50. James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke N, Mason MD, Dearnaley D, et al. (2017): Adding abiraterone for men with high-risk prostate cancer (PCa) starting longterm androgen deprivation therapy (ADT): Survival results from STAMPEDE (NCT00268476). Journal of Clinical Oncology; 35(18 Supplement 1)



51. Janssen Research & Development LLC (2012): CR100900 212082PCR3011 ( Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC ) 2012-002940-26 ( EudraCT Number ) U1111-1135-7146 ( Other Identifier: Universal Trial Number ) - A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (mHNPC).clinicaltrials.gov (NCT01715285). Stand des Eintrags: 22.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01715285>
52. Janssen-Cilag International N.V. (2012): 212082PCR3011 - A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (mHNPC).EU-CTR (2012-002940-26). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-002940-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002940-26)
53. Janssen-Cilag International N.V. (2012): 212082PCR3011 - A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (mHNPC).WHO ICTRP (EUCTR2012-002940-26-GB). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002940-26-GB>
54. Janssen-Cilag International N. V. (2012): A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (mHNPC).PharmNet.Bund (2012-002940-26). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
55. Medical Research Council (2005): CDR0000455008 MRC-STAMPEDE EU-205102 MRC-PR08 ISRCTN78818544 EUDRACT-2004-000193-31 - STAMPEDE: Systemic Therapy in Advanced or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy - Androgen Suppression-Based Therapy Alone or Combined With Zoledronic Acid, Docetaxel, Prednisolone, Celecoxib, Abiraterone, Enzalutamide and/or Radiotherapy, Metformin and Transdermal Oestradiol in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Prostate Cancer (NCT00268476). Stand des Eintrags: 25.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00268476>
56. Medical Research Council (2004): 2004-000193-31 N/A NCT00268476 - Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy (ISRCTN78818544). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544>
57. Janssen Research & Development LLC (2017): Clinical Study Report for 212082PCR3011; A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High Risk, Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer (mHNPC). Report Date 13.03.2017.
58. Royston P, Parmar MK, Qian W (2003): Novel designs for multi-arm clinical trials with survival outcomes with an application in ovarian cancer. *Statistics in medicine*; 22(14):2239-56.

59. James ND, Sydes MR (2015): STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Protocol Version 13.0.
60. Janssen-Cilag International N.V. (2017): Abirateronacetat (ZYTIGA® 500 mg Filmtabletten); Fachinformation. Stand: November 2017 [Zugriff: 24.11.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
61. European Medicines Agency (EMA) (2012): EPAR - Public assessment report Zytiga (abiraterone). EMEA/H/C/002321/II/0004/G. Stand: 15.11.2012 [Zugriff: 07.12.2017]. URL: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002321/WC500137814.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500137814.pdf).
62. European Medicines Agency (EMA) (2011): EPAR - Public assessment report Zytiga (abiraterone). EMEA/H/C/002321. Stand: 21.07.2011 [Zugriff: 07.12.2017]. URL: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002321/WC500224850.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500224850.pdf).
63. Kanthan GL, Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Lee A, Chia E-M, et al. (2008): Ten-Year Incidence of Age-Related Cataract and Cataract Surgery in an Older Australian Population. *Ophthalmology*; 115(5):808-14.e1.
64. Klein BEK, Klein R, Lee KE (2002): Incidence of age-related cataract over a 10-year interval. *Ophthalmology*; 109(11):2052-7.
65. Nalesnik JG, Mysliwiec AG, Canby-Hagino E (2004): Anemia in men with advanced prostate cancer: incidence, etiology, and treatment. *Reviews in urology*; 6(1):1-4.
66. International Conference on Harmonisation (1993): ICH Harmonised Tripartite Guideline; Studies In Support of Special Populations: Geriatrics E7; Current Step 4 version dated 24 June 1993. . [Zugriff: 21.12.2015]. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf).
67. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, et al. (2015): Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol*; 68(2):325-34.
68. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, et al. (2006): Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 24(24):3984-90.
69. Millikan RE, Wen S, Pagliaro LC, Brown MA, Moomey B, Do KA, et al. (2008): Phase III trial of androgen ablation with or without three cycles of systemic chemotherapy for advanced prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 26(36):5936-42.
70. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, Borgonovo K, Ghilardi M, Lonati V, et al. (2015): Prognostic role of lactate dehydrogenase in solid tumors: a systematic review and meta-analysis of 76 studies. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*; 54(7):961-70.
71. James ND, Sydes MR (2011): STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Protocol Version 8.0.
72. James ND, Sydes MR (2015): STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Protocol Version 14.0

73. James ND, Sydes MR (2017): STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. A multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Protocol Version 16.0.
74. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): 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*; 94(4):451-5.
75. Sydes M, James N, Mason M, Clarke N, Amos C, Anderson J, et al. (2012): Flexible trial design in practice: Dropping and adding arms in STAMPEDE (MRC PR08, CRUK/06/019)-A multiarm, multistage randomized controlled trial. *Journal of clinical oncology*; 30(5 suppl. 1)
76. Fizazi K, Larsen JS, Matheny S, Molina A, Li J, Todd MB, et al. (2013): Randomized double-blind, comparative study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed, high-risk, metastatic hormone-naive prostate cancer (mHNPc). *Journal of Clinical Oncology*; 31(15 SUPPL. 1)
77. Attard G, Sydes M, Mason M, Clarke N, Aebbersold D, Bono J, et al. (2014): Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. *European urology*; 66(5):799-802.
78. Janssen Research & Development LLC (2017): Clinical Protocol for 212082PCR3011; A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High Risk, Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer (mHNPc). Report Date 15.02.2017.
79. Janssen Research & Development LLC (2016): Statistical Analysis Plan for 212082PCR3011; A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High Risk, Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer (mHNPc). Report Date 06.12.2016.
80. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (2012): Prostatakarzinom Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [Zugriff: 14.12.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/prostatakarzinom/@@view/html/index.html>.

**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>27</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>27</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>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 4 2017 Ovid MEDLINE(R) In-Process / Other Non-Indexed Citations October 09, 2017 Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 09, 2017	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [74] - Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	randomized controlled trial.pt.	496525
2	randomized.mp.	772058
3	placebo.mp.	206120
4	1 or 2 or 3	832492
5	exp ABIRATERONE ACETATE/	252
6	(abirateron* and acetat*).mp.	750
7	(zytiga or abiratas or abretone or abirapro).mp.	25
8	(cb 7630 or cb7630 or cb-7630).mp.	7
9	abirateron*.mp	1547
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	1549
11	exp Prostatic Neoplasms/	121191
12	prostat*.mp.	220320
13	exp Neoplasms/	3179080
14	exp CARCINOMA/	614121
15	cancer*.mp.	1548559
16	tumor*.mp.	1744169
17	tumour*.mp.	257761
18	carcinoma*.mp.	804866
19	neoplas*.mp.	2756390
20	malignan*.mp.	525642
21	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	4112957
22	12 and 21	166472
23	11 or 22	166472
24	10 and 23	1483

25	4 and 24	259
----	----------	-----

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	11.10.2017	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2017 October 10	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [74] Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(random* or double-blind*).tw.	1295521
2	placebo*.mp.	406921
3	1 or 2	1490876
4	exp abiraterone acetate/	1966
5	(abirateron* and acetat*).mp.	2191
6	(zytiga or abiratas or abretone or abirapro).mp.	270
7	(cb 7630 or cb7630 or cb-7630).mp.	40
8	abirateron*.mp.	4522
9	4 or 5 or 6 or 7 or 8	4530
10	exp neoplasm/	3967390
11	neoplas*.mp.	916697
12	exp Prostatic Neoplasms/	205199
13	exp prostate cancer/	180981
14	exp prostate carcinoma/	29501
15	exp prostate tumor/	205199
16	prostat*.mp.	315213
17	exp malignant neoplasm/	1985245
18	exp CARCINOMA/	940233
19	cancer*.mp.	2954890
20	tumor*.mp.	2628836
21	tumour*.mp.	327777
22	carcinoma*.mp.	1055638
23	malignan*.mp.	740875
24	12 or 13 or 14 or 15	205199

25	10 or 11 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23	5119656
26	16 and 25	247979
27	24 or 26	247979
28	9 and 27	4198
29	3 and 28	1073

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2017	
<b>Zeitsegment</b>	Kein Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Nur klinische Studien [Trials] in #20	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	4235
2	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	62533
3	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	10436
4	neoplasm*	63547
5	cancer*	121973
6	tumor*	42361
7	tumour*	10484
8	carcinoma*	29332
9	malignan*	16642
10	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	157084
11	prostat*	16477
12	#10 and #11	11092
13	#1 or #12	11092
14	MeSH descriptor: [Abiraterone Acetate] explode all trees	28
15	Abirateron* Acetat*	196
16	zytiga or abiratas or abretone or abirapro	12
17	cb 7630 or cb7630 or cb-7630	2
18	abirateron*	313
19	#14 or #15 or #16 or #17 or #18	315
20	#13 and #19	287

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.



**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>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/home">https://clinicaltrials.gov/ct2/home</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2017
<b>Suchstrategie</b>	"Prostate Cancer" AND (Abiraterone OR "Abiraterone Acetate") [Other Terms]
<b>Erläuterungen</b>	Das Trunkieren wird nicht empfohlen, Synonyme werden automatisch mitgesucht und angezeigt
<b>Treffer</b>	191

<b>Studienregister</b>	EU-CTR (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>	10.10.2017
<b>Suchstrategie</b>	((prostat* tumor*) OR (prostat* carcinoma*) OR (Prostat* Neoplas*) OR (prostat* malignan*) OR (prostat* cancer)) AND (Abiraterone OR Zytiga)
<b>Erläuterungen</b>	Synonyme werden automatisch mitgesucht, jedoch nicht angezeigt; deshalb werden - wo notwendig - Wortvarianten und Trunkierungen verwendet
<b>Treffer</b>	67
<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2017
<b>Suchstrategie</b>	Prostate Cancer AND Abiraterone OR Prostate Cancer AND Zytiga
<b>Erläuterungen</b>	Das Trunkieren wird nicht empfohlen, Synonyme werden automatisch mitgesucht und angezeigt
<b>Treffer</b>	355 Einträge für 190 Studien
<b>Studienregister</b>	Pharmnet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	10.10.2017
<b>Suchstrategie</b>	(prostat* cancer* ODER prostat* carcinom* ODER Prostat* Neoplas* ODER prostat* malignan*?) UND Abirateron* [Textfelder]
<b>Erläuterungen</b>	Verwendung von Synonymen unklar; deshalb werden - wo notwendig - Wortvarianten und Trunkierungen verwendet
<b>Treffer</b>	17

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### 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 □ genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Sydes MR, Parmar MK, Mason MD, Clarke NW, Amos C, Anderson J, et al. (2012): Flexible trial design in practice - stopping arms for lack-of-benefit and adding research arms mid-trial in STAMPEDE: a multi-arm multi-stage randomized controlled trial. <i>Trials</i> ; 13:168. [75]	4
2	Fizazi K, Larsen JS, Matheny S, Molina A, Li J, Todd MB, et al. (2013): Randomized double-blind, comparative study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in newly diagnosed, high-risk, metastatic hormone-naive prostate cancer (mHNPc). <i>Journal of Clinical Oncology</i> ; 31:15_suppl, TPS5097-TPS5097 [76]	4
3	Attard G, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Aebbersold D, de Bono JS, et al. (2014): Combining enzalutamide with abiraterone, prednisone, and androgen deprivation therapy in the STAMPEDE trial. <i>European Urology</i> ; 66(5):799-802. [77]	2
1 – Population nicht wie definiert 2 – Intervention nicht wie definiert 3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert 4 – keine patientenrelevanten Endpunkte 5 – Studie nicht im RCT-Design		

#### Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### 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 □ genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	NCT Nummer	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	Janssen Inc. (2015): CR105924 212082-PCR-4020 (Other Identifier: Janssen Inc.) - A Canadian Observational Study in Metastatic Cancer of the Prostate: A Study of ZYTIGA Use in the Community Urology Setting. The COSMiC Prospective Prostate Cancer Registry (NCT02364531). Stand des Eintrags: 02.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02364531">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02364531</a>	NCT02364531	1
2	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2012): GCO 12-1727 - A Pilot Study of Abiraterone Acetate in African American/Black Patients With Castration Resistant Prostate Cancer (NCT01735396). Stand des Eintrags: 12.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01735396">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01735396</a>	NCT01735396	2
3	University of Colorado, Denver (2013): 13-1489.cc NCI-2013-01356 (Other Identifier: National Cancer Institute) - Phase II Study of Abiraterone Acetate and Prednisone in Combination With Cabazitaxel, Compared to Cabazitaxel Alone, in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. (NCT01845792). Stand des Eintrags: 08.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01845792">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01845792</a>	NCT01845792	1
4	Janssen Research & Development, LLC (2012): CR017059 JNJ-212082-JPN-201 - A Phase II Study of JNJ-212082 (Abiraterone Acetate) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Who Are Chemotherapy-Naïve (NCT01756638). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01756638">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01756638</a>	NCT01756638	1
5	Janssen Research & Development, LLC (2013): CR017062 JNJ-212082-JPN-202 - A Phase II Study of JNJ-212082 (Abiraterone Acetate) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Docetaxel-based Chemotherapy (NCT01795703). Stand des	NCT01795703	1

	Eintrags: 04.11.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01795703">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01795703</a>		
6	Southwest Oncology Group (2011): CDR0000696565 S1014 (Other Identifier: SWOG) U10CA032102 (U.S. NIH Grant/Contract) - Abiraterone Acetate Treatment for Prostate Cancer Patients With a PSA of More Than Four Following Initial Androgen Deprivation Therapy Phase II (NCT01309672). Stand des Eintrags: 02.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01309672">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01309672</a>	NCT01309672	1
7	Kristoffer Staal Rohrberg (2014): uPARCRPC - uPAR in Blood From Zytiga® (Abiraterone) Treated Patients With Castration Resistant Prostate Cancer - a Predictive Marker of Response? (NCT02125617). Stand des Eintrags: 20.11.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02125617">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02125617</a>	NCT02125617	1
8	University of California, San Francisco (2010): CC# 085514 - A Phase II Study of Abiraterone Acetate in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) and Prior Therapy With Ketoconazole (NCT01199146). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01199146">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01199146</a>	NCT01199146	1
9	Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2014): ABIDO-SOGUG - Abiraterone Acetate Maintenance in Combination With Docetaxel After Disease Progression to Abiraterone Acetate in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Randomized Phase II Study. (NCT02036060). Stand des Eintrags: 10.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02036060">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02036060</a>	NCT02036060	1
10	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-17981 - A Pilot Study of Adaptive Abiraterone Therapy for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NCT02415621). Stand des Eintrags: 01.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02415621">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02415621</a>	NCT02415621	1
11	Janssen Research & Development, LLC (2009): CR016942 COU-AA-006 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A QT/QTc and Multi-dose PK Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer (NCT00910754). Stand des Eintrags: 12.04.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00910754">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00910754</a>	NCT00910754	1
12	University of California, Davis (2016): UCDC#260 NCI-2016-00779 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) UCDC#260 ( Other Identifier: University of California Davis Comprehensive Cancer Center ) P30CA093373 ( U.S. NIH Grant/Contract ) - A Phase II Study With a Lead-in Safety Phase of Abiraterone in Combination With PDMX1001/Niclosamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) (NCT02807805). Stand des	NCT02807805	1

	Eintrags: 28.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02807805">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02807805</a>		
13	Massachusetts General Hospital (2013): 13-209 - Investigator-Initiated, Pilot Translational Study of Circulating Tumor Cells to Identify Predictive Factors of Response to Abiraterone Acetate in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01961843). Stand des Eintrags: 20.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01961843">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01961843</a>	NCT01961843	1
14	Hoffmann-La Roche (2017): CO39303 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial Testing Ipatasertib Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone, Relative to Placebo Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone in Adult Male Patients With Asymptomatic or Mildly Symptomatic, Previously Untreated, Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (NCT03072238). Stand des Eintrags: 25.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03072238">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03072238</a>	NCT03072238	1
15	Carolina Research Professionals, LLC (2014): CRP-PCA-01 eRADicAte - Open Label Phase Two Trial of Radium Ra 223 Dichloride With Concurrent Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Symptomatic Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Bone Metastasis (NCT02097303). Stand des Eintrags: 23.08.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02097303">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02097303</a>	NCT02097303	1
16	Janssen-Ortho Inc., Canada (2011): CR018715 212082PCR2008 (Other Identifier: Janssen-Ortho, Canada) - An Open-Label Study to Determine the Short-Term Safety of Continuous Dosing of Abiraterone Acetate and Prednisone in Modified Fasting and Fed States to Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01424930). Stand des Eintrags: 25.07.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01424930">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01424930</a>	NCT01424930	1
17	Cougar Biotechnology, Inc. (2007): CR016921 COU-AA-004 2007-002725-74 (EudraCT Number) - A Phase II Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) and Prednisone in Patients With Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy (NCT00485303). Stand des Eintrags: 02.07.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00485303">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00485303</a>	NCT00485303	2
18	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo (2016): NP 779/15 - Phase II Study of Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Plus Abiraterone With or Without Apalutamide for Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer Prior to Radical Prostatectomy (NCT02789878). Stand des Eintrags: 07.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02789878">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02789878</a>	NCT02789878	1
19	Janssen Research & Development, LLC (2009): CR016927 COU-AA-302 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) 2008-008004-41 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-blind,	NCT00887198	1



	Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT00887198). Stand des Eintrags: 14.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00887198">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00887198</a>		
20	Johnson & Johnson Private Limited (2015): CR107096 212082PCR4021 (Other Identifier: Johnson & Johnson Private Limited) - A Prospective, Multicenter, Post-marketing Surveillance to Assess Safety of Zytiga (Abiraterone Acetate Tablets 250 mg) in Indian Patients With Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer as Per Locally Approved Prescribing Information (NCT02608359). Stand des Eintrags: 28.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02608359">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02608359</a>	NCT02608359	1
21	Janssen Pharmaceutical K.K. (2015): CR106841 ABI-C-14-JP-001-V03 (Other Identifier: Janssen Pharmaceutical K.K., Japan ) - A Phase 4 Study of Zytiga in Poor-risk mCRPC (Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer) Patients Who Was Failed the First-line CAB (Combined Androgen Blockade) Therapy (NCT02405858). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02405858">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02405858</a>	NCT02405858	1
22	Janssen Research & Development, LLC (2012): CR100011 ABI-PRO-3002 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC ) - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01591122). Stand des Eintrags: 09.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01591122">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01591122</a>	NCT01591122	1
23	Charles Ryan (2012): UCSF CC#125510 - A Multicenter Phase I/II Trial of Abiraterone Acetate + BEZ235 in Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01717898). Stand des Eintrags: 28.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01717898">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01717898</a>	NCT01717898	1
24	Astex Pharmaceuticals (2012): AT13387-04 - A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone or in Combination With Abiraterone Acetate in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) no Longer Responding to Abiraterone (NCT01685268). Stand des Eintrags: 08.09.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01685268">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01685268</a>	NCT01685268	1
25	Exelixis (2013): XL184-210 - A Randomized Phase 2 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination With Abiraterone in Chemotherapy Naïve Subjects With Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01995058). Stand des Eintrags: 20.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01995058">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01995058</a>	NCT01995058	1

26	Latin American Cooperative Oncology Group (2016): LACOG 0415 - Phase II Randomized Study of Abiraterone Acetate Plus ADT Versus APALUTAMIDE Versus Abiraterone and APALUTAMIDE in Patients With Advanced Prostate Cancer With Non-castrate Testosterone Levels (NCT02867020). Stand des Eintrags: 15.08.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02867020">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02867020</a>	NCT02867020	2
27	Dana-Farber Cancer Institute (2016): 16-223 - Phase II Randomized Study Of Neoadjuvant And Adjuvant Abiraterone Acetate + Apalutamide For Intermediate-High Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy (NCT02903368). Stand des Eintrags: 18.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02903368">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02903368</a>	NCT02903368	2
28	Terence Friedlander, MD (2012): UCSF Protocol No. 12551 - A Phase II Study of Increased-Dose Abiraterone Acetate in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) (NCT01637402). Stand des Eintrags: 08.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01637402">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01637402</a>	NCT01637402	1
29	AstraZeneca (2016): D081DC00007 - A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations (PROfound) (NCT02987543). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02987543">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02987543</a>	NCT02987543	1
30	Janssen Research & Development, LLC (2009): CR016936 COU-AA-201 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Phase 2 Open-Label, Randomized, Multi-center Study of Neoadjuvant Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Leuprolide Acetate and Prednisone Versus Leuprolide Acetate Alone in Men With Localized High Risk Prostate Cancer (NCT00924469). Stand des Eintrags: 17.04.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00924469">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00924469</a>	NCT00924469	2
31	University of Chicago (2012): 11-0709 NCI-2012-00116 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) ) - A Prospective Randomized Pilot Study Evaluating the Food Effect on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abiraterone Acetate in Men With Castrate Resistant Prostate Cancer (NCT01543776). Stand des Eintrags: 21.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01543776">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01543776</a>	NCT01543776	1
32	Janssen Research & Development, LLC (2007): CR016969 COU-AA-002 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - Phase I/II Open Label Dose Escalation Study of the 17 $\alpha$ -Hydroxylase/ C17,20-Lyase Inhibitor, Abiraterone Acetate in Hormone Refractory Prostate Cancer (NCT00473746). Stand des Eintrags: 29.04.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00473746">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00473746</a>	NCT00473746	1

33	Janssen Research & Development, LLC (2012): CR100009 212082PCR2007 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Phase 2 Open Label Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) and Prednisolone in Patients With Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. (NCT01685983). Stand des Eintrags: 20.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01685983">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01685983</a>	NCT01685983	1
34	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2012): 12-187 - A Phase 2, Randomized, 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 (NCT01751451). Stand des Eintrags: 06.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01751451">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01751451</a>	NCT01751451	2
35	Janssen Research & Development, LLC (2012): CR100900 212082PCR3011 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) 2012-002940-26 ( EudraCT Number ) U1111-1135-7146 ( Other Identifier: Universal Trial Number ) - A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer (mHNPC) (NCT01715285). Stand des Eintrags: 22.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01715285">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01715285</a>	NCT01715285	E
36	Dendreon (2011): P11-3 - A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Sipuleucel-T With Concurrent Versus Sequential Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT01487863). Stand des Eintrags: 12.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01487863">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01487863</a>	NCT01487863	1
37	Janssen Research & Development, LLC (2014): CR103352 212082PCR2036 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Chemo-Naive, Who Received a Prior Diethylstilbestrol Therapy (NCT02217566). Stand des Eintrags: 31.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02217566">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02217566</a>	NCT02217566	1
38	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium (2016): CR108141 212082PCR4039 (Other Identifier: Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium) - Prospective Multi-country Observational Study to Investigate the Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Health-related Quality of Life, Patient-reported Outcomes, and Medical Resource Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients (NCT02813408). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02813408">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02813408</a>	NCT02813408	1

39	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium (2013): CR100916 2012-004331-23 (EudraCT Number) 212082PCR2023 (Other Identifier: Janssen CTMS ID) - A Randomized Phase 2 Study Evaluating Abiraterone Acetate With Different Steroid Regimens for Preventing Symptoms Associated With Mineralocorticoid Excess in Asymptomatic, Chemotherapy-naïve and Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients (NCT01867710). Stand des Eintrags: 15.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01867710">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01867710</a>	NCT01867710	1
40	Duke University (2015): Pro00058229 - PEAX: Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Treated With Either Sipuleucel-T (Provenge®), Abiraterone Acetate (Zytiga®) or Enzalutamide (Xtandi®) Undergoing Cardiopulmonary EXercise Testing (NCT02353715). Stand des Eintrags: 15.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02353715">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02353715</a>	NCT02353715	1
41	Sanofi (2012): TCD12128 2011-001506-96 (EudraCT Number) U1111-1121-6324 (Other Identifier: UTN) - A Phase I/II Study of Cabazitaxel Combined With Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Whose Disease Has Progressed After Docetaxel Chemotherapy (NCT01511536). Stand des Eintrags: 28.07.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01511536">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01511536</a>	NCT01511536	1
42	Janssen Research & Development, LLC (2007): CR016906 COU-AA-BMA (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - An Observational Study of Continuous Oral Dosing of an Irreversible CYP17 Inhibitor, Abiraterone Acetate (CB7630), in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Evaluating Androgens and Steroid Metabolites in Bone Marrow Plasma (NCT00544440). Stand des Eintrags: 17.07.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00544440">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00544440</a>	NCT00544440	1
43	Duke University (2013): Pro00046383 212082PCR2018 (Other Identifier: Janssen) - A Phase II Open-label, Parallel Group Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in African American and Caucasian Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer (NCT01940276). Stand des Eintrags: 09.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01940276">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01940276</a>	NCT01940276	1
44	Rutgers, The State University of New Jersey (2013): 081214 Pro2013002775 (Other Identifier: Rutgers IRB #) P30CA072720 ( U.S. NIH Grant/Contract ) NCI-2013-02403 ( Other Identifier: NCI Trial ID ) - A Phase II Study of ABT-263/Abiraterone (Arm A) or ABT-263/Abiraterone and Hydroxychloroquine (Arm B) in Patients With Metastatic Castrate Refractory Prostate Cancer (CRPC) and Progression Following Chemotherapy and Abiraterone (NCT01828476). Stand des Eintrags: 04.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01828476">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01828476</a>	NCT01828476	1
45	Janssen Research & Development, LLC (2009): CR017128 COU-AA-015 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - An	NCT01017939	1

	Abiraterone Acetate Plus Prednisone Drug-Drug Interaction Study With Dextromethorphan and Theophylline in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01017939). Stand des Eintrags: 12.04.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01017939">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01017939</a>		
46	Janssen Pharmaceutica (2012): CR100856 212082PCR4003 (Other Identifier: Janssen Pharmaceutica, Philippines) - Post-marketing Surveillance Study on the Safety and Effectiveness of Abiraterone Acetate Among Adult Filipino Male Patients With Metastatic Advanced Prostate Cancer (NCT01692483). Stand des Eintrags: 02.12.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01692483">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01692483</a>	NCT01692483	5
47	Cougar Biotechnology, Inc. (2010): CR016945 COU-AA-203 Other Identifier: Cougar Biotechnology, Inc ) - A Randomized, Open-Label, Neoadjuvant Prostate Cancer Trial of Abiraterone Acetate Plus LHRHa Versus LHRHa Alone (NCT01088529). Stand des Eintrags: 15.05.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01088529">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01088529</a>	NCT01088529	4
48	Kenneth Pienta, MD (2014): Neoadj enz/abi/dut/deg - A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy (NCT02159690). Stand des Eintrags: 26.01.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159690">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159690</a>	NCT02159690	1
49	Cougar Biotechnology, Inc. (2007): CR016915 COU-AA-003 COU-AA-003EXT - 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 (NCT00474383). Stand des Eintrags: 12.05.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00474383">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00474383</a>	NCT00474383	1
50	Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Sevilla (2015): ABIFOOD01 2012-003226-25 (EudraCT Number) - Pharmacokinetic Food-effect Study of Abiraterone Acetate (A.A) in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02730975). Stand des Eintrags: 10.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02730975">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02730975</a>	NCT02730975	1
51	UNICANCER (2013): UC-0160/1105 GETUG AFU-21 - A Prospective Randomised Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy (+/- Docetaxel) With or Without Local Radiotherapy With or Without Abiraterone Acetate and Prednisone in Patient With Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer. (NCT01957436). Stand des Eintrags: 19.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01957436">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01957436</a>	NCT01957436	1
52	Janssen Research & Development, LLC (2013): CR100946 212082PCR3012 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - Open-Label Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Subjects With Metastatic	NCT01834209	1

	Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01834209). Stand des Eintrags: 05.10.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01834209">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01834209</a>		
53	University of Southern California (2012): 4P-12-1 NCI-2012-01485 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) ) - A Randomized Phase II Trial of Dasatinib Plus Abiraterone Compared to Abiraterone Alone for Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Prior to Chemotherapy (NCT01685125). Stand des Eintrags: 07.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01685125">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01685125</a>	NCT01685125	1
54	Janssen Research & Development, LLC (2012): CR100010 ABI-PRO-3001 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy (NCT01695135). Stand des Eintrags: 02.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01695135">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01695135</a>	NCT01695135	1
55	Kantonsspital Graubünden (2012): MetAb-Pro - Impact of the Addition of Metformin to Abiraterone in Pre-docetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing on Abiraterone Treatment (MetAb-Pro): a Phase II Pilot Study (NCT01677897). Stand des Eintrags: 10.09.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01677897">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01677897</a>	NCT01677897	1
56	Novartis Pharmaceuticals (2012): CBEZ235D2101 2012-002250-23 (EudraCT Number) - Phase Ib Dose Finding Study of Abiraterone Acetate Plus BEZ235 or BKM120 in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer. (NCT01634061). Stand des Eintrags: 14.09.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01634061">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01634061</a>	NCT01634061	1
57	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2012): 12-120 - A Phase 2 Study Combining Ipilimumab With Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Progressive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (NCT01688492). Stand des Eintrags: 08.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01688492">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01688492</a>	NCT01688492	1
58	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0527 - A Pre-Operative Study to Assess the Effects of Apalutamide Plus LHRH Agonist or Apalutamide Plus Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist for Six Months for Prostate Cancer Patients at High Risk for Recurrence (NCT03279250). Stand des Eintrags: 11.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03279250">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03279250</a>	NCT03279250	2
59	Aragon Pharmaceuticals, Inc. (2014): CR105505 56021927PCR3001 Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC ) 2014-001718-25 ( EudraCT Number ) - A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination With Abiraterone	NCT02257736	1

	Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02257736). Stand des Eintrags: 31.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02257736">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02257736</a>		
60	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2013-0086 NCI-2014-00887 Registry Identifier: NCI CTRP ) - A Phase II Study of Dovitinib (TKI258) Combined With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Evaluating Markers of FGF and AR Signaling in Bone Marrow and Plasma (NCT01994590). Stand des Eintrags: 15.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01994590">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01994590</a>	NCT01994590	1
61	Cougar Biotechnology, Inc. (2008): CR016933 COU-AA-BE (Other Identifier: Cougar Biotechnology) - A Pharmacokinetics Study to Assess the Oral Administration of CB7630 (Abiraterone Acetate) Capsule Formulation and Tablet Formulation in Patients With Prostate Cancer (NCT00600535). Stand des Eintrags: 17.04.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00600535">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00600535</a>	NCT00600535	4
62	Costantine Albany (2012): GU12-159 - The Pacific Clinical Trial: A Randomized Phase II Study Evaluating OGX-427 in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (MCRPC) Who Have Prostate-Specific Antigen (PSA) Progression While Receiving Abiraterone: Hoosier Oncology Group GU12-159 (NCT01681433). Stand des Eintrags: 08.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01681433">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01681433</a>	NCT01681433	1
63	British Columbia Cancer Agency (2014): OZM-054 - A Phase II, Randomized, Multi-center Study of Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Poor Prognosis-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (NCT02254785). Stand des Eintrags: 03.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02254785">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02254785</a>	NCT02254785	1
64	Sanofi (2015): LPS14022 U1111-1160-6008 (Other Identifier: UTN) - Phase II, Randomized, Open-label, Multicenter Study in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Who Have PRIMARY Resistance to Abiraterone Acetate or Enzalutamide Treatment Comparing the Anti-tumor Effect of CABazitaxel to Alternative Androgen Receptors (AR) Targeted Therapy (NCT02379390). Stand des Eintrags: 16.06.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02379390">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02379390</a>	NCT02379390	1
65	Aragon Pharmaceuticals, Inc. (2014): CR104358 56021927PCR1010 (Other Identifier: Aragon Pharmaceuticals, Inc.) 2014-001426-14 ( EudraCT Number ) - A Drug-Drug Interaction, Safety and Efficacy Study With JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02123758). Stand des Eintrags: 30.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02123758">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02123758</a>	NCT02123758	1

66	Cougar Biotechnology, Inc. (2008): CR016924 COU-AA-301 (Other Identifier: Cougar Biotechnology, Inc) - 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 (NCT00638690). Stand des Eintrags: 30.04.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00638690">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00638690</a>	NCT00638690	1
67	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-046 PCCTC LOI: c12-108 - An Exploratory Randomized Phase II Multicenter Trial of Abiraterone Acetate With or Without Cabazitaxel in Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NCT02218606). Stand des Eintrags: 12.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02218606">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02218606</a>	NCT02218606	1
68	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2013): 13P.128 2013-02 (Other Identifier: CCRRC) - A Phase I/II Study of Alisertib in Combination With Abiraterone and Prednisone for Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer After Progression on Abiraterone (NCT01848067). Stand des Eintrags: 19.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01848067">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01848067</a>	NCT01848067	1
69	Astellas Pharma Global Development, Inc. (2012): 9785-CL-0011 - A Phase 2 Study Determining Safety and Tolerability of Enzalutamide (Formerly MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients (NCT01650194). Stand des Eintrags: 21.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01650194">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01650194</a>	NCT01650194	1
70	Innocrin Pharmaceutical (2015): INO-VT-464-CL-003 VMT-VT-464-CL-003 (Other Identifier: Innocrin) - A Phase 2 Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seviteronel in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone (NCT02445976). Stand des Eintrags: 22.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02445976">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02445976</a>	NCT02445976	1
71	University of Washington (2011): 7639 NCI-2011-03745 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 0801 7639 ( Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium ) P30CA015704 ( U.S. NIH Grant/Contract ) - Open Label Pharmacodynamic Study of Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer (NCT01503229). Stand des Eintrags: 22.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01503229">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01503229</a>	NCT01503229	1
72	Duke University (2012): Pro00044071 - A Phase II Trial of Abiraterone Acetate, Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation in Men With Unfavorable Risk Localized Prostate Cancer (NCT01717053).	NCT01717053	1



	Stand des Eintrags: 19.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01717053">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01717053</a>		
73	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2010): CR017479 - Study of Abiraterone Acetate in Patients With Advanced Prostate Cancer (NCT01217697). Stand des Eintrags: 24.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/record/NCT01217697">https://ClinicalTrials.gov/show/record/NCT01217697</a>	NCT01217697	1
74	Cougar Biotechnology, Inc. (2011): CR018712 COU-AA-206 Other Identifier: Cougar Biotechnology, Inc.) - A Phase 1b Safety Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) and Docetaxel in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT01400555). Stand des Eintrags: 08.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01400555">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01400555</a>	NCT01400555	1
75	Cougar Biotechnology, Inc. (2007): CR016909 COU-AA-001 (Other Identifier: Cougar Biotechnology) - A Phase I/II Open Label Study of the 17 $\alpha$ -Hydroxylase/ C17,20 Lyase Inhibitor, Abiraterone Acetate in Patients With Prostate Cancer Who Have Failed Hormone Therapy (NCT00473512). Stand des Eintrags: 27.03.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00473512">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00473512</a>	NCT00473512	1
76	AstraZeneca (2013): D081DC00008 UVA97934 (Other Identifier: Quintiles) - 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 Treatment in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Chemotherapy Containing Docetaxel (NCT01972217). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01972217">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01972217</a>	NCT01972217	1
77	Janssen Pharmaceutical K.K. (2010): CR017137 JNJ-212082-JPN-102 (Other Identifier: Janssen Pharmaceutical K.K., Japan) - Phase 1 Study of JNJ-212082 (Abiraterone Acetate) in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01186484). Stand des Eintrags: 02.11.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01186484">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01186484</a>	NCT01186484	1
78	Aragon Pharmaceuticals, Inc. (2013): CR103306 12-338 (Other Identifier: Dana Farber / Harvard Cancer Center) ARN-509-004 - Phase Ib, Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-tumor Activity of Ascending Doses of ARN-509 in Combination With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) (NCT01792687). Stand des Eintrags: 31.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01792687">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01792687</a>	NCT01792687	1
79	Janssen Research & Development, LLC (2016): CR108230 2016-002694-35 (EudraCT Number) 64091742PCR1001 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus Androgen Receptor-Targeted	NCT02924766	1

	Therapy (Apalutamide or Abiraterone Acetate Plus Prednisone) in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02924766). Stand des Eintrags: 18.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02924766">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02924766</a>		
80	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2013): A031201 U10CA031946 (U.S. NIH Grant/Contract) NCI-2013-01737 (Registry Identifier: Clinical Trial Reporting Program ) - Phase III Trial of Enzalutamide (NSC# 766085) Versus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone for Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer (NCT01949337). Stand des Eintrags: 07.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01949337">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01949337</a>	NCT01949337	1
81	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III (2015): CNI-ABI-2014-02 CNIO-CP-03-2014 (Other Identifier: CNIO) - Prospective Multi-centre Studies of Prognostic Factors in Castration Resistant PROState Cancer Treated With Abiraterone (NCT02787837). Stand des Eintrags: 28.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02787837">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02787837</a>	NCT02787837	1
82	Aurelius Omlin (2016): CTU 14/020 - An Open Label Biomarker Driven Phase II Clinical Trial of Abiraterone Acetate (AA) Re-Challenge in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Prior Response to AA (NCT02656615). Stand des Eintrags: 24.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02656615">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02656615</a>	NCT02656615	1
83	Association of Urogenital Oncology (AUO) (2013): SPARE-001/AP 67/11 - Randomized Phase-II Trial of Abiraterone Acetate Plus LHRH-therapy Versus Abiraterone Acetate Sparing LHRH-therapy in Patients With Progressive Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer (SPARE) (NCT02077634). Stand des Eintrags: 04.11.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02077634">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02077634</a>	NCT02077634	1
84	OHSU Knight Cancer Institute (2013): 9130 NCI-2013-01223 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) P30CA069533 (U.S. NIH Grant/Contract ) - An Open-Label, Phase I, Randomized Pharmacokinetic Study of Dietary Effects on Abiraterone Acetate Drug Levels in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (DEAL) (NCT01913015). Stand des Eintrags: 28.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01913015">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01913015</a>	NCT01913015	1
85	Janssen Research & Development, LLC (2012): CR016912 COU-AA-001EXT (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) 2006-006755-12 (EudraCT Number) - An Expanded Access Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients With Advanced Prostate Cancer Who Have Completed CB7630 Clinical Study COU-AA-001 (NCT01664728). Stand des Eintrags: 19.04.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01664728">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01664728</a>	NCT01664728	1

86	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2013-0332 NCI-2014-01041 (Registry Identifier: NCI CTRP) - A Pre-Operative Study to Assess the Effects of Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide for Six Months for Prostate Cancer Patients at High-Risk for Recurrence (NCT01946165). Stand des Eintrags: 09.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01946165">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01946165</a>	NCT01946165	2
87	Churchill Pharmaceutical LLC (2016): CHL-AA-201 - A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Serum Testosterone Levels in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The STAAR STUDY (NCT02737332). Stand des Eintrags: 28.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02737332">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02737332</a>	NCT02737332	1
88	British Columbia Cancer Agency (2014): GUTG-001 - A Randomized Phase II Study of Sequencing Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02125357). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02125357">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02125357</a>	NCT02125357	1
89	National Cancer Institute (NCI) (2012): NCI-2012-01149 NCI-2012-01149 ( Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NCI-2012-01919 CDR0000730114 12-0109 UCCRC-IL057 9012 (Other Identifier: University of Chicago Comprehensive Cancer Center ) 9012 (Other Identifier: CTEP) N01CM00038 ( U.S. NIH Grant/Contract ) N01CM00039 (U.S. NIH Grant/Contract) N01CM00071 (U.S. NIH Grant/Contract ) P30CA014599 ( U.S. NIH Grant/Contract) P50CA097186 (U.S. NIH Grant/Contract ) U01CA062491 (U.S. NIH Grant/Contract) U01CA070095 ( U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186691 ( U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186705 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186716 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Gene Fusion Stratified Phase 2 Trial of Abiraterone With or Without ABT-888 for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01576172). Stand des Eintrags: 13.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01576172">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01576172</a>	NCT01576172	1
90	University of Alabama at Birmingham (2017): F161215003 (UAB 1663) - Phase I Trial of Prednisone, Abiraterone, Cabazitaxel and Enzalutamide (PACE) for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT03110588). Stand des Eintrags: 18.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03110588">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03110588</a>	NCT03110588	1
91	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2012-0993 NCI-2013-00460 (Registry Identifier: NCI CTRP) - A Randomized Study of Finite Androgen Ablation vs. Finite Androgen Ablation in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients With Prostate Cancer Who Have PSA Progression After Prostatectomy and/or Radiotherapy (NCT01786265). Stand des Eintrags: 28.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01786265">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01786265</a>	NCT01786265	1

92	National Cancer Institute (NCI) (2012): 120079 12-C-0079 - A Phase II Multicenter Study of AMG 386 and Abiraterone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NCT01553188). Stand des Eintrags: 27.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01553188">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01553188</a>	NCT01553188	1
93	Clovis Oncology, Inc. (2016): CO-338-063 - 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 Homologous Recombination Deficiency (NCT02975934). Stand des Eintrags: 14.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02975934">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02975934</a>	NCT02975934	1
94	Dana-Farber Cancer Institute (2012): 12-121 - Phase Ib Study of BKM120 Combined With Abiraterone Acetate for Docetaxel-pretreated, Castrate-resistant, Metastatic Prostate Cancer (NCT01741753). Stand des Eintrags: 26.01.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01741753">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01741753</a>	NCT01741753	1
95	Janssen Scientific Affairs, LLC (2016): CR108103 212082PCR4038 (Other Identifier: Janssen Scientific Affairs, LLC) - A Multicenter, Two-arm, Prospective, Observational Study to Characterize the Tolerability of Treatment With Enzalutamide or Abiraterone Acetate (With Prednisone) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02663193). Stand des Eintrags: 20.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02663193">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02663193</a>	NCT02663193	1
96	Weill Medical College of Cornell University (2016): 1509016578 - A Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02913196). Stand des Eintrags: 03.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02913196">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02913196</a>	NCT02913196	1
97	Genentech, Inc. (2011): GO27983 2011-004126-10 (EudraCT Number) - A Phase Ib/II Study of GDC-0068 or GDC-0980 With Abiraterone Acetate Versus Abiraterone Acetate in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy (NCT01485861). Stand des Eintrags: 23.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01485861">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01485861</a>	NCT01485861	1
98	University of Hawaii (2016): Rosser 2015-1 - Denosumab Plus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone Compared to Denosumab Plus Enzalutamide Alone for Men With Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Clinical Testing and Feasibility of a Serum-based Metabolomics Profile (NCT02758132). Stand des Eintrags: 21.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02758132">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02758132</a>	NCT02758132	1
99	Mary-Ellen Taplin, MD (2011): 10-448 - Phase II Trial of Abiraterone Acetate Combined With Dutasteride With Correlative Assessment of	NCT01393730	2

	Tumor Androgen Levels and Androgen Receptor Sequence and Signaling at Baseline and at Progression (NCT01393730). Stand des Eintrags: 19.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01393730">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01393730</a>		
100	University Hospital, Grenoble (2013): 2013-003058-25 - F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer Treated by Abiraterone Acetate or Enzalutamide (NCT01981707). Stand des Eintrags: 28.04.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01981707">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01981707</a>	NCT01981707	1
101	Dana-Farber Cancer Institute (2014): 14-283 - A Phase II Randomized Study of Enzalutamide+Leuprolide Versus Enzalutamide+Leuprolide+Abiraterone Acetate+Prednisone as Neoadjuvant Therapy for High-Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy (NCT02268175). Stand des Eintrags: 05.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02268175">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02268175</a>	NCT02268175	2
102	Centre Antoine Lacassagne (2013): 2012-005036-28 - Pharmacogenetic Study in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Treated With Abiraterone Acetate (NCT01858441). Stand des Eintrags: 26.07.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01858441">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01858441</a>	NCT01858441	1
103	Astellas Pharma Europe B.V. (2014): 9785-CL-0410 2013-002271-17 (EudraCT Number) - A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate (NCT02116582). Stand des Eintrags: 30.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02116582">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02116582</a>	NCT02116582	1
104	University of Athens (2017): 70/3/14073 2017-000443-41 (EudraCT Number) - A Randomized Phase II Study to Investigate the Efficacy of Rotations Between Abiraterone Acetate and Apalutamide Versus Sequential Administration in Chemo-naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients (NCT03173859). Stand des Eintrags: 02.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03173859">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03173859</a>	NCT03173859	1
105	University of Washington (2016): 9628 NCI-2016-01027 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 9628 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium ) P30CA015704 ( U.S. NIH Grant/Contract ) - A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy (NCT02849990). Stand des Eintrags: 11.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02849990">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02849990</a>	NCT02849990	1
106	Northwestern University (2017): NU_16U05 STU00203960 (Other Identifier: Northwestern IRB) NCI-2016-01834 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) PCCTC #: c16-168 ( Other Identifier: PCCTC ) - BRCAaway: A Randomized Phase II Trial of	NCT03012321	1

	Abiraterone, Olaparib, or Abiraterone + Olaparib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects (NCT03012321). Stand des Eintrags: 26.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03012321">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03012321</a>		
107	Dana-Farber Cancer Institute (2013): 13-449 - Phase II Clinical Trial of Abiraterone Acetate Without Exogenous Glucocorticoids in Men With Castration-resistant Prostate Cancer With Correlative Assessment of Hormone Intermediates. (NCT02025010). Stand des Eintrags: 06.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02025010">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02025010</a>	NCT02025010	1
108	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2014): J1416 NA_00093344 (Other Identifier: Johns Hopkins IRB) - A Phase II Study to Determine Sequential Response to Bipolar Androgen Therapy (BAT) Followed by Enzalutamide or Abiraterone Post-BAT in Men With Prostate Cancer Progressing on Combined Androgen Ablative Therapies (NCT02090114). Stand des Eintrags: 30.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02090114">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02090114</a>	NCT02090114	2
109	Bayer (2014): 15396 2013-003438-33 (EudraCT Number) - A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Radium-223 Dichloride in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone/Prednisolone in the Treatment of Asymptomatic or Mildly Symptomatic Chemotherapy-naïve Subjects With Bone Predominant Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer(CRPC) (NCT02043678). Stand des Eintrags: 07.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02043678">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02043678</a>	NCT02043678	1
110	Dana-Farber Cancer Institute (2012): 11-441 - A Dose Finding Clinical Trial of Cabozantinib (XL 184) Administered in Combination With Abiraterone in Castration Resistant Prostate Cancer (NCT01574937). Stand des Eintrags: 09.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01574937">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01574937</a>	NCT01574937	1
111	Bayer (2013): 16544 - A Randomized Open-label Phase IIa Study Evaluating Quantified Bone Scan Response Following Treatment With Radium-223 Dichloride Alone or in Combination With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer Who Have Bone Metastases (NCT02034552). Stand des Eintrags: 12.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02034552">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02034552</a>	NCT02034552	1
112	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2014): LCCC 1339 14-0177 (Other Identifier: UNC IRB) - Randomized, Controlled Study of an Exercise Intervention Program for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Either Abiraterone or Enzalutamide (NCT02130947). Stand des Eintrags: 11.02.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02130947">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02130947</a>	NCT02130947	1
113	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 16-623 - Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone Acetate and Apalutamide	NCT03141671	2

	(ARN-509) for Rising PSA After Radical Prostatectomy With Adverse Features.(FORMULA-509 Trial) (NCT03141671). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03141671">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03141671</a>		
114	University of California, San Francisco (2014): 14552 - Phase II Single Agent Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide (NCT02215161). Stand des Eintrags: 01.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02215161">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02215161</a>	NCT02215161	1
115	Exelixis (2012): XL184-307 2012-001834-33 (EudraCT Number) - 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 (NCT01605227). Stand des Eintrags: 14.04.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01605227">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01605227</a>	NCT01605227	1
116	Rutgers, The State University of New Jersey (2016): 081603 NCI-2016-01496 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Pro20160000563 081603 (Other Identifier: Rutgers Cancer Institute of New Jersey ) P30CA072720 (U.S. NIH Grant/Contract) - Randomized Three-Arm Trial to Evaluate the Effect of Neoadjuvant Apalutamide Alone or in Combination With Abiraterone Acetate and GnRH Agonist on Enhancing Surgical Outcome of Nerve-Sparing Radical Prostatectomy in Men With High-Risk Prostate Cancer (NCT02949284). Stand des Eintrags: 22.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02949284">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02949284</a>	NCT02949284	2
117	University Health Network, Toronto (2013): ABI Correlative Study 12-5042-CE (Other Identifier: Janssen Inc.) - A Correlative Study of Biomarkers of Resistance in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer Treated With Abiraterone (NCT01857908). Stand des Eintrags: 22.06.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01857908">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01857908</a>	NCT01857908	1
118	Janssen Research & Development, LLC (2016): CR108078 212082PCR4035 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) - A Prospective Compliance Registry for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Exposed to Abiraterone Acetate (TOGETHER) (NCT02905201). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02905201">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02905201</a>	NCT02905201	1
119	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 13-025 - Phase 1b Study of ARN 509 Plus Everolimus in Men With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Treatment With Abiraterone Acetate (NCT02106507). Stand des Eintrags: 18.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02106507">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02106507</a>	NCT02106507	1

120	Janssen Biotech, Inc. (2011): CR017932 Protocol 212082PCR2005 (Other Identifier: Janssen Biotech Inc.) - A Multicenter, Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Subjects With Advanced Prostate Cancer Without Radiographic Evidence of Metastatic Disease (NCT01314118). Stand des Eintrags: 21.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01314118">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01314118</a>	NCT01314118	1
121	Pfizer (2013): MDV3100-10 2013-000722-54 (EudraCT Number) C3431013 ( Other Identifier: Alias Study Number ) - A Phase 4, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression In Patients With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (NCT01995513). Stand des Eintrags: 01.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01995513">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01995513</a>	NCT01995513	1
122	Arno Therapeutics (2014): ARN-AR18-CT-102 - A Phase 1-2 Study of Onapristone in Patients With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer (NCT02049190). Stand des Eintrags: 24.06.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02049190">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02049190</a>	NCT02049190	1
123	Daniel George, MD (2017): Pro00075097 - Prospective Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in ChemoTherapy-Naïve mEn With mCRPC Stratified by Race (NCT03098836). Stand des Eintrags: 21.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03098836">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03098836</a>	NCT03098836	1
124	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2016): 15-334 c15-164 (Other Identifier: Prostate Cancer Clinical Trials Consortium, LLC (PCCTC)) - ARN-509+Abiraterone Acetate+Leuprolide With Stereotactic, Ultra-Hypofractionated Radiation (AASUR) in Very High Risk Prostate Cancer: A Single Arm, Phase II Study (NCT02772588). Stand des Eintrags: 22.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02772588">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02772588</a>	NCT02772588	2
125	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2014-0386 NCI-2016-00670 (Registry Identifier: NCI CTRP) - A Dynamic Allocation Modular Sequential Trial of Approved and Promising Therapies in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (DynaMO) (NCT02703623). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02703623">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02703623</a>	NCT02703623	1
126	University of Washington (2009): 7048 NCI-2009-01346 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) ) 7048 - AbiRAD 7048 ( Other Identifier: Fred Hutchinson Cancer Research Center/University of Washington Cancer Consortium ) P30CA015704 ( U.S. NIH Grant/Contract ) - Phase II Trial of Radiation With Androgen Deprivation: Abiraterone Acetate, Prednisone and Luteinizing Hormone Releasing Hormone Agonist Prior to Radiation Therapy (NCT01023061). Stand des Eintrags: 06.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01023061">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01023061</a>	NCT01023061	2



127	Sanofi (2015): LPS14201 2014-004676-29 (EudraCT Number) U1111-1166-5329 ( Other Identifier: UTN ) - A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel Versus an Androgen Receptor (AR)-Targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated With Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) (NCT02485691). Stand des Eintrags: 05.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02485691">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02485691</a>	NCT02485691	1
128	Alliance Foundation Trials, LLC. (2017): AFT-19 - A Phase 3 Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer (NCT03009981). Stand des Eintrags: 18.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03009981">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03009981</a>	NCT03009981	1
129	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III (2016): CNIO-CP-05-2015 - Phase II Pilot Study of the Prednisone to Dexamethasone Switch in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients With Asymptomatic Biochemical and/or Limited Radiological Progression on Abiraterone and Prednisone (NCT02928432). Stand des Eintrags: 27.01.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02928432">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02928432</a>	NCT02928432	1
130	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2016): VICC URO 16133 NCI-2016-01795 (Registry Identifier: NCI, Clinical Trials Reporting Program) - Cognitive Effects of Androgen Receptor (AR) Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer (NCT03016741). Stand des Eintrags: 24.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03016741">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03016741</a>	NCT03016741	1
131	Cancer Trials Ireland (2014): CTRIAL-IE (ICORG) 13-23 - Phase II Single-arm Study Evaluating Neo-adjuvant (Pre-radical Radiotherapy) Abiraterone Acetate (Plus Prednisolone) and Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist in High Risk Localised Prostate Carcinoma (NCT02160353). Stand des Eintrags: 31.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02160353">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02160353</a>	NCT02160353	1
132	Astellas Pharma Global Development, Inc. (2016): 9785-CL-0123 2016-001694-32 (EudraCT Number) - A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study (NCT02960022). Stand des Eintrags: 25.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02960022">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02960022</a>	NCT02960022	2
133	AstraZeneca (2013): D4620C00001 - A Phase I, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Anti-tumour Activity of AZD8186 in Patients With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC), Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (sqNSCLC), Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and Patients With Known PTEN-deficient/Mutated or PIK3CB Mutated/ Amplified Advanced Solid Malignancies as Monotherapy and in Combination With Abiraterone Acetate or AZD2014 (NCT01884285). Stand des Eintrags: 18.09.2017.	NCT01884285	1

	[Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01884285">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01884285</a>		
134	MedImmune LLC (2016): D9320C00001 - A Phase 1/1b Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of MEDI3726 in Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Treatment With Abiraterone or Enzalutamide (NCT02991911). Stand des Eintrags: 28.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02991911">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02991911</a>	NCT02991911	1
135	GlaxoSmithKline (2017): 204697 - A Phase IB Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK525762 in Combination With Androgen Deprivation Therapy and Other Agents in Subjects With Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) (NCT03150056). Stand des Eintrags: 09.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03150056">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03150056</a>	NCT03150056	1
136	Cougar Biotechnology, Inc. (2013): CR016948 COU-AA-011 (Other Identifier: Cougar Biotechnology, Inc.) - A Phase 1 Single Dose Open-Label Pharmacokinetic Study of Abiraterone Acetate in Male Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Matched Control Participants With Normal Hepatic Function (NCT02001571). Stand des Eintrags: 05.12.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02001571">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02001571</a>	NCT02001571	1
137	Radboud University (2015): UMCN AKF-14.07 - Optimizing Abiraterone (Zytiga®) Therapy by Exploring the Relation Between an Early Biomarker - Drug Exposure - as a Predictor for Drug Response in Patients With mCRPC (NCT02426333). Stand des Eintrags: 31.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02426333">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02426333</a>	NCT02426333	1
138	University Health Network, Toronto (2015): BARRIER-P - An Open-label Phase 2 Multi-center Study of Enzalutamide and Abiraterone and Biomarkers of Androgen Response and Resistance During Rising PSA: BARRIER-P Trial (NCT02429193). Stand des Eintrags: 13.04.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02429193">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02429193</a>	NCT02429193	2
139	GU Research Network, LLC (2016): GURN-AA-201-OLE - An Open-label Extension (OLE), Expanded Access Study, to Assess Long-term Safety of SoluMatrix™ Abiraterone Acetate 500mg (4 x 125 mg qd) With Methylprednisolone (4mg Bid) in Patients Who Completed Study Number CHL-AA-201 (NCT02887976). Stand des Eintrags: 05.09.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02887976">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02887976</a>	NCT02887976	1
140	UNICANCER (2013): GEP12-UC-0101/1104 - Safety and Efficacy of Radiotherapy Combined With a 6-month LH-RH Agonist and Abiraterone Hormone Therapy Treatment in Biochemically-relapsing	NCT01780220	2

	Prostate Cancer Following Surgery (NCT01780220). Stand des Eintrags: 30.01.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01780220">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01780220</a>		
141	The Netherlands Cancer Institute (2017): m16OST - 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 (NCT03295565). Stand des Eintrags: 28.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03295565">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03295565</a>	NCT03295565	1
142	Radboud University (2016): UMCN-AKF-16.04 - Improving Bio-availability of the Expensive Oral Oncolytic Drug Abiraterone by Food Intake (NCT02883166). Stand des Eintrags: 27.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02883166">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02883166</a>	NCT02883166	4
143	Pfizer (2017): MDV3800-06 C3441006 (Other Identifier: Alias Study Number) 2016-002036-32 (EudraCT Number) - A Phase 2, Open-label, 2-arm, Response Rate Study Of Talazoparib In Men With Dna Repair Defects And Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Who Previously Received Taxane-based Chemotherapy And Progressed On At Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide And/or Abiraterone Acetate/Prednisone) (NCT03148795). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03148795">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03148795</a>	NCT03148795	1
144	University Health Network, Toronto (2015): ACDC-RP - Anti-Androgens and Cabazitaxel in Defining Complete Response in Prostatectomy (ACDC-RP Trial): A Randomized, Open-label, Multi-centre Phase-2 Study Evaluating the Pathological Complete Response (pCR) Rate Following Neoadjuvant Therapy in Participants With High-risk Prostate Carcinoma for Whom Radical Prostatectomy is Indicated (NCT02543255). Stand des Eintrags: 02.12.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02543255">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02543255</a>	NCT02543255	2
145	Churchill Pharmaceutical LLC (2016): CHL-AA-202 - An Open-Label, Single-Arm, Multiple Center Extension Study to Evaluate One Year of Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With YONSA™ 500 mg (4 x 125 mg qd) With Methylprednisolone (4 mg Bid) (NCT02962284). Stand des Eintrags: 11.11.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02962284">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02962284</a>	NCT02962284	1
146	Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere (2017): CIC1421-17-08 - Cardiotoxicity of Abiraterone in the National French Pharmacovigilance Database and in the European Clinical Trials Database (EudraCT) (NCT03243604). Stand des Eintrags: 09.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03243604">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03243604</a>	NCT03243604	2
147	Boehringer Ingelheim (2014): 1280.8 2013-004011-41 (EudraCT Number) - A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, Versus Enzalutamide	NCT02204072	1

	Alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone (NCT02204072). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02204072">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02204072</a>		
148	Tianjin Medical University Second Hospital (2017): mCRPC-PA - Development of Tissue Predictors of Abiraterone Benefit in Men With mCRPC (NCT03176381). Stand des Eintrags: 08.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03176381">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03176381</a>	NCT03176381	1
149	MedSIR (2016): MedOPP098 - 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 Besides AR-V7 Mutational Status (NCT03002220). Stand des Eintrags: 11.01.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03002220">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03002220</a>	NCT03002220	1
150	VA Office of Research and Development (2017): ONCA-013-16F - Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer (NCT03298087). Stand des Eintrags: 29.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03298087">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03298087</a>	NCT03298087	1
151	Medical Research Council (2005): CDR0000455008 MRC-STAMPEDE EU-205102 MRC-PR08 ISRCTN78818544 EUDRACT-2004-000193-31 - STAMPEDE: Systemic Therapy in Advanced or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy - Androgen Suppression-Based Therapy Alone or Combined With Zoledronic Acid, Docetaxel, Prednisolone, Celecoxib, Abiraterone, Enzalutamide and/or Radiotherapy, Metformin and Transdermal Oestradiol in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Prostate Cancer (NCT00268476). Stand des Eintrags: 25.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00268476">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00268476</a>	NCT00268476	E
152	Janssen Research & Development, LLC (2012): CR100797 212082PCR3010 (Other Identifier: Janssen Research & Development, LLC) 2011-005243-28 ( EudraCT Number ) - A Phase 3b Multicenter, Open-label Abiraterone Acetate Long-term Safety Study (NCT01517802). Stand des Eintrags: 25.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01517802">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01517802</a>	NCT01517802	1
153	M.D. Anderson Cancer Center (2010): 2010-0070 NCI-2011-00267 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Maximal Androgen Depletion Followed by Randomization of Maximal Androgen Ablation With Molecular Targeted Therapies (NCT01254864). Stand des Eintrags: 15.12.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01254864">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01254864</a>	NCT01254864	2
154	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 16-485 - A Phase 2 Study of Docetaxel Plus Apalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Post Abiraterone Acetate (NCT03093272). Stand des Eintrags:	NCT03093272	1

	03.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03093272">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03093272</a>		
155	Donald Trump, MD (2017): 16-2200 - A Phase II Study of Oral Calcitriol in Combination With Ketoconazole in Castration Resistant Prostate Cancer, Progressing Despite Primary ADT and Abiraterone (NCT03261336). Stand des Eintrags: 25.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03261336">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03261336</a>	NCT03261336	1
156	Dr. Han Xu, President/CEO / PD / PI / Monitor / IRB Chair (2015): ANDA208414 FWA00015357 ( Registry Identifier: Federalwide Assurance (FWA) ) IORG0007849 ( Registry Identifier: Institution or Organization (IORG) ) IRB00009424 (Registry Identifier: Institutional Review Board (IRB)) ANDA208414 ( Registry Identifier: Abbreviated New Drug Application (ANDA)) IND78420 ( Registry Identifier: Investigational New Drug (IND) EXEMPT) NPI1831468511 (Registry Identifier: National (Individual Healthcare) Provider Identifier (NPI) ) NPI1023387701 ( Registry Identifier: National (Organization Healthcare) Provider Identifier (NPI)) - Discover the Relationship Between the Oncology Drug Therapeutic Efficacy and the Relative Drug Target SNP Genotyping, and the Relationship Between the Oncology Drug Therapeutic Safety and the Relative Drug Target SNP Genotyping. (NCT02403505). Stand des Eintrags: 31.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02403505">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02403505</a>	NCT02403505	2
157	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2016): GCO 16-1593 CABAZL07459 (Other Identifier: Sanofi) ONC-2014-168 Other Identifier: Bayer) - Clinical Trial of a Rapidly Cycling, Non-Cross Reactive Regimen of Approved Therapeutic Agents to Treat Prostate Cancer (NCT02903160). Stand des Eintrags: 11.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02903160">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02903160</a>	NCT02903160	2
158	GlaxoSmithKline (2015): 201672 - A Phase I, Open-Label, Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide (Xtandi) or Abiraterone (Zytiga) in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02380313). Stand des Eintrags: 06.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02380313">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02380313</a>	NCT02380313	1
159	Gilead Sciences (2015): GS-US-350-1604 2015-003741-26 (EudraCT Number) - A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination With Enzalutamide in Subjects With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (NCT02607228). Stand des Eintrags: 11.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607228">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02607228</a>	NCT02607228	1
160	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (2016): INT 71/14 - Phase II Trial of Abiraterone Acetate in Patients With Relapsed and/or Metastatic, Castration Resistant Salivary Gland Cancers	NCT02867852	1

	(NCT02867852). Stand des Eintrags: 23.08.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02867852">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02867852</a>		
161	Lawson Health Research Institute (2014): PET CRPC - Assessment of CRPC Response Through Comprehensive Characterization Using Novel Biomarkers (PET CRPC) (NCT02121600). Stand des Eintrags: 10.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02121600">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02121600</a>	NCT02121600	2
162	Novartis Pharmaceuticals (2012): CCFG920X2101 2012-001961-33 (EudraCT Number) - A Phase I/II, Multicenter, Open-label Dose Finding Study of Oral CFG920 in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (NCT01647789). Stand des Eintrags: 18.01.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01647789">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01647789</a>	NCT01647789	1
163	University Health Network, Toronto (2015): 15-9075 - TOward Personalizing Care for Older Men With mCRPC - Understanding and Predicting Treatment Toxicities (the TOPCOP Study) (NCT02512185). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02512185">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02512185</a>	NCT02512185	1
164	Exosome Diagnostics, Inc. (2016): ECT2015-004 - Detection of ARv7 in the Plasma of Men With Advanced Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (MCRP) (NCT03236688). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03236688">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03236688</a>	NCT03236688	1
165	Aragon Pharmaceuticals, Inc. (2010): CR103304 ARN-509-001 (Other Identifier: Aragon Pharmaceuticals, Inc) - An Open-Label, Phase 1/2, Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 in Patients With Progressive Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01171898). Stand des Eintrags: 06.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01171898">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01171898</a>	NCT01171898	1
166	Progenics Pharmaceuticals, Inc. (2012): PSMA ADC 2301 - A Phase 2, Open-label, Multicenter Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (NCT01695044). Stand des Eintrags: 24.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01695044">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01695044</a>	NCT01695044	1
167	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2014): J14146 NA_00046414 (Other Identifier: JHU IRB) - A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy vs. Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer (NCT02286921). Stand des Eintrags: 11.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02286921">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02286921</a>	NCT02286921	1
168	Centre Francois Baclesse (2016): 2016-001248-20 - Impact of New Generation Hormono-therapy on Cognitive Functions in Elderly Patients Treated for a Metastatic Prostate Cancer (NCT02907372). Stand des	NCT02907372	1

	Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02907372">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02907372</a>		
169	Mayo Clinic (2013): MC1351 NCI-2013-01628 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Mod13-001296-38 13-001296 MC1351 ( Other Identifier: Mayo Clinic ) P30CA015083 ( U.S. NIH Grant/Contract ) - PROstate Cancer Medically Optimized Genome Enhanced ThErapy (PROMOTE) (NCT01953640). Stand des Eintrags: 07.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01953640">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01953640</a>	NCT01953640	4
170	Duke University (2015): Pro00063296 - Defining the Relevant Immune Checkpoints Expressed on Metastatic Prostate Cancer Circulating Tumor Cells (NCT02456571). Stand des Eintrags: 13.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02456571">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02456571</a>	NCT02456571	4
171	Andrew J. Armstrong, MD (2012): Pro00032421 c11-082 (Other Grant/Funding Number: PCCTC) - The CATCH Prostate Cancer Trial: Cabazitaxel And Tasquinimod in Men With Castration-Resistant Heavily Pre-treated Prostate Cancer (NCT01513733). Stand des Eintrags: 15.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01513733">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01513733</a>	NCT01513733	1
172	Innocrin Pharmaceutical (2013): INO-VT-464-CL-001 VMT-VT-464-CL-001 (Other Identifier: Innocrin) - A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02012920). Stand des Eintrags: 22.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02012920">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02012920</a>	NCT02012920	1
173	Duke University (2014): Pro00056936 - Development of Circulating Molecular Predictors of Chemotherapy and Novel Hormonal Therapy Benefit in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02269982). Stand des Eintrags: 16.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02269982">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02269982</a>	NCT02269982	1
174	Suzhou Kintor Pharmaceutical Inc, (2016): GT0918-US-1001 - A Phase 1/2, Multi-Center, Open-Label, Two-Stage Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GT0918 in Subjects With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02826772). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02826772">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02826772</a>	NCT02826772	1
175	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2016): J15232 IRB00082289 (Other Identifier: JHMIRB ) - Comparison of PSMA-based 18F-DCFPyL PET/CT to Conventional Imaging in the Evaluation of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02856100). Stand des Eintrags: 04.08.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02856100">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02856100</a>	NCT02856100	1

176	Asan Medical Center (2011): UOSG-AMC-0802 - A Prosepective Phase II Study of Gemcitabine and Oxaliplatin in Combination With Prednisolone for the Treatment of Hormone Refracotry Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel Regimen (NCT01487720). Stand des Eintrags: 03.12.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01487720">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01487720</a>	NCT01487720	1
177	University of Southern California (2016): 4P-15-4 NCI-2016-00958 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program) ) 4P-15-4 ( Other Identifier: USC / Norris Comprehensive Cancer Center ) P30CA014089 ( U.S. NIH Grant/Contract ) - Studies of Cell-Free DNA and RNA in Blood From Patients Being Treated for Prostate Cancer (NCT02853097). Stand des Eintrags: 22.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02853097">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02853097</a>	NCT02853097	4
178	ESSA Pharmaceuticals (2015): EPI-506-CS-0001 - A Phase 1/2 Open-Label Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of Oral EPI-506 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02606123). Stand des Eintrags: 04.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02606123">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02606123</a>	NCT02606123	1
179	Zenith Epigenetics (2016): ZEN003694-002 - A Phase 1b Safety and Tolerability Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02711956). Stand des Eintrags: 30.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02711956">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02711956</a>	NCT02711956	1
180	Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2014): SOG-MIE-2014-04 2014-003192-28 (EudraCT Number ) - Phase II Multicenter Study to Analyze the Predictive Value of Fusion Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Metastatic CRPC no Previously Treated With Chemotherapy (NCT02288936). Stand des Eintrags: 10.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02288936">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02288936</a>	NCT02288936	1
181	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 13-143 - A Phase 2 Study of the Dual mTOR Inhibitor MLN0128 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) (NCT02091531). Stand des Eintrags: 04.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02091531">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02091531</a>	NCT02091531	1
182	University of California, San Francisco (2015): 125519 - Radiologically Guided Biopsies of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) to Identify Adaptive Mechanisms of Resistance (NCT02432001). Stand des Eintrags: 24.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02432001">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02432001</a>	NCT02432001	1
183	Erasmus Medical Center (2017): NL58639.056.16 - 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) (NCT03050866). Stand des Eintrags:	NCT03050866	2



	14.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050866">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050866</a>		
184	Erasmus Medical Center (2015): NL55865.078.15 - Non-randomized Phase 2 Open-label Multicenter Study Determining the Response to Cabazitaxel in Metastatic Prostate Cancer (mCRPC) Patients With AR-V7 Positive Circulating Tumor Cells (CTCs): CARVE (NCT02621190). Stand des Eintrags: 17.08.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02621190">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02621190</a>	NCT02621190	1
185	Endocyte (2014): EC1169-01 - A Phase 1 Study of A Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting-Tubulysin Conjugate EC1169 In Patients With Recurrent Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC) (NCT02202447). Stand des Eintrags: 26.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02202447">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02202447</a>	NCT02202447	1
186	Rahul Aggarwal (2015): 145515 - A Phase 1b/2 Study of the Oral CDK4/6 Inhibitor LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NCT02494921). Stand des Eintrags: 08.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02494921">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02494921</a>	NCT02494921	1
187	Hoffmann-La Roche (2017): CO39385 2016-003092-22 (EudraCT Number ) - A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen (NCT03016312). Stand des Eintrags: 15.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03016312">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03016312</a>	NCT03016312	1
188	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2013): LCCC 1231 12-2562 (Other Identifier: UNC IRB) - LCCC 1231: Observational Longitudinal Study of Pain in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (NCT02008058). Stand des Eintrags: 17.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02008058">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02008058</a>	NCT02008058	1
189	Institute of Cancer Research, United Kingdom (2015): ICR-CTSU/2012/10037 2013-004091-34 (EudraCT Number) CRUKE/12/050 ( Other Grant/Funding Number: Cancer Research UK ) ISRCTN17168679 ( Registry Identifier: Randomised Controlled Trials ) ISS53630011 ( Other Grant/Funding Number: AstraZenca ) - A Randomised Phase II Study of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With AZD5363 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RE-AKT) (NCT02525068). Stand des Eintrags: 17.08.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02525068">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02525068</a>	NCT02525068	1
190	Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) (2016): OCOG-2016-MISTER - Assessment of New Molecular Imaging Strategies for Prostate Cancer: Predictive Value of Established and Novel Positron Emission	NCT02813226	1

	Tomography (PET) Radiotracers in Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02813226). Stand des Eintrags: 19.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02813226">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02813226</a>		
191	AstraZeneca (2010): D3760C00001 2010-020232-19 (EudraCT Number ) IND 111707 - A Phase I, Open-Label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-tumour Activity of Ascending Doses of AZD3514 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. (NCT01162395). Stand des Eintrags: 12.01.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01162395">https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01162395</a>	NCT01162395	1
EU Clinical Trials Register			
192	Astellas Pharma Europe B.V. (2014): 9785-CL-0410 - A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate (2013-002271-17). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002271-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002271-17</a>	2013-002271-17	1
193	The Department of Urology (2017): HEAT01 - Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial (2017-000099-27). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000099-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000099-27</a>	2017-000099-27	1
194	Exelixis, Inc. (2012): XL184-306 - 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 (2012-001426-99). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2012-001426-99	1
195	Innocrin Pharmaceuticals, Inc. (2011): INO-VT-464-CL-001 - A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer (2011-004103-20). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2011-004103-20	1
196	The Royal Marsden NHS Foundation Trust (2015): - [18F] DIHYDRO-TESTOSTERONE PET IMAGING IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE PROSTATE CANCER (2014-005684-32). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005684-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005684-32</a>	2014-005684-32	2
197	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2017): CO39303 - A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL TESTING IPATASERTIB PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/PREDNISOLONE, RELATIVE TO PLACEBO PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/PREDNISOLONE IN ADULT MALE PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC OR MILDLY SYMPTOMATIC,	2016-004429-17	1

	PREVIOUSLY UNTREATED, METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER (2016-004429-17). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004429-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004429-17</a>		
198	SOGUG (2014): SOG-MIE-2014-04 - Phase II multicenter study to analyze the predictive value of fusion gene TMRSS2-ETS in response to enzalutamide in patients with metastatic CRPC no previously treated with chemotherapy (2014-003192-28). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003192-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003192-28</a>	2014-003192-28	1
199	SOGUG - Spanish Oncology Genitourinary Group (2013): ABIDO - Abiraterona acetate maintenance in combination with docetaxel after disease progression to abiraterona acetate in metastatic castration resistant prostate cancer. Randomized phase II study. (2013-003811-23). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003811-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003811-23</a>	2013-003811-23	1
200	Janssen Oncology, Inc. (2008): COU-AA-003-EXT - 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-003 (2008-002210-22). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2008-002210-22	1
201	Universität des Saarlandes (2013): 001 - Randomized phase-II trial of abiraterone acetate plus LHRH-therapy versus abiraterone acetate sparing LHRH-therapy in patients with progressive chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer (SPARE) (2012-005717-39). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005717-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005717-39</a>	2012-005717-39	1
202	Janssen Oncology, Inc. (2007): COU-AA-001Ext - An Expanded Access Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients with Advanced Prostate Cancer Who Have Completed CB7630 Clinical Study COU-AA-001 (2006-006755-12). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006755-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006755-12</a>	2006-006755-12	1
203	Centre François Baclesse (2016): COG-PRO - Impact of new generation hormono-therapy on cognitive functions in elderly patients treated for a metastatic prostate cancer (2016-001248-20). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001248-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001248-20</a>	2016-001248-20	2
204	The Institute of Cancer Research (2016): - Targeting cancer care with the use of genetic profiling (2016-000869-23). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2016-000869-23	1

205	Laboratoires Leurquin Mediolanum S.A.S. (2014): MED-GX301-02 - A randomised, parallel-group, open-label Phase II trial of the immunological effects of three regimens of GX301 vaccination in castration-resistant prostate cancer patients who have achieved response to first-line chemotherapy. (2014-000095-26). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000095-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000095-26</a>	2014-000095-26	1
206	The Institute of Cancer Research (2014): CCR3972 - A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer (2013-004091-34). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004091-34</a>	2013-004091-34	1
207	ICORG (2011): ICORG11-04 - After Primary Therapy (2011-003847-22). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003847-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003847-22</a>	2011-003847-22	1
208	Cougar Biotechnology, Inc (2007): COU-AA-004 - Docetaxel-Based Chemotherapy (2007-002725-74). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002725-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002725-74</a>	2007-002725-74	2
209	Gilead Sciences, Inc. (2016): GS-US-350-1604 - A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination with Enzalutamide in Subjects with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. (2015-003741-26). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003741-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003741-26</a>	2015-003741-26	1
210	Cougar Biotechnology, Inc (2005): COU-AA-001 - A Phase I/II Open Label Study of the 17 $\alpha$ -hydroxylase/ C17,20 lyase inhibitor, Abiraterone acetate, in Patients with Prostate Cancer who have failed hormone therapy (2005-001166-13). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001166-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001166-13</a>	2005-001166-13	1
211	Modra Pharmaceuticals B.V. (2017): M17DOC - M17DOC: Multicenter safety, feasibility and pharmacokinetic phase I trial of ModraDoc006/r in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (2016-005056-13). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2016-005056-13	1
212	Cougar Biotechnology, Inc (2006): COU-AA-003 - 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 (2006-004571-36). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2006-004571-36	1

213	Erasmus MC Cancer Institute (2016): 2016-02 - 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) (2016-002993-11). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2016-002993-11	1
214	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research - EWIV (2014): C-II-010 - Randomized phase II CABazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention TriAl (CAINTA) (2013-005504-34). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2013-005504-34	2
215	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2016): 3475-199 - Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199) (2015-003644-40). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2015-003644-40	1
216	The Institute of Cancer Research (2017): CCR4500 - ACE: Proof of concept Phase I/II trial of the CXCR2 antagonist AZD5069, administered in combination with enzalutamide, in patients with metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC) (2016-003141-28). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003141-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003141-28</a>	2016-003141-28	1
217	Boehringer Ingelheim bv (2015): 1280.8 - A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, versus Enzalutamide alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone (2013-004011-41). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004011-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004011-41</a>	2013-004011-41	1
218	University of Birmingham (2012): RG12-024 - 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 docetaxel at inception of primary hormone therapy (2012-003835-40). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2012-003835-40	1
219	AstraZeneca (2017): D081DC00007 - A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations (2016-000300-28). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000300-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000300-28</a>	2016-000300-28	1

220	Genentech Inc. (2012): GO27983 - A PHASE Ib/II STUDY OF GDC-0068 OR GDC-0980 WITH ABIRATERONE ACETATE VERSUS ABIRATERONE ACETATE IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH DOCETAXEL-BASED CHEMOTHERAPY (2011-004126-10). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004126-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004126-10</a>	2011-004126-10	1
221	Janssen-Cilag International NV (2012): 212082PCR3011 - A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (mHNPC) (2012-002940-26). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002940-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002940-26</a>	2012-002940-26	E
222	Umeå University Hospital (2015): AbiCab - 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 cabazitaxel (2015-000270-36). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2015-000270-36	1
223	Arno Therapeutics Inc (2013): ARN-AR18-CT-102 - A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer (2013-004405-30). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2013-004405-30	1
224	Janssen-Cilag International NV (2013): 212082-PCR-2023 - A Randomized Phase 2 Study Evaluating Abiraterone Acetate With Different Steroid Regimens for Preventing Symptoms Associated With Mineralocorticoid Excess in Asymptomatic, Chemotherapy-Naïve and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients (2012-004331-23). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004331-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004331-23</a>	2012-004331-23	1
225	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (2016): ABI-STAR-2016 - Correlation between common clinical outcome parameters, CTC-changes and ARV7-status (androgen receptor splice variant 7) in patients with mCRPC treated with first line abiraterone acetat (Zytiga®) (2016-002735-16). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002735-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002735-16</a>	2016-002735-16	1
226	Sanofi-aventis Groupe (2015): LPS14201 - targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated with Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD) (2014-004676-29). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004676-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004676-29</a>	2014-004676-29	1

227	Janssen-Cilag International NV (2015): 56021927PCR3001 - 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-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (2014-001718-25). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001718-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001718-25</a>	2014-001718-25	1
228	Bayer AG (2014): BAY88-8223/15396 - A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of radium-223 dichloride in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve subjects with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (2013-003438-33). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003438-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003438-33</a>	2013-003438-33	1
229	Irish Clinical Oncology Research Group CLG, trading as Cancer Trials Ireland (2014): 13-23 - Phase II Single-arm Study evaluating Neoadjuvant (pre-radical radiotherapy) Abiraterone acetate (plus prednisolone) and Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonist in high risk localised prostate carcinoma (2014-001128-31). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001128-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001128-31</a>	2014-001128-31	1
230	Clovis Oncology, Inc. (2017): CO-338-063 - 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 Homologous Recombination Deficiency (2016-003163-20). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2016-003163-20	1
231	Netherlands Cancer Institute (2017): CABAZ_L_07454 - 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) (2016-004963-38). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2016-004963-38	1
232	UNICANCER (2015): UC-0160/1105 - A prospective randomised phase III study of androgen deprivation therapy (+/- docetaxel) with or without local radiotherapy with or without abiraterone acetate and prednisone in patient with metastatic hormone-naïve prostate cancer. (2012-000142-35). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2012-000142-35	1
233	Janssen-Cilag International NV (2012): 212082PCR3010 - A Phase 3b Multicenter, Open-label Abiraterone Acetate Long-term Safety Study (2011-005243-28). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005243-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005243-28</a>	2011-005243-28	1

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005243-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005243-28</a>		
234	Novartis Farmaceutica S.A. (2012): CBEZ235D2101 - Phase Ib dose finding study of abiraterone acetate plus BEZ235 or BKM120 in patients with castration-resistant prostate cancer (2012-002250-23). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002250-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002250-23</a>	2012-002250-23	1
235	sanofi-aventis recherche et développement (2012): TCD12128 - A Phase I/II Study of Cabazitaxel Combined with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) whose Disease has Progressed after Docetaxel Chemotherapy (2011-001506-96). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001506-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001506-96</a>	2011-001506-96	1
236	Radboud UMC (2015): UMCN-AKF-14.07 - 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) (2014-004513-90). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2014-004513-90	1
237	Janssen-Cilag International NV (2009): COU-AA-302 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (2008-008004-41). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008004-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008004-41</a>	2008-008004-41	1
238	Janssen-Cilag International NV (2010): 212082PCR3001 - An Open Label Study of Abiraterone Acetate in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed After Taxane-Based Chemotherapy (2010-021425-13). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2010-021425-13	1
239	Novartis Farmaceutica S.A. (2012): CFG920X2101 - A phase I/II, multicenter, open-label dose finding study of oral CFG920 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (2012-001961-33). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2012-001961-33	1
240	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO) (2016): MedOPPO98 - 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 besides AR-V7 mutational status (2016-001888-36). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2016-001888-36	1



241	AstraZeneca AB (2013): D081DC00008 - 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 Treatment in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Chemotherapy Containing Docetaxel (2013-003520-37). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2013-003520-37	1
242	Medivation, Inc. (2016): MDV3800-06 - A Phase 2, Open-Label, 2-Arm, Response Rate Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Previously Received Taxane-Based Chemotherapy and Progressed on at Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide and/or Abiraterone Acetate/Prednisone) (2016-002036-32). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002036-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002036-32</a>	2016-002036-32	1
243	Medivation, Inc. (2013): MDV3100-10 - A Phase 4, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. (2013-000722-54). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000722-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000722-54</a>	2013-000722-54	1
244	Astex Pharmaceuticals Inc (2012): AT13387-04 - A Phase 2 Study of Hsp90 Inhibitor AT13387 Alone or in Combination with Abiraterone Acetate in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) no Longer Responding to Abiraterone (2012-001574-28). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001574-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001574-28</a>	2012-001574-28	1
245	DexTech Medical AB (2014): ODX-002 - 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) (2014-002054-39). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2014-002054-39	1
246	Janssen-Cilag International N.V. (2016): 64091742PCR2001 - A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies (2016-002057-38). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2016-002057-38	1
247	Centre Oscar Lambret (2015): 1301 - Impact of a treatment with zoledronic acid on bone mineral density in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, chemo-naïve and receiving abiraterone acetate (2013-001146-34). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001146-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001146-34</a>	2013-001146-34	1

248	Essa Pharmaceuticals Corp. (2016): EPI-506-CS-0001 - A Phase 1/2 Open-label Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Oral EPI-506 in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (2015-004764-10). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004764-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004764-10</a>	2015-004764-10	1
249	Clovis Oncology, Inc. (2016): CO-338-052 - with Homologous Recombination Deficiency (2016-003162-13). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2016-003162-13	2
250	Isis Pharmaceuticals, Inc. (2011): ISIS 183750-CS3 - A Phase 1b/2 Study of Docetaxel and Prednisone, with or without ISIS 183750 (an eIF4E Inhibitor), in Patients with Castrate-Resistant Prostate Cancer (2010-022239-12). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2010-022239-12	1
251	AB Science (2014): AB12003 - 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 in combination with docetaxel in first line metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (2013-000809-23). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2013-000809-23	1
252	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd (2015): BET115521 - A phase I/II open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of GSK525762 in subjects with NUT midline carcinoma (NMC) and other cancers (2014-004982-25). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004982-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004982-25</a>	2014-004982-25	1
253	CENTRE ANTOINE LACASSAGNE (2013): 2012/41 - Pharmacogenetic study in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate (2012-005036-28). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005036-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005036-28</a>	2012-005036-28	1
254	Fundacion Publica Andaluza para la Gestion de la Investigacion en Salud de Sevilla (2012): Abifood01 - Phase I, randomized, open design trial to evaluate the effect of food (fasting, fat meal and standard meal) on the pharmacokinetics of abiraterone acetate at reduced doses, compared with conventional-dose abiraterone acetate administered fasting in patients with metastatic prostatic cancer resistant to castration that have progressed to docetaxel. (2012-003226-25). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003226-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003226-25</a>	2012-003226-25	1
255	AOU SAN LUIGI GONZAGA - SCU ONCOLOGIA MEDICA (2013): 2013-000674-30 - Multicenter clinical trial, randomized phase II	2013-000674-30	4

	"window of opportunity" which aims to test the biological activity of abiraterone acetate administered as neoadjuvant therapy in patients with prostate cancer at high risk. (multicenter study). (2013-000674-30). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000674-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000674-30</a>		
256	Glasgow University (2014): MAdCaP2013 - 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 docetaxel. (2013-002014-13). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>	2013-002014-13	1
257	Janssen Oncology, Inc. (2008): COU-AA-301 - 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 (2007-005837-13). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005837-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005837-13</a>	2007-005837-13	1
258	Exelixis, Inc. (2012): XL184-307 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100 (2012-001834-33). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001834-33</a>	2012-001834-33	1
<b>WHO ICTRP</b>			
259	Individual Dr. Niall Corcoran (2012): Nil - Phase II neo-adjuvant study of 'super-castration' with combination Degarelix, Abiraterone, Bicalutamide and Prednisone in high-risk localized prostate cancer to assess effects on complete pathological response rates. (ACTRN12612000772842). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000772842">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000772842</a>	ACTRN12612000772842	1
260	Cougar Biotechnology, Inc (2005): COU-AA-001 - A Phase I/II Open Label Study of the 17 $\alpha$ -hydroxylase/ C17,20 lyase inhibitor, Abiraterone acetate, in Patients with Prostate Cancer who have failed hormone therapy (EUCTR2005-001166-13-GB). Stand des Eintrags: 01.04.2012. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001166-13-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001166-13-GB</a>	2005-001166-13	1
261	Cougar Biotechnology, Inc (2006): COU-AA-003 - A Phase II Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients with Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen	2006-004571-36	1

	Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy (EUCTR2006-004571-36-GB). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004571-36-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-004571-36-GB</a>		
262	Janssen Oncology, Inc. (2007): COU-AA-001Ext - An Expanded Access Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients with Advanced Prostate Cancer Who Have Completed CB7630 Clinical Study COU-AA-001 (EUCTR2006-006755-12-GB). Stand des Eintrags: 02.05.2012. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006755-12-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-006755-12-GB</a>	2006-006755-12	1
263	Cougar Biotechnology, Inc (2007): COU-AA-004 - A Phase II Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) and Prednisone in (EUCTR2007-002725-74-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002725-74-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-002725-74-GB</a>	2007-002725-74	2
264	Janssen Oncology, Inc. (2008): COU-AA-003-EXT - 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-003 (EUCTR2008-002210-22-GB). Stand des Eintrags: 02.05.2012. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002210-22-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002210-22-GB</a>	2008-002210-22	1
265	Universität des Saarlandes (2013): 001 - Randomized phase-II trial of abiraterone acetate plus LHRH-therapy versus abiraterone acetate sparing LHRH-therapy in patients with progressive chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer (SPARE) - SPARE (EUCTR2012-005717-39-DE). Stand des Eintrags: 01.04.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005717-39-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005717-39-DE</a>	2012-005717-39	1
266	AOU SAN LUIGI GONZAGA - SCU ONCOLOGIA MEDICA (2013): 2013-000674-30 - Multicenter clinical trial, randomized phase II "window of opportunity" which aims to test the biological activity of abiraterone acetate administered as neoadjuvant therapy in patients with prostate cancer at high risk. (multicenter study). - abiraterone neoadiuvante (EUCTR2013-000674-30-IT). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL:	2013-000674-30	4

	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000674-30-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000674-30-IT</a>		
267	Bayer HealthCare AG (2014): BAY88-8223/15396 - A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of radium-223 dichloride in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve subjects with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (EUCTR2013-003438-33-IT). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003438-33-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003438-33-IT</a>	2013-003438-33	1
268	SOGUG - Spanish Oncology Genitourinary Group (2013): ABIDO - Abiraterone acetate maintenance in combination with docetaxel after disease progression to abiraterone acetate in metastatic castration resistant prostate cancer. Randomized phase II study. - ABIDO (EUCTR2013-003811-23-ES). Stand des Eintrags: 02.01.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003811-23-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003811-23-ES</a>	2013-003811-23	1
269	Arno Therapeutics Inc (2013): ARN-AR18-CT-102 - A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer - Onapristone prostate phase 1-2 (EUCTR2013-004405-30-GB). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004405-30-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004405-30-GB</a>	2013-004405-30	1
270	NHS Greater Glasgow and Clyde (UK) (2013): 2013-002014-13 Sponsor reference number: GN12ON129 - A phase I/randomised phase II trial of abiraterone acetate with or without RO5503781 in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRCP) who have not previously received docetaxel (ISRCTN38949950). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38949950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38949950</a>	ISRCTN38949950	1
271	Medical Research Council (UK) (2004): 2004-000193-31 N/A NCT00268476 - Systemic therapy in advanced or metastatic prostate cancer: evaluation of drug efficacy (ISRCTN78818544). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78818544</a>	ISRCTN78818544	E

272	Cougar Biotechnology, Inc. (2007): COU-AA-001 CR016909 - A Phase I/II Open Label Study of the 17 $\alpha$ -Hydroxylase/ C17,20 Lyase Inhibitor, Abiraterone Acetate in Patients With Prostate Cancer Who Have Failed Hormone Therapy (NCT00473512). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00473512">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00473512</a>	NCT00473512	1
273	Janssen Research & Development, LLC (2007): COU-AA-002 CR016969 - Phase I/II Open Label Dose Escalation Study of the 17 $\alpha$ -Hydroxylase/ C17,20-Lyase Inhibitor, Abiraterone Acetate in Hormone Refractory Prostate Cancer (NCT00473746). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00473746">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00473746</a>	NCT00473746	1
274	Cougar Biotechnology, Inc. (2007): COU-AA-003 COU-AA-003EXT CR016915 - 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 (NCT00474383). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00474383">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00474383</a>	NCT00474383	1
275	Janssen Research & Development, LLC (2007): COU-AA-BMA CR016906 - An Observational Study of Continuous Oral Dosing of an Irreversible CYP17 Inhibitor, Abiraterone Acetate (CB7630), in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Evaluating Androgens and Steroid Metabolites in Bone Marrow Plasma (NCT00544440). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00544440">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00544440</a>	NCT00544440	1
276	Cougar Biotechnology, Inc. (2008): COU-AA-BE CR016933 - A Pharmacokinetics Study to Assess the Oral Administration of CB7630 (Abiraterone Acetate) Capsule Formulation and Tablet Formulation in Patients With Prostate Cancer (NCT00600535). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00600535">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00600535</a>	NCT00600535	4
277	Cougar Biotechnology, Inc. (2008): COU-AA-301 CR016924 - 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 (NCT00638690). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00638690">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00638690</a>	NCT00638690	1
278	Janssen Research & Development, LLC (2009): 2008-008004-41 COU-AA-302 CR016927 - A Phase 3, Randomized, Double-blind,	NCT00887198	1

	Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT00887198). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00887198">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00887198</a>		
279	Janssen Research & Development, LLC (2009): COU-AA-006 CR016942 - A QT/QTc and Multi-dose PK Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT00910754). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910754">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00910754</a>	NCT00910754	1
280	Janssen Research & Development, LLC (2009): COU-AA-201 CR016936 - A Phase 2 Open-Label, Randomized, Multi-center Study of Neoadjuvant Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Leuprolide Acetate and Prednisone Versus Leuprolide Acetate Alone in Men With Localized High Risk Prostate Cancer (NCT00924469). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00924469">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00924469</a>	NCT00924469	2
281	Janssen Research & Development, LLC (2009): COU-AA-015 CR017128 - An Abiraterone Acetate Plus Prednisone Drug-Drug Interaction Study With Dextromethorphan and Theophylline in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01017939). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017939">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017939</a>	NCT01017939	1
282	University of Washington (2009): 7048 7048 - AbiRAD NCI-2009-01346 P30CA015704 - Phase II Trial of Radiation With Androgen Deprivation (RAD): Abiraterone Acetate, Prednisone and LHRH Agonist Prior to Radiation Therapy (NCT01023061). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01023061">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01023061</a>	NCT01023061	2
283	Cougar Biotechnology, Inc. (2010): COU-AA-203 CR016945 - A Randomized, Open-Label, Neoadjuvant Prostate Cancer Trial of Abiraterone Acetate Plus LHRHa Versus LHRHa Alone (NCT01088529). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088529">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01088529</a>	NCT01088529	4
284	Janssen Pharmaceutical K.K. (2010): CR017137 JNJ-212082-JPN-102 - Phase 1 Study of JNJ-212082 (Abiraterone Acetate) in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer	NCT01186484	1

	(NCT01186484). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01186484">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01186484</a>		
285	University of California, San Francisco (2010): CC# 085514 - A Phase II Study of Abiraterone Acetate in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) and Prior Therapy With Ketoconazole (NCT01199146). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199146">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01199146</a>	NCT01199146	1
286	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. (2010): 2010-021425-13 212082PCR3001 CR017479 - An Open Label Study of Abiraterone Acetate in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed After Taxane-Based Chemotherapy (NCT01217697). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217697">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217697</a>	NCT01217697	1
287	M.D. Anderson Cancer Center (2010): 2010-0070 NCI-2011-00267 - Maximal Androgen Depletion Followed by Randomization of Maximal Androgen Ablation With Molecular Targeted Therapies (NCT01254864). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01254864">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01254864</a>	NCT01254864	2
288	Southwest Oncology Group (2011): CDR0000696565 S1014 U10CA032102 - Abiraterone Acetate Treatment for Prostate Cancer Patients With a PSA of More Than Four Following Initial Androgen Deprivation Therapy Phase II (NCT01309672). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01309672">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01309672</a>	NCT01309672	1
289	Janssen Biotech, Inc. (2011): CR017932 Protocol 212082PCR2005 - A Multicenter, Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Subjects With Advanced Prostate Cancer Without Radiographic Evidence of Metastatic Disease (NCT01314118). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01314118</a>	NCT01314118	1
290	Mary-Ellen Taplin, MD (2011): 10-448 - Phase II Trial of Abiraterone Acetate Combined With Dutasteride With Correlative Assessment of Tumor Androgen Levels and Androgen Receptor Sequence and Signaling at Baseline and at Progression (NCT01393730). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff:	NCT01393730	2



	12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393730">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01393730</a>		
291	Cougar Biotechnology, Inc. (2011): COU-AA-206 CR018712 - A Phase 1b Safety Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) and Docetaxel in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT01400555). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400555</a>	NCT01400555	1
292	Janssen-Ortho Inc., Canada (2011): 212082PCR2008 CR018715 - An Open-Label Study to Determine the Short-Term Safety of Continuous Dosing of Abiraterone Acetate and Prednisone in Modified Fasting and Fed States to Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01424930). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01424930">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01424930</a>	NCT01424930	1
293	Genentech, Inc. (2011): 2011-004126-10 GO27983 - A Phase Ib/II Study of GDC-0068 or GDC-0980 With Abiraterone Acetate Versus Abiraterone Acetate in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy (NCT01485861). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485861">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01485861</a>	NCT01485861	1
294	Dendreon (2011): P11-3 - A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Sipuleucel-T With Concurrent Versus Sequential Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT01487863). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487863">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487863</a>	NCT01487863	1
295	University of Washington (2011): 0801 7639 NCI-2011-03745 P30CA015704 - Open Label Pharmacodynamic Study of Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer (NCT01503229). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01503229">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01503229</a>	NCT01503229	1
296	Sanofi (2012): 2011-001506-96 TCD12128 U1111-1121-6324 - A Phase I/II Study of Cabazitaxel Combined With Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Whose Disease Has Progressed After Docetaxel Chemotherapy (NCT01511536). Stand des	NCT01511536	1

	Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01511536">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01511536</a>		
297	Janssen Research & Development, LLC (2012): 2011-005243-28 212082PCR3010 CR100797 - A Phase 3b Multicenter, Open-label Abiraterone Acetate Long-term Safety Study (NCT01517802). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517802">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01517802</a>	NCT01517802	1
298	University of Chicago (2012): 11-0709 NCI-2012-00116 - A Prospective Randomized Pilot Study Evaluating the Food Effect on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abiraterone Acetate in Men With Castrate Resistant Prostate Cancer (NCT01543776). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543776">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543776</a>	NCT01543776	1
299	National Cancer Institute (NCI) (2012): 12-C-0079 120079 - A Phase II Multicenter Study of AMG 386 and Abiraterone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NCT01553188). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01553188">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01553188</a>	NCT01553188	1
300	Dana-Farber Cancer Institute (2012): 11-441 - A Dose Finding Clinical Trial of Cabozantinib (XL 184) Administered in Combination With Abiraterone in Castration Resistant Prostate Cancer (NCT01574937). Stand des Eintrags: 02.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01574937">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01574937</a>	NCT01574937	1
301	National Cancer Institute (NCI) (2012): 12-0109 9012 CDR0000730114 N01CM00038 N01CM00039 N01CM00071 NCI-2012-01149 NCI-2012-01919 P30CA014599 P50CA097186 U01CA062491 U01CA070095 UCCRC-IL057 UM1CA186691 UM1CA186705 UM1CA186716 - A Randomized Gene Fusion Stratified Phase 2 Trial of Abiraterone With or Without ABT-888 for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01576172). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01576172</a>	NCT01576172	1
302	Janssen Research & Development, LLC (2012): ABI-PRO-3002 CR100011 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01591122). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff:	NCT01591122	1

	12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01591122">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01591122</a>		
303	Exelixis (2012): 2012-001834-33 XL184-307 - 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 (NCT01605227). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01605227">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01605227</a>	NCT01605227	1
304	Novartis Pharmaceuticals (2012): 2012-002250-23 CBEZ235D2101 - Phase Ib Dose Finding Study of Abiraterone Acetate Plus BEZ235 or BKM120 in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer. (NCT01634061). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634061">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01634061</a>	NCT01634061	1
305	Terence Friedlander, MD (2012): UCSF Protocol No. 12551 - A Phase II Study of Increased-Dose Abiraterone Acetate in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) (NCT01637402). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01637402">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01637402</a>	NCT01637402	1
306	Astellas Pharma Global Development, Inc. (2012): 9785-CL-0011 - A Phase 2 Study Determining Safety and Tolerability of Enzalutamide (Formerly MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients (NCT01650194). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650194">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01650194</a>	NCT01650194	1
307	Kantonsspital Graubünden (2012): MetAb-Pro - Impact of the Addition of Metformin to Abiraterone in Pre-docetaxel Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Progressing on Abiraterone Treatment (MetAb-Pro): a Phase II Pilot Study (NCT01677897). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01677897">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01677897</a>	NCT01677897	1
308	Costantine Albany (2012): GU12-159 - The Pacific Clinical Trial: A Randomized Phase II Study Evaluating OGX-427 in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (MCRPC) Who Have Prostate-Specific Antigen (PSA) Progression While Receiving Abiraterone: Hoosier Oncology Group GU12-159 (NCT01681433). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff:	NCT01681433	1

	12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01681433">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01681433</a>		
309	University of Southern California (2012): 4P-12-1 NCI-2012-01485 - A Randomized Phase II Trial of Dasatinib Plus Abiraterone Compared to Abiraterone Alone for Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Prior to Chemotherapy (NCT01685125). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685125">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685125</a>	NCT01685125	1
310	Astex Pharmaceuticals (2012): AT13387-04 - A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone or in Combination With Abiraterone Acetate in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) no Longer Responding to Abiraterone (NCT01685268). Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685268">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685268</a>	NCT01685268	1
311	Janssen Research & Development, LLC (2012): 212082PCR2007 CR100009 - A Phase 2 Open Label Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) and Prednisolone in Patients With Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. (NCT01685983). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685983">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01685983</a>	NCT01685983	1
312	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2012): 12-120 - A Phase 2 Study Combining Ipilimumab With Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Progressive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (NCT01688492). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688492">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01688492</a>	NCT01688492	1
313	Janssen Pharmaceutica (2012): 212082PCR4003 CR100856 - Post-marketing Surveillance Study on the Safety and Effectiveness of Abiraterone Acetate Among Adult Filipino Male Patients With Metastatic Advanced Prostate Cancer (NCT01692483). Stand des Eintrags: 01.12.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01692483">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01692483</a>	NCT01692483	5
314	Janssen Research & Development, LLC (2012): ABI-PRO-3001 CR100010 - A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy (NCT01695135). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff:	NCT01695135	1

	12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695135">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01695135</a>		
315	Duke University (2012): Pro00044071 - A Phase II Trial of Abiraterone Acetate, Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation in Men With Unfavorable Risk Localized Prostate Cancer (NCT01717053). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717053">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717053</a>	NCT01717053	1
316	Charles Ryan (2012): UCSF CC#125510 - A Multicenter Phase I/II Trial of Abiraterone Acetate + BEZ235 in Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01717898). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717898">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01717898</a>	NCT01717898	1
317	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2012): GCO 12-1727 - A Pilot Study of Abiraterone Acetate in African American/Black Patients With Castration Resistant Prostate Cancer (NCT01735396). Stand des Eintrags: 02.01.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01735396">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01735396</a>	NCT01735396	2
318	Dana-Farber Cancer Institute (2012): 12-121 - Phase Ib Study of BKM120 Combined With Abiraterone Acetate for Docetaxel-pretreated, Castrate-resistant, Metastatic Prostate Cancer (NCT01741753). Stand des Eintrags: 06.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741753">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01741753</a>	NCT01741753	1
319	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2012): 12-187 - A Phase 2, Randomized, 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 (NCT01751451). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751451</a>	NCT01751451	2
320	Janssen Research & Development, LLC (2012): CR017059 JNJ-212082-JPN-201 - A Phase II Study of JNJ-212082 (Abiraterone Acetate) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Who Are Chemotherapy-Naïve (NCT01756638). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01756638">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01756638</a>	NCT01756638	1
321	UNICANCER (2013): GEP12-UC-0101/1104 - Safety and Efficacy of Radiotherapy Combined With a 6-month LH-RH	NCT01780220	2

	Agonist and Abiraterone Hormone Therapy Treatment in Biochemically-relapsing Prostate Cancer Following Surgery (NCT01780220). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780220">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01780220</a>		
322	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2012-0993 NCI-2013-00460 - A Randomized Study of Finite Androgen Ablation vs. Finite Androgen Ablation in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients With Prostate Cancer Who Have PSA Progression After Prostatectomy and/or Radiotherapy (NCT01786265). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01786265">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01786265</a>	NCT01786265	1
323	Aragon Pharmaceuticals, Inc. (2013): 12-338 ARN-509-004 CR103306 - Phase Ib, Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-tumor Activity of Ascending Doses of ARN-509 in Combination With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) (NCT01792687). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01792687">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01792687</a>	NCT01792687	1
324	Janssen Research & Development, LLC (2013): CR017062 JNJ-212082-JPN-202 - A Phase II Study of JNJ-212082 (Abiraterone Acetate) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Docetaxel-based Chemotherapy (NCT01795703). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01795703">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01795703</a>	NCT01795703	1
325	Rutgers, The State University of New Jersey (2013): 081214 NCI-2013-02403 P30CA072720 Pro2013002775 - A Phase II Study of ABT-263/Abiraterone (Arm A) or ABT-263/Abiraterone and Hydroxychloroquine (Arm B) in Patients With Metastatic Castrate Refractory Prostate Cancer (CRPC) and Progression Following Chemotherapy and Abiraterone (NCT01828476). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828476">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828476</a>	NCT01828476	1
326	Janssen Research & Development, LLC (2013): 212082PCR3012 CR100946 - Open-Label Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01834209). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff:	NCT01834209	1

	12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01834209">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01834209</a>		
327	University of Colorado, Denver (2013): 13-1489.cc NCI-2013-01356 - Phase II Study of Abiraterone Acetate and Prednisone in Combination With Cabazitaxel, Compared to Cabazitaxel Alone, in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. (NCT01845792). Stand des Eintrags: 02.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01845792">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01845792</a>	NCT01845792	1
328	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2013): 13P.128 2013-02 - A Phase I/II Study of Alisertib in Combination With Abiraterone and Prednisone for Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer After Progression on Abiraterone (NCT01848067). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01848067">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01848067</a>	NCT01848067	1
329	University Health Network, Toronto (2013): 12-5042-CE ABI Correlative Study - A Correlative Study of Biomarkers of Resistance in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer Treated With Abiraterone (NCT01857908). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857908">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01857908</a>	NCT01857908	1
330	AstraZeneca (2013): D4620C00001 - A Phase I, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Antitumour Activity of AZD8186 in Patients With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC), Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (sqNSCLC), Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and Patients With Known PTEN-deficient/Mutated or PIK3CB Mutated/ Amplified Advanced Solid Malignancies as Monotherapy and in Combination With Abiraterone Acetate or AZD2014 (NCT01884285). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01884285">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01884285</a>	NCT01884285	1
331	OHSU Knight Cancer Institute (2013): 9130 NCI-2013-01223 P30CA069533 - An Open-Label, Phase I, Randomized Pharmacokinetic Study of Dietary Effects on Abiraterone Acetate Drug Levels in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (DEAL) (NCT01913015). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913015">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01913015</a>	NCT01913015	1

332	Duke University (2013): 212082PCR2018 Pro00046383 - A Phase II Open-label, Parallel Group Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in African American and Caucasian Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer (NCT01940276). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940276">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940276</a>	NCT01940276	1
333	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2013-0332 NCI-2014-01041 - A Pre-Operative Study to Assess the Effects of Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide for Six Months for Prostate Cancer Patients at High-Risk for Recurrence (NCT01946165). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946165">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01946165</a>	NCT01946165	2
334	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2013): A031201 NCI-2013-01737 U10CA031946 - Phase III Trial of Enzalutamide (NSC# 766085) Versus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone for Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer (NCT01949337). Stand des Eintrags: 02.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949337</a>	NCT01949337	1
335	Massachusetts General Hospital (2013): 13-209 - Investigator-Initiated, Pilot Translational Study of Circulating Tumor Cells to Identify Predictive Factors of Response to Abiraterone Acetate in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01961843). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01961843">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01961843</a>	NCT01961843	1
336	AstraZeneca (2013): D081DC00008 UVA97934 - 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 Treatment in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Chemotherapy Containing Docetaxel (NCT01972217). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01972217">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01972217</a>	NCT01972217	1
337	University Hospital, Grenoble (2013): 2013-003058-25 - F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer Treated by Abiraterone Acetate or Enzalutamide (NCT01981707). Stand des Eintrags: 09.05.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981707">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981707</a>	NCT01981707	1



338	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2013-0086 NCI-2014-00887 - A Phase II Study of Dovitinib (TKI258) Combined With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Evaluating Markers of FGF and AR Signaling in Bone Marrow and Plasma (NCT01994590). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994590">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01994590</a>	NCT01994590	1
339	Exelixis (2013): XL184-210 - A Randomized Phase 2 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination With Abiraterone in Chemotherapy Naïve Subjects With Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT01995058). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995058">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995058</a>	NCT01995058	1
340	Cougar Biotechnology, Inc. (2013): COU-AA-011 CR016948 - A Phase 1 Single Dose Open-Label Pharmacokinetic Study of Abiraterone Acetate in Male Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared to Matched Control Participants With Normal Hepatic Function (NCT02001571). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02001571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02001571</a>	NCT02001571	1
341	Dana-Farber Cancer Institute (2013): 13-449 - Phase II Clinical Trial of Abiraterone Acetate Without Exogenous Glucocorticoids in Men With Castration-resistant Prostate Cancer With Correlative Assessment of Hormone Intermediates. (NCT02025010). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025010">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02025010</a>	NCT02025010	1
342	Bayer (2013): 16544 - A Randomized Open-label Phase IIa Study Evaluating Quantified Bone Scan Response Following Treatment With Radium-223 Dichloride Alone or in Combination With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer Who Have Bone Metastases (NCT02034552). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02034552">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02034552</a>	NCT02034552	1
343	Spanish Oncology Genito-Urinary Group (2014): ABIDO-SOGUG - Abiraterone Acetate Maintenance in Combination With Docetaxel After Disease Progression to Abiraterone Acetate in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Randomized Phase II Study. (NCT02036060). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036060</a>	NCT02036060	1

344	Arno Therapeutics (2014): ARN-AR18-CT-102 - A Phase 1-2 Study of Onapristone in Patients With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer (NCT02049190). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02049190">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02049190</a>	NCT02049190	1
345	Association of Urogenital Oncology (AUO) (2013): SPARE-001/AP 67/11 - Randomized Phase-II Trial of Abiraterone Acetate Plus LHRH-therapy Versus Abiraterone Acetate Sparing LHRH-therapy in Patients With Progressive Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer (SPARE) (NCT02077634). Stand des Eintrags: 01.11.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077634">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077634</a>	NCT02077634	1
346	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2014): J1416 NA_00093344 - A Phase II Study to Determine Sequential Response to Bipolar Androgen Therapy (BAT) Followed by Enzalutamide or Abiraterone Post-BAT in Men With Prostate Cancer Progressing on Combined Androgen Ablative Therapies (NCT02090114). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090114">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02090114</a>	NCT02090114	2
347	Carolina Research Professionals, LLC (2014): CRP-PCA-01 eRADicAte - Open Label Phase Two Trial of Radium Ra 223 Dichloride With Concurrent Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Symptomatic Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Bone Metastasis (NCT02097303). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097303</a>	NCT02097303	1
348	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 13-025 - Phase 1b Study of ARN 509 Plus Everolimus in Men With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Treatment With Abiraterone Acetate (NCT02106507). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02106507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02106507</a>	NCT02106507	1
349	Aragon Pharmaceuticals, Inc. (2014): 2014-001426-14 56021927PCR1010 CR104358 - A Drug-Drug Interaction, Safety and Efficacy Study With JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02123758). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02123758">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02123758</a>	NCT02123758	1

350	British Columbia Cancer Agency (2014): GUTG-001 - A Randomized Phase II Study of Sequencing Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02125357). Stand des Eintrags: 01.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125357">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125357</a>	NCT02125357	1
351	Kristoffer Staal Rohrberg (2014): uPARCRPC - uPAR in Blood From Zytiga® (Abiraterone) Treated Patients With Castration Resistant Prostate Cancer - a Predictive Marker of Response? (NCT02125617). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125617">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02125617</a>	NCT02125617	1
352	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2014): 14-0177 LCCC 1339 - Randomized, Controlled Study of an Exercise Intervention Program for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Either Abiraterone or Enzalutamide (NCT02130947). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130947">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130947</a>	NCT02130947	1
353	Kenneth Pienta, MD (2014): Neoadj enz/abi/dut/deg - A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy (NCT02159690). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159690">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159690</a>	NCT02159690	1
354	Cancer Trials Ireland (2014): CTRIAL-IE (ICORG) 13-23 - Phase II Single-arm Study Evaluating Neo-adjuvant (Pre-radical Radiotherapy) Abiraterone Acetate (Plus Prednisolone) and Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist in High Risk Localised Prostate Carcinoma (NCT02160353). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160353">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02160353</a>	NCT02160353	1
355	UNICANCER (2013): UC-0160/1105 - 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-naïve prostate cancer. (EUCTR2012-000142-35-FR). Stand des Eintrags: 03.06.2014. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000142-35-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000142-35-FR</a>	2012-000142-35	1
356	Astex Pharmaceuticals Inc (2012): 101124 2012-001574-28 AT13387-04 - A Phase 2 Study of Hsp90 Inhibitor AT13387	2012-001574-28	1

	Alone or in Combination with Abiraterone Acetate in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) no Longer Responding to Abiraterone (EUCTR2012-001574-28-GB). Stand des Eintrags: 07.01.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001574-28-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001574-28-GB</a>		
357	Janssen-Cilag International NV (2012): 212082PCR3011 - A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (mHNPC) (EUCTR2012-002940-26-GB). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002940-26-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002940-26-GB</a>	2012-002940-26	E
358	Fundacion Publica Andaluza para la Gestion de la Investigacion en Salud de Sevilla (2012): Abifood01 - Phase I, randomized, open design trial to evaluate the effect of food (fasting, fat meal and standard meal) on the pharmacokinetics of abiraterone acetate at reduced doses, compared with conventional-dose abiraterone acetate administered fasting in patients with metastatic prostatic cancer resistant to castration that have progressed to docetaxel. (EUCTR2012-003226-25-ES). Stand des Eintrags: 05.08.2013. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003226-25-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003226-25-ES</a>	2012-003226-25	1
359	Boehringer Ingelheim (2014): 1280.8 2013-004011-41 - A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, Versus Enzalutamide Alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone (NCT02204072). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204072">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02204072</a>	NCT02204072	1
360	Janssen-Cilag International NV (2013): 2012-004331-23-DE 212082-PCR-2023 - A Randomized Phase 2 Study Evaluating Abiraterone Acetate With Different Steroid Regimens for Preventing Symptoms Associated With Mineralocorticoid Excess in Asymptomatic, Chemotherapy-Naïve and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients (EUCTR2012-004331-23-BE). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL:	2012-004331-23	1

	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004331-23-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004331-23-BE</a>		
361	University of California, San Francisco (2014): 14552 - Phase II Single Agent Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide (NCT02215161). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215161">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02215161</a>	NCT02215161	1
362	Janssen Research & Development, LLC (2014): 212082PCR2036 CR103352 - Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Chemo-Naive, Who Received a Prior Diethylstilbestrol Therapy (NCT02217566). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02217566">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02217566</a>	NCT02217566	1
363	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-046 PCCTC LOI: c12-108 - An Exploratory Randomized Phase II Multicenter Trial of Abiraterone Acetate With or Without Cabazitaxel in Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NCT02218606). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02218606">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02218606</a>	NCT02218606	1
364	Astellas Pharma Europe B.V. (2014): 9785-CL-0410 - A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate (EUCTR2013-002271-17-BE). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002271-17-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002271-17-BE</a>	2013-002271-17	1
365	British Columbia Cancer Agency (2014): OZM-054 - A Phase II, Randomized, Multi-center Study of Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Poor Prognosis-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (NCT02254785). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254785">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02254785</a>	NCT02254785	1
366	Dana-Farber Cancer Institute (2014): 14-283 - A Phase II Randomized Study of Enzalutamide+Leuprolide Versus Enzalutamide+Leuprolide+Abiraterone Acetate+Prednisone as Neoadjuvant Therapy for High-Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy (NCT02268175). Stand des Eintrags: 09.10.2017.	NCT02268175	2

	[Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268175">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02268175</a>		
367	Irish Clinical Oncology Research Group CLG, trading as Cancer Trials Ireland (2014): 13-23 - Phase II Single-arm Study evaluating Neo-adjuvant (pre-radical radiotherapy) Abiraterone acetate (plus prednisolone) and Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonist in high risk localised prostate carcinoma - Phase II neo-adjuvant abiraterone prostate study (EUCTR2014-001128-31-IE). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001128-31-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001128-31-IE</a>	2014-001128-31	1
368	Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Department of Integrative Cancer Therapy and Urology (2014): - (JPRN-UMIN000015529). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015529">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015529</a>	JPRN-UMIN000015529	1
369	Janssen Pharmaceutical K.K. (2014): - (JPRN-UMIN000015894). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015894">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015894</a>	JPRN-UMIN000015894	1
370	Duke University (2015): Pro00058229 - PEAX: Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Treated With Either Sipuleucel-T (Provenge®), Abiraterone Acetate (Zytiga®) or Enzalutamide (Xtandi®) Undergoing Cardiopulmonary EXercise Testing (NCT02353715). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353715">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02353715</a>	NCT02353715	1
371	UNICANCER (2013): UC-0160/1105 GETUG AFU-21 - A Prospective Randomised Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy (+/- Docetaxel) With or Without Local Radiotherapy With or Without Abiraterone Acetate and Prednisone in Patient With Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer. (NCT01957436). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01957436">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01957436</a>	NCT01957436	1
372	Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences (2015): - (JPRN-UMIN000016617). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL:	JPRN-UMIN000016617	1

	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016617">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016617</a>		
373	Janssen Inc. (2015): 212082-PCR-4020 CR105924 - A Canadian Observational Study in Metastatic Cancer of the Prostate: A Study of ZYTIGA Use in the Community Urology Setting. The COSMiC Prospective Prostate Cancer Registry (NCT02364531). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364531">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02364531</a>	NCT02364531	1
374	Sanofi (2015): LPS14022 U1111-1160-6008 - Phase II, Randomized, Open-label, Multicenter Study in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Who Have PRIMARY Resistance to Abiraterone Acetate or Enzalutamide Treatment Comparing the Anti-tumor Effect of CABazitaxel to Alternative Androgen Receptors (AR) Targeted Therapy (NCT02379390). Stand des Eintrags: 02.06.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02379390</a>	NCT02379390	1
375	GlaxoSmithKline (2015): 201672 - A Phase I, Open-Label, Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide (Xtandi) or Abiraterone (Zytiga) in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02380313). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02380313">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02380313</a>	NCT02380313	1
376	Medivation, Inc. (2013): MDV3100-10 - A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. (EUCTR2013-000722-54-GB). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000722-54-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000722-54-GB</a>	2013-000722-54	1
377	Dr. Han Xu, President/CEO / PD / PI / Monitor / IRB Chair (2015): ANDA208414 FWA00015357 IND78420 IORG0007849 IRB00009424 NPI1023387701 NPI1831468511 - Discover the Relationship Between the Oncology Drug Therapeutic Efficacy and the Relative Drug Target SNP Genotyping, and the Relationship Between the Oncology Drug Therapeutic Safety and the Relative Drug Target SNP Genotyping. (NCT02403505). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403505">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403505</a>	NCT02403505	2

378	Janssen Pharmaceutical K.K. (2015): ABI-C-14-JP-001-V03 CR106841 - A Phase 4 Study of Zytiga in Poor-risk mCRPC (Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer) Patients Who Was Failed the First-line CAB (Combined Androgen Blockade) Therapy (NCT02405858). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405858">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02405858</a>	NCT02405858	1
379	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2015): MCC-17981 - A Pilot Study of Adaptive Abiraterone Therapy for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NCT02415621). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415621">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02415621</a>	NCT02415621	1
380	Radboud UMC (2015): UMCN-AKF-14.07 - 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) - OPTIMUM (EUCTR2014-004513-90-NL). Stand des Eintrags: 01.01.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004513-90-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004513-90-NL</a>	2014-004513-90	1
381	Radboud University (2015): UMCN AKF-14.07 - Optimizing Abiraterone (Zytiga®) Therapy by Exploring the Relation Between an Early Biomarker - Drug Exposure - as a Predictor for Drug Response in Patients With mCRPC (NCT02426333). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02426333">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02426333</a>	NCT02426333	1
382	University Health Network, Toronto (2015): BARRIER-P - An Open-label Phase 2 Multi-center Study of Enzalutamide and Abiraterone and Biomarkers of Androgen Response and Resistance During Rising PSA: BARRIER-P Trial (NCT02429193). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02429193</a>	NCT02429193	2
383	Innocrin Pharmaceutical (2015): INO-VT-464-CL-003 VMT-VT-464-CL-003 - A Phase 2 Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seviteronel in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone (NCT02445976). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445976">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445976</a>	NCT02445976	1
384	Centre Oscar Lambret (2015): 1301 - Impact of a treatment with zoledronic acid on bone mineral density in patients with metastatic	2013-001146-34	1



	castration-resistant prostate cancer, chemo-naïve and receiving abiraterone acetate - AZALEE (EUCTR2013-001146-34-FR). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001146-34-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001146-34-FR</a>		
385	Janssen-Cilag International NV (2014): 56021927PCR3001 NCT02257736 - 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-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (EUCTR2014-001718-25-GB). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001718-25-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001718-25-GB</a>	2014-001718-25	1
386	Sanofi-aventis Groupe (2015): LPS14201 - A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel Versus an Androgen Receptor (AR)- (EUCTR2014-004676-29-ES). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004676-29-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004676-29-ES</a>	2014-004676-29	1
387	University Health Network, Toronto (2015): ACDC-RP - Anti-Androgens and Cabazitaxel in Defining Complete Response in Prostatectomy (ACDC-RP Trial): A Randomized, Open-label, Multi-centre Phase-2 Study Evaluating the Pathological Complete Response (pCR) Rate Following Neoadjuvant Therapy in Participants With High-risk Prostate Carcinoma for Whom Radical Prostatectomy is Indicated (NCT02543255). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543255">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02543255</a>	NCT02543255	2
388	CENTRE ANTOINE LACASSAGNE (2013): 2012/41 - Pharmacogenetic study in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate - ABIGENE (EUCTR2012-005036-28-FR). Stand des Eintrags: 02.09.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005036-28-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005036-28-FR</a>	2012-005036-28	1
389	Umeå University Hospital (2015): AbiCab - 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 cabazitaxel - AbiCab (EUCTR2015-000270-36-SE). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 12.10.2017]. URL:	2015-000270-36	1

	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000270-36-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000270-36-SE</a>		
390	Johnson & Johnson Private Limited (2015): 212082PCR4021 CR107096 - A Prospective, Multicenter, Post-marketing Surveillance to Assess Safety of Zytiga (Abiraterone Acetate Tablets 250 mg) in Indian Patients With Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer as Per Locally Approved Prescribing Information (NCT02608359). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608359">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608359</a>	NCT02608359	1
391	Aurelius Omlin (2016): CTU 14/020 - An Open Label Biomarker Driven Phase II Clinical Trial of Abiraterone Acetate (AA) Re-Challenge in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Prior Response to AA (NCT02656615). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656615">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656615</a>	NCT02656615	1
392	Janssen Scientific Affairs, LLC (2016): 212082PCR4038 CR108103 - A Multicenter, Two-arm, Prospective, Observational Study to Characterize the Tolerability of Treatment With Enzalutamide or Abiraterone Acetate (With Prednisone) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02663193). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663193</a>	NCT02663193	1
393	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2014-0386 NCI-2016-00670 - A Dynamic Allocation Modular Sequential Trial of Approved and Promising Therapies in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (DynaMO) (NCT02703623). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703623">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703623</a>	NCT02703623	1
394	Churchill Pharmaceutical LLC (2016): CHL-AA-201 - A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Serum Testosterone Levels in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The STAAR STUDY (NCT02737332). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737332">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02737332</a>	NCT02737332	1
395	Millennium Pharmaceuticals, Inc., (2011): C21005 - 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	PER-057-11	1

	CANCER THAT HAS PROGRESSED FOLLOWING DOCETAXEL-BASED THERAPY (PER-057-11). Stand des Eintrags: 01.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <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>		
396	University of Hawaii (2016): Rosser 2015-1 - Denosumab Plus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone Compared to Denosumab Plus Enzalutamide Alone for Men With Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Clinical Testing and Feasibility of a Serum-based Metabolomics Profile (NCT02758132). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758132">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02758132</a>	NCT02758132	1
397	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2016): 15-334 c15-164 - ARN-509+Abiraterone Acetate+Leuprolide With Stereotactic, Ultra-Hypofractionated Radiation (AASUR) in Very High Risk Prostate Cancer: A Single Arm, Phase II Study (NCT02772588). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02772588">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02772588</a>	NCT02772588	2
398	Department of Urology (2016): - (JPRN-UMIN000022102). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022102">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022102</a>	JPRN-UMIN000022102	1
399	Urology Department ASL Abruzzo 2 (2016): 1.0 - Abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: multicentre Italian “real life” study (ISRCTN52513758). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52513758">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN52513758</a>	ISRCTN52513758	1
400	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III (2015): CNI-ABI-2014-02 CNIO-CP-03-2014 - Prospective Multi-centre Studies of Prognostic Factors in Castration Resistant PROState Cancer Treated With Abiraterone (NCT02787837). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787837">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02787837</a>	NCT02787837	1
401	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo (2016): NP 779/15 - Phase II Study of Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Plus Abiraterone With or Without Apalutamide for Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer Prior to Radical Prostatectomy (NCT02789878). Stand des Eintrags: 01.03.2017.	NCT02789878	1

	[Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789878">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789878</a>		
402	University of California, Davis (2016): NCI-2016-00779 P30CA093373 UCDC#260 - A Phase II Study With a Lead-in Safety Phase of Abiraterone in Combination With PDMX1001/Niclosamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) (NCT02807805). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807805">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02807805</a>	NCT02807805	1
403	Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium (2016): 212082PCR4039 CR108141 - Prospective Multi-country Observational Study to Investigate the Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Health-related Quality of Life, Patient-reported Outcomes, and Medical Resource Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients (NCT02813408). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813408">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02813408</a>	NCT02813408	1
404	University of Washington (2016): 9628 NCI-2016-01027 P30CA015704 - A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy (NCT02849990). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849990">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849990</a>	NCT02849990	1
405	Latin American Cooperative Oncology Group (2016): LACOG 0415 - Phase II Randomized Study of Abiraterone Acetate Plus ADT Versus APALUTAMIDE Versus Abiraterone and APALUTAMIDE in Patients With Advanced Prostate Cancer With Non-castrate Testosterone Levels (NCT02867020). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867020</a>	NCT02867020	2
406	Radboud University (2016): UMCN-AKF-16.04 - Improving Bio-availability of the Expensive Oral Oncolytic Drug Abiraterone by Food Intake (NCT02883166). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883166">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883166</a>	NCT02883166	4
407	GU Research Network, LLC (2016): GURN-AA-201-OLE - An Open-label Extension (OLE), Expanded Access Study, to Assess Long-term Safety of SoluMatrix™ Abiraterone Acetate 500mg (4 x 125 mg qd) With Methylprednisolone (4mg Bid) in Patients Who Completed Study Number CHL-AA-201 (NCT02887976).	NCT02887976	1

	Stand des Eintrags: 01.09.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887976">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02887976</a>		
408	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2016): CABAZL07459 GCO 16-1593 ONC-2014-168 - Clinical Trial of a Rapidly Cycling, Non-Cross Reactive Regimen of Approved Therapeutic Agents to Treat Prostate Cancer (NCT02903160). Stand des Eintrags: 02.09.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903160">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903160</a>	NCT02903160	2
409	Dana-Farber Cancer Institute (2016): 16-223 - Phase II Randomized Study Of Neoadjuvant And Adjuvant Abiraterone Acetate + Apalutamide For Intermediate-High Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy (NCT02903368). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903368">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903368</a>	NCT02903368	2
410	Janssen Research & Development, LLC (2016): 212082PCR4035 CR108078 - A Prospective Compliance Registry for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Exposed to Abiraterone Acetate (TOGETHER) (NCT02905201). Stand des Eintrags: 02.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905201">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905201</a>	NCT02905201	1
411	Weill Medical College of Cornell University (2016): 1509016578 - A Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT02913196). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913196</a>	NCT02913196	1
412	Medica Scientia Innovation Research (MedSIR ARO) (2016): MedOPP098 - 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 besides AR-V7 mutational status - EXCAAPE (EUCTR2016-001888-36-ES). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001888-36-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001888-36-ES</a>	2016-001888-36	1
413	Janssen Research & Development, LLC (2016): 2016-002694-35 64091742PCR1001 CR108230 - A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus Androgen Receptor-Targeted Therapy (Apalutamide or Abiraterone Acetate Plus Prednisone) in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NCT02924766). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff:	NCT02924766	1

	12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924766">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924766</a>		
414	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III (2016): CNIO-CP-05-2015 - Phase II Pilot Study of the Prednisone to Dexamethasone Switch in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients With Asymptomatic Biochemical and/or Limited Radiological Progression on Abiraterone and Prednisone (NCT02928432). Stand des Eintrags: 06.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02928432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02928432</a>	NCT02928432	1
415	Rutgers, The State University of New Jersey (2016): 081603 NCI-2016-01496 P30CA072720 Pro20160000563 - Randomized Three-Arm Trial to Evaluate the Effect of Neoadjuvant Apalutamide Alone or in Combination With Abiraterone Acetate and GnRH Agonist on Enhancing Surgical Outcome of Nerve-Sparing Radical Prostatectomy in Men With High-Risk Prostate Cancer (NCT02949284). Stand des Eintrags: 03.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949284</a>	NCT02949284	2
416	Churchill Pharmaceutical LLC (2016): CHL-AA-202 - An Open-Label, Single-Arm, Multiple Center Extension Study to Evaluate One Year of Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With YONSA™ 500 mg (4 x 125 mg qd) With Methylprednisolone (4 mg Bid) (NCT02962284). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02962284</a>	NCT02962284	1
417	Clovis Oncology, Inc. (2016): CO-338-063 - 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 Homologous Recombination Deficiency (NCT02975934). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02975934">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02975934</a>	NCT02975934	1
418	Medivation, Inc. (2016): MDV3800-06 - A Phase 2, Open-Label, 2-Arm, Response Rate Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Previously Received Taxane-Based Chemotherapy and Progressed on at Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide and/or Abiraterone Acetate/Prednisone) (EUCTR2016-002036-32-DE). Stand des Eintrags: 06.02.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL:	2016-002036-32	1

	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002036-32-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002036-32-DE</a>		
419	AstraZeneca (2016): D081DC00007 - A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations (PROfound) (NCT02987543). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987543">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02987543</a>	NCT02987543	1
420	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (2016): ABI-STAR-2016 STAR-V7 - Correlation between common clinical outcome parameters, CTC-changes and ARV7-status (androgen receptor splice variant 7) in patients with mCRPC treated with first line abiraterone acetat (Zytiga®) - STAR-V7 (EUCTR2016-002735-16-DE). Stand des Eintrags: 08.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002735-16-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002735-16-DE</a>	2016-002735-16	1
421	MedImmune LLC (2016): D9320C00001 - A Phase 1/1b Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of MEDI3726 in Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Treatment With Abiraterone or Enzalutamide (NCT02991911). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991911">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02991911</a>	NCT02991911	1
422	MedSIR (2016): MedOPP098 - 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 Besides AR-V7 Mutational Status (NCT03002220). Stand des Eintrags: 02.01.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03002220">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03002220</a>	NCT03002220	1
423	Alliance Foundation Trials, LLC. (2017): AFT-19 - A Phase 3 Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer (NCT03009981). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009981</a>	NCT03009981	1
424	Northwestern University (2017): NCI-2016-01834 NU_16U05 PCCTC #: c16-168 STU00203960 - BRCAAway: A Randomized	NCT03012321	1

	Phase II Trial of Abiraterone, Olaparib, or Abiraterone + Olaparib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects (NCT03012321). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012321">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03012321</a>		
425	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2016): NCI-2016-01795 VICC URO 16133 - Cognitive Effects of Androgen Receptor (AR) Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer (NCT03016741). Stand des Eintrags: 05.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016741">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03016741</a>	NCT03016741	1
426	Hoffmann-La Roche (2017): CO39303 - A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial Testing Ipatasertib Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone, Relative to Placebo Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone in Adult Male Patients With Asymptomatic or Mildly Symptomatic, Previously Untreated, Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (NCT03072238). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03072238">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03072238</a>	NCT03072238	1
427	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 16-485 - A Phase 2 Study of Docetaxel Plus Apalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Post Abiraterone Acetate (NCT03093272). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093272">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093272</a>	NCT03093272	1
428	Daniel George, MD (2017): Pro00075097 - Prospective Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in ChemoTherapy-Naïve mEn With mCRPC Stratified by Race (NCT03098836). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098836</a>	NCT03098836	1
429	University of Alabama at Birmingham (2017): F161215003 (UAB 1663) - Phase I Trial of Prednisone, Abiraterone, Cabazitaxel and Enzalutamide (PACE) for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (NCT03110588). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110588">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03110588</a>	NCT03110588	1
430	AstraZeneca (2017): D081DC00007 - A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations - PROfound	2016-000300-28	1



	(EUCTR2016-000300-28-SE). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-SE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-SE</a>		
431	The Department of Urology (2017): HEAT01 - Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial (EUCTR2017-000099-27-DK). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000099-27-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000099-27-DK</a>	2017-000099-27	1
432	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 16-623 - Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone Acetate and Apalutamide (ARN-509) for Rising PSA After Radical Prostatectomy With Adverse Features.(FORMULA-509 Trial) (NCT03141671). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141671">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141671</a>	NCT03141671	2
433	Netherlands Cancer Institute (2017): CABAZ_L_07454 - 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) - OSTRICH trial (EUCTR2016-004963-38-NL). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004963-38-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004963-38-NL</a>	2016-004963-38	1
434	GlaxoSmithKline (2017): 204697 - A Phase IB Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK525762 in Combination With Androgen Deprivation Therapy and Other Agents in Subjects With Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) (NCT03150056). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150056">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150056</a>	NCT03150056	1
435	University of Athens (2017): 2017-000443-41 70/3/14073 - A Randomized Phase II Study to Investigate the Efficacy of Rotations Between Abiraterone Acetate and Apalutamide Versus Sequential Administration in Chemo-naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients (NCT03173859). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173859">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173859</a>	NCT03173859	1

436	Tianjin Medical University Second Hospital (2017): mCRPC-PA - Development of Tissue Predictors of Abiraterone Benefit in Men With mCRPC (NCT03176381). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03176381">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03176381</a>	NCT03176381	1
437	Hirosaki University School of Medicine (2017): - (JPRN-UMIN000027619). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027619">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027619</a>	JPRN-UMIN000027619	1
438	The General Hospital of People's Liberation Army (6-29): - A Study on the Prediction of Outcomes of Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Treated by Abiraterone Using AR-FL and AR-V7 Transcript Levels in Peripheral Blood and Serum Levels of Neuroendocrine Tumor Markers (ChiCTR-POC-17011797). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-POC-17011797">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-POC-17011797</a>	ChiCTR-POC-17011797	1
439	Department of Urology, Yamaguchi Graduate School of Medicine (2017): - (JPRN-UMIN000027795). Stand des Eintrags: 01.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027795">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027795</a>	JPRN-UMIN000027795	1
440	AstraZeneca (2017): 2016-000300-28-SE D081DC00007 - A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations - PROfound (EUCTR2016-000300-28-DK). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000300-28-DK</a>	2016-000300-28	1
441	Medivation, Inc. (2016): 2016-002036-32-DE MDV3800-06 - A Phase 2, Open-Label, 2-Arm, Response Rate Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Previously Received Taxane-Based Chemotherapy and Progressed on at Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide and/or Abiraterone Acetate/Prednisone) (EUCTR2016-002036-32-NL). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002036-32-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002036-32-NL</a>	2016-002036-32	1

	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002036-32-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002036-32-NL</a>		
442	Clovis Oncology, Inc. (2017): 129,840 CO-338-063 NCT02975934 - 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 Homologous Recombination Deficiency - TRITON3 (EUCTR2016-003163-20-GB). Stand des Eintrags: 02.07.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003163-20-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003163-20-GB</a>	2016-003163-20	1
443	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2017): CO39303 - A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL TESTING IPATASERTIB PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/PREDNISOLONE, RELATIVE TO PLACEBO PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/PREDNISOLONE IN ADULT MALE PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC OR MILDLY SYMPTOMATIC, PREVIOUSLY UNTREATED, METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER (EUCTR2016-004429-17-PT). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004429-17-PT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004429-17-PT</a>	2016-004429-17	1
444	Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere (2017): CIC1421-17-08 - Cardiotoxicity of Abiraterone in the National French Pharmacovigilance Database and in the European Clinical Trials Database (EudraCT) (NCT03243604). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03243604">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03243604</a>	NCT03243604	2
445	Donald Trump, MD (2017): 16-2200 - A Phase II Study of Oral Calcitriol in Combination With Ketoconazole in Castration Resistant Prostate Cancer, Progressing Despite Primary ADT and Abiraterone (NCT03261336). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03261336">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03261336</a>	NCT03261336	1
446	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0527 - A Pre-Operative Study to Assess the Effects of Apalutamide Plus LHRH Agonist or Apalutamide Plus Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist for Six Months for Prostate Cancer Patients at High Risk for Recurrence (NCT03279250). Stand des Eintrags: 02.10.2017.	NCT03279250	2

	[Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03279250">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03279250</a>		
447	The Netherlands Cancer Institute (2017): m16OST - 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 (NCT03295565). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295565">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03295565</a>	NCT03295565	1
448	VA Office of Research and Development (2017): ONCA-013-16F - Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer (NCT03298087). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298087">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298087</a>	NCT03298087	1
PharmNet.Bund			
449	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL TESTING IPATASERTIB PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/PREDNISOLONE, RELATIVE TO PLACEBO PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/PREDNISOLONE IN ADULT MALE PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC OR MILDLY SYMPTOMATIC, PREVIOUSLY UNTREATED, METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER (2016-004429-17). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2016-004429-17	1
450	Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg (2016): Correlation between common clinical outcome parameters, CTC-changes and ARV7-status (androgen receptor splice variant 7) in patients with mCRPC treated with first line abiraterone acetat (Zytiga®) (2016-002735-16). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2016-002735-16	1
451	Medivation, Inc. (2016): A Phase 2, Open-Label, 2-Arm, Response Rate Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Previously Received Taxane-Based Chemotherapy and Progressed on at Least 1 Novel Hormonal Agent (Enzalutamide and/or Abiraterone Acetate/Prednisone) (2016-002036-32). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2016-002036-32	1
452	Janssen-Cilag International N.V. (2016): A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies (2016-002057-38). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2016-002057-38	1

453	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2015): Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199) (2015-003644-40). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2015-003644-40	1
454	UNICANCER (2012): A prospective randomised phase III study of androgen deprivation therapy (+/- docetaxel) with or without local radiotherapy with or without abiraterone acetate and prednisone in patient with metastatic hormone-naïve prostate cancer. (2012-000142-35). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2012-000142-35	1
455	Janssen-Cilag International,N.V. (2014): 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-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (2014-001718-25). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2014-001718-25	1
456	Bayer,A.G. (2013): A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of radium-223 dichloride in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve subjects with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (2013-003438-33). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2013-003438-33	1
457	Astellas Pharma Europe B.V. (2013): A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate (2013-002271-17). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2013-002271-17	1
458	Universität des Saarlandes (2012): Randomized phase-II trial of abiraterone acetate plus LHRH-therapy versus abiraterone acetate sparing LHRH-therapy in patients with progressive chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer (SPARE) (2012-005717-39). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2012-005717-39	1
459	Medivation, Inc. (2013): A Phase 4, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. (2013-000722-54). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2013-000722-54	1
460	Janssen-Cilag International,N.V. (2012): A Randomized Phase 2 Study Evaluating Abiraterone Acetate With Different Steroid Regimens for Preventing Symptoms Associated With Mineralocorticoid Excess in Asymptomatic, Chemotherapy-Naïve and Metastatic Castration-Resistant	2012-004331-23	1

	Prostate Cancer (mCRPC) Patients (2012-004331-23). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>		
461	Janssen-Cilag International,N.V. (2012): A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer (mHNPC) (2012-002940-26). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2012-002940-26	E
462	Exelixis, Inc. (2012): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100 (2012-001834-33). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2012-001834-33	1
463	Janssen-Cilag International,N.V. (2011): A Phase 3b Multicenter, Open-label Abiraterone Acetate Long-term Safety Study (2011-005243-28). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2011-005243-28	1
464	Janssen Oncology, Inc. (2007): 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 (2007-005837-13). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2007-005837-13	1
465	Janssen-Cilag International,N.V. (2008): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (2008-008004-41). [Zugriff: 12.10.2017]. URL: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>	2008-008004-41	1
<p>1 – Population nicht wie definiert  2 – Intervention nicht wie definiert  3 – Vergleichstherapie nicht wie definiert  4 – keine patientenrelevanten Endpunkte  5 – Studie nicht im RCT-Design  E – eingeschlossene Studie</p>			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**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 4-111 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). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-111 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-111 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LATITUDE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Abirateron zusammen mit niedrig dosiertem Prednison in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) versus 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 vorherige ADT) Prostatakarzinom und mit Hochrisiko-Prognosefaktoren
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie, paralleles Design  Studienphasen: 1. Screening-Phase bis zu 28 Tage vor Randomisierung 2. Doppel-blinde Behandlungsphase (bis zur Progression, zum Entzug der Zustimmung oder einer unannehmbaren Toxizität), im Anschluss: 3. Follow-up-Phase bis zu 60 Monate  Bei positivem Ergebnis einer der 2 geplanten Interimsanalysen zum Gesamtüberleben (OS): Übergang in eine Open-Label-Extensionsphase (OLE) (erlaubter Behandlungswechsel; 3 Jahre). Bei positivem finalen Analyseergebnis: Übergang in eine Long-Term-Extension (LTE) Phase.  Zuteilungsverhältnis 1:1 (Abirateron mit Prednison und ADT: Abirateron-Placebo mit Prednison-Placebo und ADT)
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<b>Amendment 2 (18.04.2014)</b>  Veränderung der statistischen Parameter aufgrund der geänderten Definition des zuvor sekundären Zielkriteriums radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) als co-primäres Zielkriterium (Grund: Die Sterblichkeitsrate ist geringer als beim anfänglichen Protokolldesign angenommen): Veränderung der Fallzahl, der Rekrutierungsdauer, der Studiendauer, Beschreibung der statistischen



		<p>Annahme der hypothetischen rPFS, HR und Anpassung der Zeitpunkte der zugehörigen Interimsanalysen und finalen Analyse (Anzahl an Ereignissen [n]).</p> <p>Modifiziertes Ausschlusskriterium Nr. 5.1: Durch den Zusatz (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) sollen Patienten ausgeschlossen werden, bei denen Behandlungsbedarf aufgrund eines Vorhofflimmerns oder kardialer Arrhythmien vorliegt.</p> <p>Definition der Kriterien, bei denen Patienten aufgrund einer Schmerztherapie mit Opioiden die Studie abbrechen müssen.</p> <p><b>Amendment 3 (24.03.2016)</b></p> <p>Modifikation des Protokolltextes um zu berücksichtigen, dass die erste Interimsanalyse für das co-primäre Zielkriterium Gesamtüberleben (OS) und die finale Analyse für das Zielkriterium radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) gemeinsam stattfinden</p> <p><b>Amendment 4 (15.02.2017)</b></p> <p>Ergänzung: Bei den Follow-Up-Visiten nach Studienabbruch wird auch die Krankheitsprogression unter der nachfolgenden Therapie erfasst.</p> <p>Ergänzung: Die patientenberichteten Zielkriterien EQ-5D-5L und FACT-P werden in der Open-Label-Extension (OLE) Phase weiter (bis zum Ende der Phase) erfasst. Zusammen mit der Sicherheit und Toleranz soll ein umfassender Erfahrungswert der Patienten aus dieser Studie abgeschätzt werden.</p> <p>Ergänzung: Kriterien für den erlaubten Behandlungswechsel in der OLE Phase. Patienten in der Follow-up Phase werden von dem Wechsel ausgeschlossen. Die OLE Phase erlaubt die Behandlung mit AA-P bis zur Long Term Extension (LTE) Phase. Unerwünschte Ereignisse werden in der OLE Phase wie in der doppelblinden Behandlungsphase erfasst; während der LTE Phase nur schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.</p>
<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. Schriftliche Gabe einer Einverständniserklärung</li> <li>2. Männliche Patienten <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>3. 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>4. Fernmetastasen dokumentiert durch positiver Skelettszintigrafie oder Läsionen durch Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)</li> <li>5. Mindestens 2 der folgenden Hochrisikofaktoren: Gleason-Score von <math>\geq 8</math>; <math>\geq 3</math> Metastasen in der Skelettszintigrafie; messbare viszerale</li> </ol>

		<p>Metastasen (exkl. Lymphknoten) im CT- oder MRT (nach RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. ECOG <math>\leq</math> 2</li> <li>7. Ausreichende hämatopoetische, hepatische und Nierenfunktion</li> <li>8. Der Patient ist in der Lage, Kapseln zu schlucken</li> <li>9. Stimmt der protokolldefinierten Verwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung zu</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 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>2. Chronischer medizinischer Zustand der eine höhere systemische Kortikosteroid-Dosis als 5 mg Prednison pro Tag erfordert</li> <li>3. Pathologischer Befund, der auf ein kleinzelliges Prostatakarzinom hindeutet</li> <li>4. Bekannte Hirnmetastasen</li> <li>5. Jegliche vorherige Pharmakotherapie, Strahlentherapie oder chirurgische Behandlung zur Behandlung eines metastasierenden Prostatakarzinoms mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bis zu 3 Monate Androgenentzugstherapie (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>6. Unkontrollierte Hypertonie</li> <li>7. Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankung; Aszites oder Blutungsstörungen sekundär zu einer hepatischen Dysfunktion</li> <li>8. Vorgeschichte einer adrenergen Dysfunktion</li> <li>9. 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 NYHA- (New York Heart Association) Klassifikation</li> <li>10. Vorliegen von Vorhofflimmern mit oder ohne Pharmakotherapie oder kardialen Arrhythmien, die eine Pharmakotherapie erfordern</li> <li>11. Maligne Erkrankungen (in einem Zeitraum von 5 Jahren), außer Nicht-Melanom-Hautkrebs</li> <li>12. Jegliche investigative Therapie oder jeglicher invasive, chirurgische Eingriff (mit Ausnahme einer operativen Kastration) im Zeitraum von 28 Tage vor Zyklus 1 Tag 1 lag oder laufende Teilnahme an einer klinischen Studie</li> </ol>
--	--	--

		13. Jegliche Erkrankungen oder Umstände, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten bei einer Studienteilnahme gefährden, die Studienresultate verfälschen oder die Studienteilnahme des Patienten beeinträchtigen könnten
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale Studie in 236 Zentren in 36 Ländern in Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Südafrika, Kanada und Lateinamerika
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Prüfintervention</b></p> <p>Abirateron 1000 mg (4 Tabletten a 250 mg) oral 1x täglich</p> <p>Prednison 5 mg (1 Tablette) oral 1x täglich</p> <p>Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) -Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration nach lokalen Richtlinien</p> <p><b>Vergleichsintervention</b></p> <p>Abirateron-Placebo (Tabletten)</p> <p>Prednison-Placebo (Kapseln)</p> <p>Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH; nach Verschreibungsinformationen) Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration nach lokalen Richtlinien</p> <p>Alle Behandlungen finden bis zur Progression, zum Entzug der Zustimmung oder einer unannehmbaren Toxizität statt. Im Anschluss an die Behandlungsphase folgt eine Follow-up-Phase bis zu 60 Monaten welche mit dem klinischen Cut-off endet.</p> <p>Zykluslänge: 28 Tage</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>Co-primäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund.</li> <li>- Radiographisches progressionsfreies Überleben (Radiographic progression-free survival, rPFS), basierend auf Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) und Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1, definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zu einer radiographischen Progression nach Studiendefinition oder bis zum Tod aus jeglichem Grund.</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> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zur Progression des prostataspezifischen Antigens (PSA) (nach PCWG2-Kriterien)</li> <li>- Zeit bis zur nächsten nachfolgenden Prostatakarzinom-Therapie</li> <li>- Zeit bis zur Initiierung der Chemotherapie</li> <li>- Zeit bis zur Schmerzprogression nach Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF]</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PSA-Ansprechraten</li> <li>- Patientenberichtete Endpunkte (PRO) <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesundheitszustand [EQ-5D-5L (EuroQol mit fünf Dimensionen und fünf Antwortlevel pro Dimension)]</li> <li>- Schmerzfragebogen [BPI-SF]</li> <li>- Funktionsfähigkeitsfragebogen [FACT-P (Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate)]</li> <li>- Aktivitätseinschränkungsfragebogen [BFI (Brief Fatigue Inventory)]</li> </ul> </li> <li>- Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression definiert durch das Auftreten einer Harnröhrenobstruktion oder einer Blasenauslassobstruktion</li> <li>- Prostatakarzinom-spezifisches Überleben</li> <li>- Bestes Allgemeinansprechen nach RECIST 1.1 Kriterien in 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 1 <math>\geq</math> 3 Wochen oral); 7 Tage parenteral</li> <li>- Ausmaß der Kastration, bestimmt anhand von Testosteronwerten über die Zeit</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>- Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) als co-primäres Zielkriterium definiert</li> <li>- Zielkriterium Zeit bis zur Verschlimmerung der Schmerzen (anhand von BPI-SF) als sekundär eingestuft (vorher: explorativ)</li> </ul> <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>
<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 Endpunkte (0,049 für OS-Ergebnisse und 0,001 beim Testen der rPFS-Ergebnisse).</p> <p>Sowohl für OS als auch für rPFS wird angenommen, dass die Ereignisse einer exponentiellen Verteilung mit einer konstanten Hazard Ratio (HR) folgen.</p> <p>Bei Annahme eines medianen Gesamtüberlebens von 33 Monaten für den Kontrollarm (ADT) kann bei einer geplante Fallzahl von 1200</p>

		<p>Patienten mit einer Power von 85% eine HR von 0.81 (33 Monate versus 40,75 Monate oder &gt;7 Monate Überlebensvorteil im Vergleich zum Kontrollarm) detektiert werden, bei einem zwei-seitigen Signifikanzlevel von 0,049 und einer Rekrutierungsdauer von ungefähr 24 Monaten und einer Gesamtstudiendauer von 78 Monaten um die benötigten 852 Ereignisse (Todesfälle) zu erreichen.</p> <p>Geschätzt werden 565 Ereignisse zum Zielkriterium rPFS benötigt um mit einer Power von 94% ein Hazard Ratio (HR) von 0,667 (medianes rPFS 20 Monate für den Kontrollarm versus 30 Monate für den Interventionsarm) zu detektieren, bei einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,001 und denselben Annahmen zur Rekrutierung wie beim Zielkriterium OS.</p>
<b>7b</b>	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 co-primären Zielkriterium Gesamtüberleben (OS).</p> <p>Zum co-primären Zielkriterium rPFS nur eine finale Analyse zusammen mit der 1. OS-Interimsanalyse.</p> <p>Geplant ist, die 1. Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (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 Gesamtüberleben (OS): Übergang in eine Open-Label Extensionsphase geplant.</p> <p>Aufgrund der beobachteten Verbesserung aller primären und sekundären Endpunkte zugunsten der Abiraterongruppe zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse entschied das Independent Data and Safety Committee (IDMC), dass die Studie zu entblinden sei und allen Patienten in der Placebo-Gruppe ein Crossover zu erlauben ist. Da sich zum Zeitpunkt der Entblindung ein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben 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 IEC/IRB (Independent Ethics Committee/ Institutional Review Board) oder der lokalen Behörden, der durch den Sponsor definierten Vorgehensweise oder den GCP-Richtlinien</li> <li>- unzureichende Rekrutierungszahlen</li> </ul>

		- die Medikamentenentwicklung wird eingestellt
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung durch ein zentrales Interactive Web Response-System (IWRS)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1 Ratio Zuteilung in Interventions- und Kontrollarm Land-für-Land Randomisierungsschema mit permutierter Block-Randomisierung innerhalb der Strata viszerale Metastasen (Ja/ Nein) und ECOG Performance Status (0, 1 versus 2)
<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 in allen Studien-zugehörigen Dokumenten (inkl. dem elektronischen Prüfbogen (eCRF)) verwendet wird. Jedem Teilnehmer wird eine Behandlungsnummer zugeteilt, welche die Verbindung vom Prüfbogen zur verblindeten Behandlungsgruppe darstellt. Die Identifikationsnummern werden nicht wiederverwendet. Teilnehmer, die aus der Studie ausscheiden, werden nicht ersetzt. Dem Prüfer werden die Randomisierungs-Codes nicht bereitgestellt. Diese verbleiben im IWRS.
<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 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 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?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet 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

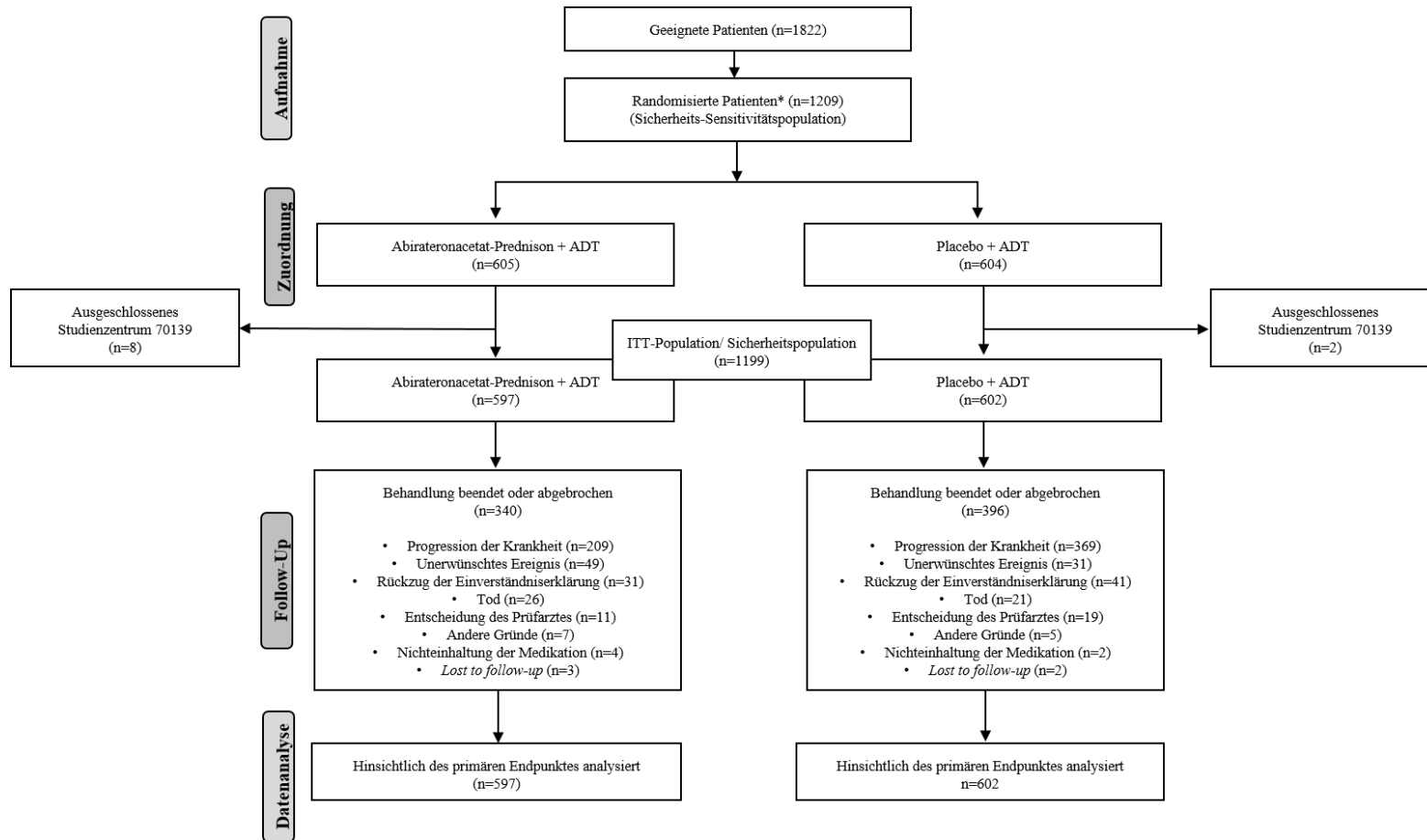
		Normalfall werden die Randomisierungsdaten erst nach dem Database-Lock offengelegt.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichungsart, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend um die Verblindung aufrecht zu erhalten.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysierte Populationen</b></p> <p>Die ITT-Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, klassifiziert nach der geplanten Behandlung (Interventions- oder Kontrollarm), unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.</p> <p>Die Sicherheitspopulation beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben.</p> <p>Sowohl in der ITT- als auch in der Sicherheitspopulation werden 10 Patienten (8 aus AA-P-ADT Gruppe, 2 aus Placebo-ADT Gruppe) aus einem russischen Zentrum nicht berücksichtigt, da die GCP-Richtlinien nicht adäquat berücksichtigt wurden. Diese Patienten erhalten ebenfalls die jeweilige Prüfmedikation (AA-P oder Placebo), gehen aber nicht in die primären Analysen zur Wirksamkeit ein. In einer gesonderten Sicherheitsanalyse werden Patienten des ausgeschlossenen Zentrums zusammen mit der Sicherheitspopulation ausgewertet.</p> <p><b>Statistische Methoden</b></p> <p>Alle statistischen Analysen wurden mit SAS<sup>®</sup> durchgeführt.</p> <p>Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte werden die Daten der ITT-Population, die die Analyse der Sicherheitsendpunkte die der Sicherheitspopulation und Sicherheits-Sensitivitätspopulation verwendet.</p> <p>Für alle stetigen Variablen werden Patientenzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimal- und Maximalwerte angegeben.</p> <p>Für diskrete Variablen werden n und die entsprechende Prozentzahl angegeben.</p> <p>Der Gruppenvergleich wird mittels Hochberg's Test durchgeführt.</p> <p>Bei Zeit-bis-zum-Ereignis Variablen werden Kaplan-Meier-Kurve und -Schätzer angegeben und die entsprechenden Hazard Ratios mittels Cox-Regression geschätzt.</p> <p>Die primären Analysen werden mittels Log-Rank Test durchgeführt.</p> <p>Verteilungen werden mittels Chi-Quadrat-Test oder bei kleinen Werten mittels Exakt Fisher-Test untersucht.</p> <p>Für patientenberichtete Endpunkte wird ein Modell mit wiederholten Messungen verwendet, um den Mittelwert bei jedem Zyklus zu berechnen.</p> <p>Beim Zielkriterium OS liegt ein gruppen-sequentielles Design vor, da 2 Interimsanalysen geplant sind (stratifizierter Log-Rank Test); das multiple Testproblem wird mittels Lan-DeMets alpha spending function kontrolliert.</p>

<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Folgende Subgruppenanalysen sind für die beiden co-primären Zielkriterien OS und rPFS geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter (&lt;65, ≥65, ≥75)</li> <li>- ECOG Performance Status (0/ 1 versus 2)</li> <li>- Gleason-Score (&lt;8 versus ≥8)</li> <li>- Baseline-Anzahl Knochenmetastasen (≤10 versus &gt;10)</li> <li>- viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung (Ja/ Nein)</li> <li>- Patienten, deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)</li> <li>- Patienten, deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert (Ja/ Nein)</li> <li>- Region (Ost-EU, West-EU, Asien-Pazifik, übrige Welt)</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Für den co-primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) wurden vier Sensitivitätsanalysen durchgeführt: eine multivariate Analyse, eine IPCW-Analyse, eine zeitabhängige Cox-Regression und eine Analyse unter Zensierung von Patienten mit lebensverlängernder Medikation. Bei der Analyse des BPI-SF wurde eine zusätzliche Analyse mit einem niedrigeren Schwellenwert für Patienten mit geringen oder keinen Schmerzen durchgeführt.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle (Abbildung 93))	
<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>a) Geplant war eine Fallzahl von ungefähr 1200 Patienten. 1209 Patienten wurden bis zum Ende der Rekrutierung in die Studie eingeschlossen.</p> <p>b) Alle randomisierten Patienten erhalten die geplante Intervention (mindestens eine Dosis).</p> <p>c) Nach Ausschluss eines russischen Studienzentrums (siehe 12a), werden 1199 Patienten in die Analyse der co-primären Endpunkte eingeschlossen.</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach	<p>AA-P-ADT Gruppe:</p> <p>N=340</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progression der Krankheit (n=209)</li> <li>- Unerwünschtes Ereignis (n=49)</li> </ul>



	Randomisierung mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> <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>- Lost to follow-up (n=3)</li> </ul> <p>Placebo-ADT Gruppe:</p> <p>N=490</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Progression der Krankheit (n=396)</li> <li>- Unerwünschtes Ereignis (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> <li>- Nichteinhaltung der Medikation (n=2)</li> <li>- Lost to follow-up (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	<p>Randomisierung: 12. Februar 2013 (erster Patient) bis 11. Dezember 2014 (letzter Patient)</p> <p>Studiendurchführung doppelblind bis zur ersten Interimsanalyse des OS und Analyse des rPFS. Klinischer Cut-off am 31. Oktober 2016. Folglich wird die Studie entblindet (alle Patienten erhalten die aktive Prüfsubstanz AA-P) und es erfolgt ein Wechsel in die Extensionsphase. In der Behandlung verbleibende Patienten: 257 in AA-P-ADT Gruppe und 112 in Placebo-ADT Gruppe.</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie befindet sich in der Extensionsphase und wurde noch nicht beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*



\*Alle randomisierten Patienten erhielten eine Studienmedikation

Abbildung 93: Flow-Chart der Studie LATITUDE – Datenschnitt 31.10.2016

Tabelle 4-112 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STAMPEDE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Hintergrund:</u></p> <p>Die Studie STAMPEDE (NCT00268476) ist eine multizentrische, mehrstufige, mehrarmige, randomisierte, kontrollierte klinische open-label Phase II-III Plattformsstudie. Die initiale Fragestellung adressiert die Wirksamkeit eines Bisphosphonats (Zoledronsäure), einer Chemo-Hormontherapie (Docetaxel + ADT) und eines Cox-2-Inhibitors (Celecoxib) (als Monosubstanz oder in Kombination) bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom, die eine dauerhafte Androgenentzugstherapie (ADT) beginnen sollen. Zur Beantwortung dieser Frage erfolgte eine Einteilung der Vergleichsarme in insgesamt fünf Stufen. Die erste Stufe stellte die Pilotphase dar, gefolgt von den Aktivitätsstufen I-III. In diesen ersten vier Stufen wurden für jeden Vergleich Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten gesammelt. Die finale fünfte Stufe stellt die Effektivitätsstufe dar, in welcher die Untersuchung des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben (OS) vorgenommen wurde. Jeder Vergleichsarm konnte nur dann die fünfte Stufe erreichen, wenn in den vorangegangenen Stufen eine ausreichende Sicherheit und Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Sämtliche Patientendaten gingen in die finale Analyse der primären Endpunkte mit ein, selbst wenn der entsprechende Interventionsarm nicht in die finale Stufe überging.</p> <p>Seit Studienbeginn wurden weitere Interventionsarme zur Studie hinzugefügt, so dass die initiale Fragestellung kontinuierlich erweitert wurde; zuletzt Abirateron, Enzalutamid in Kombination mit Abirateron, Metformin und seit Protokoll Version 16.0 auch transdermales Oestradiol.</p> <p><u>Zielsetzung des ursprünglichen Vergleichs:</u></p> <p>Der Vergleich des klinischen Nutzens einer einzelnen oder kombinierten Therapiealternative gegen den ursprünglichen Behandlungsstandard (ADT) bei erwachsenen Patienten, die eine dauerhafte ADT des metastasierten Prostatakarzinoms oder nicht-metastasierten Hochrisiko-Prostatakarzinoms beginnen sollen. Die spätere Ausweitung des Therapiestandards auf die kombinierte Chemohormontherapie fand erst nach Ende der Rekrutierung in Arm G statt und hat demnach keine Relevanz für den vorliegenden Vergleich. (Änderung des Behandlungsstandards im Studienverlauf ab Protokoll 14.0 (Dezember-2015))</p> <p><u>Zielsetzung des Abirateron-Vergleichs (Arm G):</u></p> <p>Der Vergleich des klinischen Nutzens von Abirateron zusammen mit niedrig dosiertem Prednison (oder Prednisolon) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (ADT) gegen den Behandlungsstandard (ADT) bei erwachsenen Patienten, die eine dauerhafte ADT des metastasierten oder nicht-metastasierten Hochrisiko-Prostatakarzinoms erhalten sollen.</p>

		<p><u>Hypothese:</u></p> <p>Der jeweilige Interventionsarm zeigt eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber dem Behandlungsstandard (ADT).</p> <p><i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang)[30]</i></p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie STAMPEDE ist eine multizentrische, randomisierte, mehrstufige, mehrarmige, kontrollierte, open-label, Phase II-III Plattformstudie für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Prostatakarzinom, welche eine dauerhafte Androgenentzugstherapie (ADT) beginnen sollen. Die Patienten können entweder neu diagnostiziert oder bereits mit einer Radiotherapie oder mit einem operativen Eingriff vorbehandelt worden sein, nun aber Anzeichen eines Progresses aufweisen, welcher sich u.a. im Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA) widerspiegelt. Die Studie untersucht den Effekt der Hinzufügung unterschiedlicher Komparatoren (Zoledronsäure, Docetaxel, Celecoxib und Abirateroneacetat) zum Behandlungsstandard ADT. Die Rekrutierung zu den Celecoxib-Armen (D und F) wurde aufgrund des fehlenden Nachweises einer ausreichenden Aktivität inzwischen beendet. Der Abirateroneacetat-Vergleich wurde ab Protokoll-Version 8.0 hinzugenommen und ist der wesentliche Vergleich in diesem Consort Statement. Der Kontrollarm ist die alleinige ADT, d.h. eine antihormonelle Therapie im Sinne einer Gabe von LHRH-Antagonisten, Agonisten oder Durchführung einer bilateralen Orchiektomie entsprechend lokaler Praxis (Arm A). Die Intervention gegen den Kontrollarm wurde in fünf Stufen ausgeführt, welche der Reihe nach durchlaufen werden mussten: Pilotphase, Aktivitätsstufen I-III und Effektivitätsstufe IV. Primärer Endpunkt der Pilotphase war die Sicherheit (unter Einschluss von 30 Patienten). Der Übergang einer Stufe in die nächste war nur möglich, wenn sowohl die Durchführbarkeit als auch die Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Allerdings wurden sämtliche Patientendaten aller Stufen in die finale Analyse eingeschlossen. Primärer Endpunkt der Gesamtstudie war das Gesamtüberleben (OS). Primärer Endpunkt für die vorangehenden Aktivitätsstufen I-III war das Überleben ohne Therapieversagen (FFS). Zur Auswertung des Gesamtüberlebens wurde die Rekrutierung für den Arm G fortgeführt bis im Kontrollarm (Arm A) und 267 aufgetreten waren. Die Darstellung der Items 2b bis 14b bezieht sich ausschließlich auf den Vergleich Abirateron + ADT (Arm G) gegen den Therapiestandard (Arm A).</p> <p><u>Kontrollarm:</u></p> <p>Arm A: Behandlungsstandard (ADT)</p> <p><u>Interventionsarme:</u></p> <p>Arm B: Behandlungsstandard + Zoledronsäure</p> <p>Arm C: Behandlungsstandard + Docetaxel</p> <p>Arm D: Behandlungsstandard + Celecoxib (Rekrutierung gestoppt)</p> <p>Arm E: Behandlungsstandard + Zoledronsäure + Docetaxel</p>

		<p>Arm F: Behandlungsstandard + Zoledronsäure + Celecoxib (Rekrutierung gestoppt)</p> <p>Arm G: Behandlungsstandard + Abirateron</p> <p>Die Patienten werden in den ersten 24 Wochen nach Randomisierung alle sechs Wochen nachbeobachtet, und dann 12-wöchentlich für zwei Jahre, sechs-monatlich bis fünf Jahren, dann anschließend jährlich.</p> <p><i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]; STAMPEDE Protocoll Version 8.0 [71]</i></p>
<b>b</b>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Auschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p><u>Studienbeginn 2005:</u></p> <p>Zu Beginn der Studie 2005 existierten fünf ursprüngliche Interventionsarme (Vergleiche) mit folgenden Therapien:</p> <p>Studienarm A: Behandlungsstandard<sup>1</sup> ADT, ADT+ Radiotherapie seit 09/2011 [für nicht metastasierte Patienten, NOM0 und N1M0], ADT ± Radiotherapie ± Docetaxel<sup>1</sup> 02/2014 [für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten (M1)]</p> <p>Arm B: ADT + Zoledronsäure</p> <p>Arm C: ADT + Docetaxel</p> <p>Arm D: ADT + Celecoxib</p> <p>Arm E: ADT + Docetaxel + Zoledronsäure</p> <p>Arm F: ADT + Zoledronsäure + Celecoxib</p> <p><u>Überarbeitung der Studie und Ergänzung weiterer Interventionen ab 2011:</u></p> <p>Arm G: Behandlungsstandard + Abirateron*</p> <p>Arm H: Behandlungsstandard + prostataspezifische Radiotherapie bei M1 Patienten</p> <p>Arm J: Behandlungsstandard + Enzalutamid + Abirateron*</p> <p>Arm K: Behandlungsstandard + Metformin</p> <p><sup>1</sup>Erweiterung des Behandlungsstandards ADT im Studienverlauf, d.h. ab Protokoll 14.0 (Dezember-2015) von einer alleinigen ADT durch Einsatz von Luteinising Hormone Releasing Hormone (LHRH) Analoga oder</p>

		<p><i>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).</i></p> <p><i>Die Erweiterung des Therapiestandards betrifft nicht den Vergleich von Arm G gegen den Behandlungsstandard der alleinigen ADT. Die Rekrutierung für den Arm G erfolgte vom 15-November 2011 bis zum 17-Januar-2014. Zu diesem Zeitpunkt war die Radiotherapie nicht für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten ausgelegt. Die Erweiterung um die Radiotherapie und Docetaxel für die Subpopulation der fernmetastasierten Patienten erfolgte erst ab Februar 2014, so dass der Arm G, welcher im Januar beendet wurde, nicht betroffen war.</i></p> <p>Relevante Änderungen die den Arm G betreffen lassen sich in den Ammendements der Protokoll-Versionen 8.0 bis 15.0 finden.</p> <p><i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]; STAMPEDE Protocoll Version 14.0 [72]; STAMPEDE Protocoll Version 8.0 [71]</i></p>
4	Probanden / Patienten	
a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten müssen für eine Studienteilnahme beide Kriterien aus 1.1, oder ein Kriterium aus 1.2 oder mindestens ein Kriterium aus 1.3 erfüllen:</p> <p>1.1 Hochrisiko, neu-diagnostiziertes, nicht metastasiertes, Lymphknoten-negatives Prostatakarzinom (N0M0)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens zwei der folgenden drei Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T Kategorie T3/4,</li> <li>○ PSA <math>\geq</math>40 g/ml oder</li> <li>○ Gleason Summenscore 8-10</li> </ul> </li> <li>• Geplante Radiotherapie (sofern keine Kontraindikation besteht; eine Ausnahme kann erteilt werden vor der Patienteneinwilligung, nach Diskussion mit der MRC CTU).</li> </ul> <p>Oder:</p> <p>1.2 Neu diagnostiziertes, metastasiertes oder Lymphknoten-positives Prostatakarzinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium T<sub>alle</sub> N1 M0 oder T<sub>alle</sub> N<sub>alle</sub> M1<sup>1</sup> mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T Stadium: Ausmaß des Haupttumors (Primärtumor)</li> <li>○ N Kategorie: Befall regionaler Lymphknoten</li> <li>○ M Kategorie: Fernmetastasen oder nicht regionale Lymphknoten</li> </ul> </li> </ul> <p>Oder:</p> <p>1.3 Vorangegangene Therapie mit einer radikalen Prostatektomie oder Radiotherapie, jetzt rezidiviert<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens ein Kriterium:</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ PSA <math>\geq 4</math> ng/ml und Verdopplungszeit weniger als 6 Monate</li> <li>○ PSA <math>\geq 20</math> ng/ml</li> <li>○ N1</li> <li>○ M1</li> </ul> <p><sup>1</sup>Ab Protokoll Version 8.0 muss für alle Patienten mit multiplen, sklerotischen Knochenmetastasen und einem PSA <math>\geq 100</math>ng/ml eine histologische Sicherung erfolgen.</p> <p><sup>2</sup>Eine vorangegangene Hormontherapie für ein lokalisiertes Krankheitsstadium muss mindestens 12 Monate vorher abgeschlossen worden sein und nicht länger als 12 Monate angedauert haben.</p> <p><u>Zusätzlich müssen alle Studienteilnehmer folgende Kriterien zur Studienteilnahme erfüllen:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata</li> <li>2. Geplante Therapie mit einer ADT</li> <li>3. Behandlungsarzt und Patienten sollen darüber entschieden haben, ob Docetaxel Teil des Behandlungsstandards vor Randomisierung werden sollte. Gesundheitlich geeignet für die protokollgemäße Therapie und die Nachuntersuchungen (follow-up), mit einem WHO Performancestatus von 0-2</li> <li>4. Gesundheitlich geeignet für die protokollgemäße Therapie und die Nachuntersuchungen (follow-up), WHO Performance Status (0-2)</li> <li>5. Entsprechende Untersuchungen wurden noch vor Randomisierung abgeschlossen</li> <li>6. Adäquate hämatologische Funktionen: Neutrophile Granulozyten <math>\geq 1.5 \times 10^9/l</math> und Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>7. Geschätzte Kreatinin-Clearance <math>&gt; 30</math>ml/min</li> <li>8. Serum-Kalium <math>\geq 3.5</math> mmol/L</li> <li>9. Unterschriebene Einverständniserklärung</li> <li>10. Bereitschaft und Verpflichtung den Nachuntersuchungen nachzukommen (Nachuntersuchungs-Dokumentationsbogen)</li> <li>11. Nutzung von effektiven Verhütungsmethoden</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorangegangene systemische Therapie für ein lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Prostatakarzinom, welches nicht in 1.3 gelistet ist</li> <li>2. Hirnmetastasen oder leptomeningeale Erkrankung</li> <li>3. Abnormale Leberfunktionen definiert durch eines aus Folgendem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum-Bilirubin-Konzentration <math>\geq 1.5</math> x ULN (ausgenommen sind Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom, bei dem die Obergrenze der Serum-</li> </ul> </li> </ol>
--	--	--

		<p>Bilirubinkonzentration bei 51.3µmol/l oder 3mg/dl liegt)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) <math>\geq 2.5 \times \text{ULN}</math></li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Jegliche andere vorangegangene oder bestehende bösartige Erkrankung, gemäß Beurteilung des behandelnden Arztes, die zu einer Beeinträchtigung der Behandlung oder Beurteilung führen könnte</li> <li>5. Jegliche Operation (z.B. TURP) die innerhalb der vorangegangenen vier Wochen durchgeführt wurde</li> <li>6. Patienten mit signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen, aufgrund derer, basierend auf der Beurteilung des Studienverantwortlichen, der Patient nicht geeignet für die Studienbehandlung erscheint. Das beinhaltet möglicherweise: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwere/instabile Angina</li> <li>○ Herzinfarkt innerhalb weniger als 6 Monate vor Randomisierung</li> <li>○ Arterielle Thrombose innerhalb weniger als 6 Monate vor Randomisierung</li> <li>○ Klinisch signifikante Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)</li> <li>○ Hirngefäßerkrankung (z.B. Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke) innerhalb weniger als 2 Jahren vor Randomisierung</li> <li>○ Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck definiert als systolischer Blutdruck größer oder gleich 160mmHg oder diastolischer Bluthochdruck größer oder gleich 95mmHg</li> </ul> </li> <li>7. Vorangegangene Chemo-Hormontherapie für das Prostatakarzinom (ausgeschlossen sind Patienten, die Docetaxel als Teil des neuen Behandlungsstandards erhalten [für Arm G nicht relevant])</li> <li>8. Vorangegangene Langzeit-ADT vor Randomisierung</li> <li>9. Vorangegangene systematische Behandlung des Prostatakarzinoms (ausgeschlossen Hormontherapie) z.B. mit Abirateron und Enzalutamid</li> </ol> <p>Vorangegangene systemische Behandlung des Prostatakarzinoms (ausgeschlossen Hormontherapie) z.B. Abirateron oder Enzalutamid</p> <p><i>Ein- und Ausschlusskriterien entnommen aus der aktuellsten Protokoll-Version 16 der Studie STAMPEDE. Die Ein- und Ausschlusskriterien haben sich im zeitlichen Verlauf teilweise geändert.</i></p> <p><i>Quelle: James et. al 2017 (Anhang) [30]; STAMPEDE Protocoll Version 16.0 [73]</i></p>
-	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Bei der Studie STAMPEDE handelt es sich um eine multizentrische, internationale Plattformstudie.</p> <p>Für den Arm G erfolgte die Studiendurchführung in 111 Zentren im Vereinten Königreich und 5 Zentren in der Schweiz.</p>



		<i>Quelle: James et al, 2017 (Anhang) [30]</i>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Im folgenden Verlauf wird lediglich der Vergleich zwischen Arm A: Behandlungsstandard und Arm G: Behandlungsstandard + Abirateron + Prednison/Prednisolon herangezogen, da allein dieser für die Fragestellung relevant ist:</p> <p><u>Interventionsarm:</u></p> <p>Arm G: Behandlungsstandard + Abirateronacetat</p> <p>Abirateron 1000 mg (4 Tabletten a 250 mg) oral 1x täglich.</p> <p>Prednison oder Prednisolon 5 mg oral 1xtäglich zur Verhinderung eines sekundären Mineralokortikoid-Überschusses.</p> <p>Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon (LHRH) Agonisten oder Antagonisten oder chirurgische Kastration nach lokalen Richtlinien.</p> <p>Für Patienten mit metastasierter Erkrankung (M1) wird die Therapie vom Zeitpunkt der Randomisierung fortgeführt, bis alle Arten der Progression aufgetreten sind. Die Kriterien der Progression setzen sich zusammen aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Progression</li> <li>• radiologischer Progression (Nachweis neuer Läsionen oder Progression bestehender Läsionen)</li> <li>• klinischer Progression (definiert als neue krebssbedingte Symptome)</li> </ul> <p>Eine Therapie auch über das erste FFS-Ereignis hinaus ist möglich, muss aber entsprechend dokumentiert werden.</p> <p>Wenn ein Patient, der Arm G zugewiesen wurde und eine biochemisches Versagen im Sinne einer PSA-Progression entwickelt, kann der zuständige Prüfarzt von Prednisolon 5mg zu Dexamethason 0,5mg einmal täglich wechseln.</p> <p>Die Studienbehandlung endet, wenn andere systemische Behandlungen für die Progressionskontrolle begonnen werden.</p> <p><u>Kontrollarm:</u></p> <p>Der Behandlungsstandard (Arm A) für diese Patientengruppe ist die Androgenentzugstherapie (ADT) mit luteinisierendes Hormon freisetzendem Hormon (LHRH) oder chirurgischer Kastration nach lokalen Richtlinien allein oder in Kombination mit einer Radiotherapie (s.u.).</p> <p>Hormontherapie:</p> <p>Die erlaubten Methoden der Androgenentzugstherapie (ADT) sind bilaterale Orchiectomie, LHRH Analoga und LHRH Antagonisten. Antiandrogene allein sind als Hormontherapie nicht erlaubt, deren Einsatz</p>

		<p>allerdings empfohlen wird zur Prävention des Flare-up-Phänomes. Dieses Vorgehen ist beim Einsatz von LHRH-Antagonisten nicht erforderlich. Patienten mit einer bilateralen Orchiektomie sind verpflichtet, die gleichen Fristen einzuhalten, es sei denn, es bestehen klinische Gründe, dies nicht zu tun. Andere Methoden der ADT sollen mit dem Prüfer abgestimmt werden. Die geplante Dauer der ADT soll mindestens 2 Jahre betragen.</p> <p>Bilaterale Orchiektomie: Operationen sollten von erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden.</p> <p>LHRH Agonisten: Gabe LHRH-Agonisten gemäß lokalem Standard. Die prophylaktische Gabe von Antiandrogenen zur Prävention des Flare-Pjänomes wird empfohlen.</p> <p>LHRH-Antagonisten: Gabe LHRH-Antagonisten gemäß lokalem Standard. Die prophylaktische Gabe von Antiandrogenen zur Prävention des Flare-Phänomes ist nicht notwendig.</p> <p><i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i></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><u>Primäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS); (Effektivitätsstufe IV)</li> <li>• Überleben ohne Therapieversagen (FFS); (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Verträglichkeit (Toxizität); (Pilotphase)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführbarkeit; (Pilotphase)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS); (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Biochemisches Versagen; (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS); (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Krankheitsspezifisches Überleben; (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Lymphknotenprogression; (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Fernmetastasen (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Skelettbezogene Ereignisse; (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Therapie der Progression; (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Toxizität; (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Kein Prostatakarzinom-bedingter Tod (Aktivitätsstufen I-III)</li> <li>• Lebensqualität; (QoL via EORTC QLQ-C30 und prostataspezifischen 25 Items); (Effektivitätsstufe IV)<sup>1</sup></li> <li>• Konsteneffizienz (EuroQol); (Effektivitätsstufe IV)</li> <li>• Überleben ohne Therapieversagen (FFS); (Effektivitätsstufe IV)</li> </ul> <p><sup>1</sup>Der Endpunkt Lebensqualität konnte aufgrund bisher nicht publizierter Daten nicht im Dossier berichtet werden und wird daher nicht berücksichtigt.</p>

		<i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i>
<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.  <i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Stichprobengröße wurde unter Verwendung von <i>Stata nstage</i> und Vorgängerprogrammen berechnet, die das Design von mehrstufigen Studien ermöglichen. 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 (HR für Behandlungsversagen, 0,75) als auch für das Gesamtüberleben (HR für Tod, 0,75) ab. Die Hauptanalyse für den Vergleich der Intervention mit der Kontrolle zum Gesamtüberleben konnte nach dem Auftreten von etwa 267 Todesfällen 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.  <i>Quelle: James et al. 2017(Anhang) [30]</i>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Formale Interimanalysen der akkumulierten Daten finden in regulären Intervallen (anzunehmen jährlich) statt. Die Analyse wird durch das Studienteam der MRC CTU durchgeführt und das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) 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.  <i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Randomisierung wurde zentral per Telefon unter Verwendung eines computergestützten Algorithmus durchgeführt, der von der MRC CTU am UCL entwickelt und gepflegt wurde. Das Zuordnungsverhältnis war 1: 1.  <i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i>
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde telefonisch anhand eines computergesteuerten Algorithmus durchgeführt, entwickelt und betreut durch die MRC CTU am UCL.  <i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<u>Das Verhältnis der Zuteilung gestaltete sich wie folgt:</u> 1:1 Ratio Zuteilung zum Interventions- oder Kontrollarm (Arm G)

		<p><u>Stratifizierte Randomisierung anhand verschiedener Stratifikationsfaktoren:</u></p> <p>Alter (&lt;70 versus <math>\geq</math>70 Jahre), Präsenz/Abwesenheit von Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung, Geplante Strahlentherapie (ja versus nein), Lymphknotenbefall (negativ versus intermediär versus positiv), WHO Performace Status (0 versus 1 oder 2 [auf einer Skala von 0 bis 4, mit höheren Zahlen als steigende Anzahl an Einschränkung]), ADT Typ, Gebrauch von Aspirin (regulär, langfristig) oder NSAR (ja versus nein).</p> <p><i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i></p>
<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>Die Randomisierung wurde zentral per Telefon unter Verwendung eines computergestützten Algorithmus durchgeführt, der von der MRC CTU am UCL entwickelt und gepflegt wurde. Das Zuordnungsverhältnis war 1: 1.</p> <p><i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i></p>
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Randomisierung erfolgte durch die MRC CTU am UCL.</p> <p><i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i></p>
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	<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</p>	<p>Nicht verblindet, open-label.</p> <p><i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i></p>

	Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da keine Verblindung vorlag.  <i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i>
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analysen werden auf Basis der ITT Population bzw. für die Verträglichkeit auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Stratifikationsfaktoren sind das Randomisierungszentrum, Vorliegen oder Fehlen von Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung, Lymphknotenbefall (negativ vs. grenzwertig vs. positiv), das Alter (&lt;70 versus <math>\geq 70</math> Jahre), geplante Radiotherapie (ja versus nein) WHO Performance Status (0 versus 1 oder 2), Art der AD, Einnahme von Aspirin (regulär, langfristig) oder NSAR (Nichtsteroidale Antirheumatika) (ja versus nein).</p> <p>Der standardisierte, unadjustierte Log-Rank Test wird für Analysen des Überlebens ohne Therapieversagen und des Gesamtüberlebens angewendet. 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. Als Stratifikationsvariablen fließen alle Faktoren bis auf das randomisierende Studienzentrum und die Art der ADT in das Modell ein.</p> <p>Der Chi-Quadrat-Test oder Mann-Whitney-Test werden für kategoriale Datenvergleiche verwendet.</p> <p>Die primären Ergebnisse werden für alle Arme zu jeder Phase berücksichtigt, jedoch liegt der Schwerpunkt auf dem Vergleich zwischen den Interventionsarmen, die während der gesamten Studiendauer weiter rekrutiert wurden.</p> <p><i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i></p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Überleben ohne Therapieversagen stehen Analysen zu folgenden Subgruppen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasen: Knochenmetastasen, Weichgewebemestastasen<sup>1</sup>, Knochen- und Weichgewebemestastasen</li> <li>• Regionaler Lymphknotenstatus: N0, N+, NX</li> <li>• Primärtumorstatus: <math>\leq T2</math>, T3, T4, TX</li> <li>• Anfänglicher Gleason-Summenscore: <math>\leq 7</math>, <math>\leq 8</math>, unbekannt</li> <li>• Alter in Jahren zum Zeitpunkt der Randomisierung: &lt;60, 60-64, 65-69, <math>\geq 70</math></li> <li>• WHO Performance Status: 0, 1, 2</li> <li>• PSA Level vor ADT (Quantil) und PSA Nadir (&lt;4, <math>\geq 4</math>)</li> </ul> <p><sup>1</sup>Weichgewebemestastasen implizieren Lymphknoten- (n=277), Leber-</p>

		(n=19) und Lungenmetastasen (n=40)  <i>Quelle: James et al. 2017; Rydzewska et. al 2017 [30, 42]</i>
-	<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	Mehr als 10.000 Patienten werden final an der Studie STAMPEDE teilgenommen haben.  Am Vergleich des Kontrollarms ADT und dem Interventionarm AA-P-ADT nahmen insgesamt 1917 Patienten teil. Die Patientenzahlen pro Arm betragen 960 Patienten im Interventionsarm G (AA-P-ADT) und 957 Patienten im Kontrollarm (ADT).  <i>Quelle: James et al. 2017 [30]; STAMPEDE Protocoll Version 16 [73]</i>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Der Patientenfluss ist im Flow-Chart (Abbildung 94) dargestellt.  Insgesamt wurden 2751 Patienten zwischen November 2011 und Januar 2014 zum Vergleich des Interventionsarm G randomisiert. Von diesen wurden 834 in andere Interventionsarme allokalisiert, so dass insgesamt 1917 Patienten für den Interventionsarm G und dem entsprechenden Kontrollarm zur Verfügung standen. Davon wurden 957 Patienten in den Kontrollarm eingeschlossen. Alle Patienten erhielten unmittelbar eine Therapie mit ADT und gingen in die Wirksamkeitsanalyse ein. Im Interventionsarm AA-P-ADT gingen ebenfalls alle randomisierten 960 Patienten in die Wirksamkeitsanalyse ein.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	Keine Angaben.
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung: 15. November 2011 (erster Patient) bis 17. Januar 2014 (letzter Patient) <sup>1</sup>  <sup>1</sup> Ein Patient wurde manuell nach dem Cut-off des 17. Januar 2014 zu Arm G randomisiert.  <i>Quelle: James et al. 2017 (Anhang) [30]</i>

<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie STAMPEDE wurde bisher noch nicht beendet.  <i>Quelle: James et al., 2017 (Anhang) [30]; STAMPEDE Protocoll Version 16.0 [73]</i>
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*



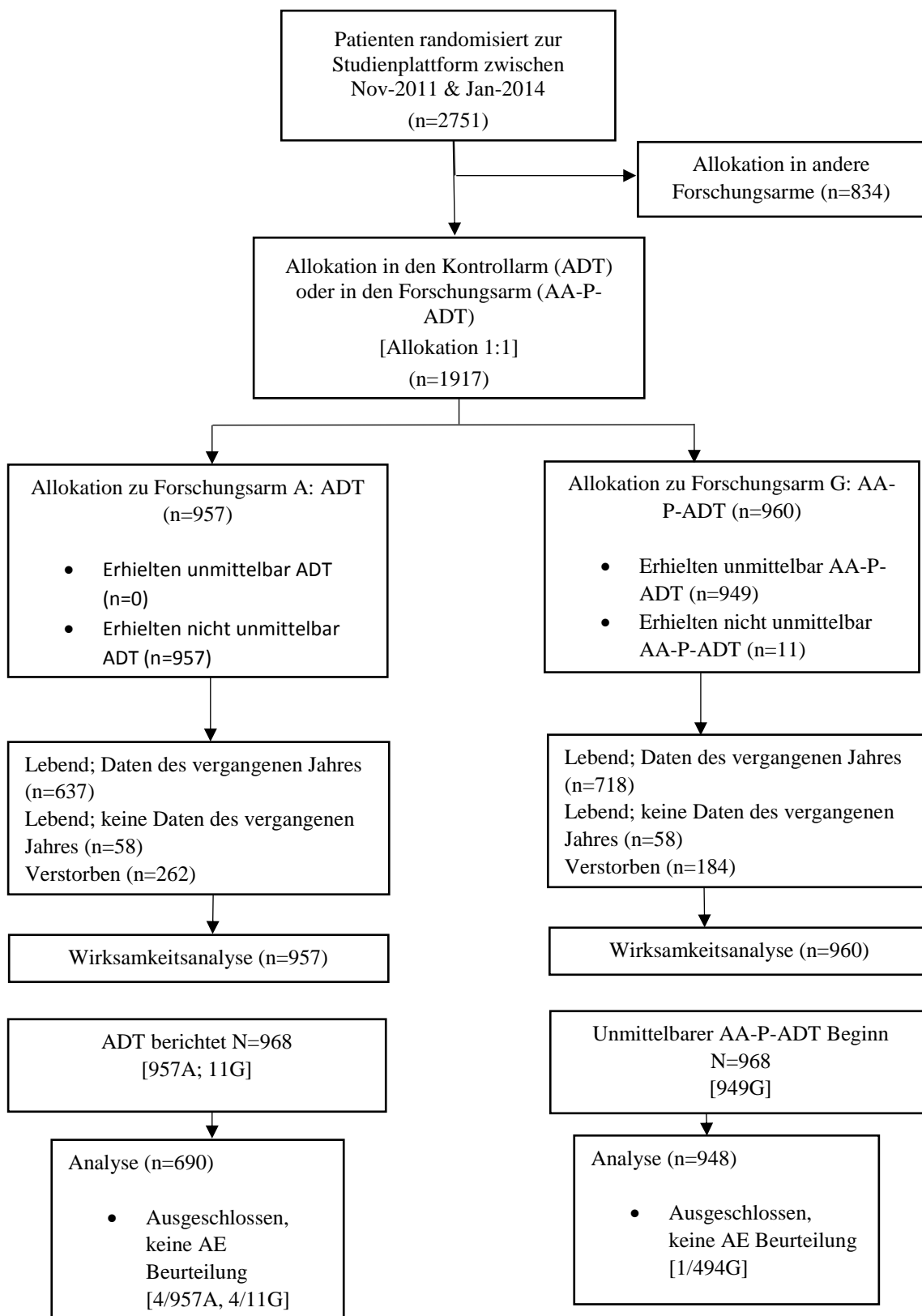


Abbildung 94: Flow-Chart der Studie STAMPEDE



**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 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie LATITUDE

## Studie: LATITUDE

## Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll [78]	A
Studienbericht [57]	B
Statistischer Analyseplan [79]	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 LATITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von Abirateron und Prednison in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie im Vergleich zu Placebos in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Die Randomisierung wird an allen Zentren durch ein zentralisiertes *Interactive Response System* (IWRS) durchgeführt. Ein Land-für-Land-Randomisierungsschema wurde angewendet, um eine permutierte Blockrandomisierung zu generieren. Alle randomisierten Patienten sind in die *Intention-to-treat* (ITT)- Population und die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja     unklar     nein

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, B; Die Randomisierung erfolgt computergeneriert (IWRS). Die Randomisierungs-codes verbleiben im IWRS.

Vor der Randomisierung werden geeignete Studienteilnehmer nach der Anwesenheit von viszerale Metastasen und dem ECOG Performance Status stratifiziert. Mittels Stratifizierung wird ein Verzerrungspotential durch ungleichverteilte Patienten-Charakteristika niedrig gehalten.

**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, B; Die Prüfmedikation der Placebo Gruppe entspricht in Größe, Farbe und Form der aktiven Prüfmedikation der Abirateron-Prednison Gruppe. Jeder Patient erhält eine einzigartige Identifikations- und Behandlungsnummer. Die Randomisierungs-codes verbleiben im IWRS.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B; Randomisierungs-codes verbleiben beim IWRS, was eine (ggf. notwendige) individuelle Entblindung von Patienten ermöglicht. Unter normalen Umständen sind die Prüfärzte angewiesen, die Verblindung zu wahren. Um unvoreingenommene (visuell bewertete) radiographischen Analysen zu generieren, werden die Auswertungen von unabhängigen Ärzten durchgeführt.

**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:

A,B; Nach einer geplanten Interimsanalyse nach ~50% der Ereignisse des Gesamtüberlebens, wurde eine Entblindung der Studie vorgeschlagen, welcher vom Sponsor zugestimmt wurde. Die doppelblinde Behandlungsphase wurde daraufhin abgebrochen und alle noch eingeschlossenen Patienten in eine offene Extensionsphase überführt. Die vorliegenden Daten beziehen sich auf Ergebnisse vor der Entblindung. Das Verzerrungspotential ist als gering einzustufen.

Demographische und krankheitsbezogene Charakteristika waren ausbalanciert zwischen den Behandlungsarmen, wodurch ein möglicher Verzerrungspunkt als gering eingestuft ist.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C; Die Studie LATITUDE ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie. Die Randomisierung wird an allen Zentren computergestützt durch ein zentralisiertes Interactive Response System (IWRS) durchgeführt. Ein Land-für-Land-Randomisierungsschema wird angewendet, um eine permutierte Blockrandomisierung zu generieren. Die Randomisierungscodes verbleiben im IWRS. Bei dieser Studie ist die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als gering angesehen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:  
Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A,B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

---

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

---

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C; Zur Berücksichtigung von nicht stratifizierten Baseline-Charakteristika der Patienten werden Alter, LDH, PSA, Gleason-Score, ECOG Performance Status, messbare viszerale Metastasen und Knochenmetastasen als zusätzliche Kovariate in einem multivariaten Modell berücksichtigt. Da die Ergebnisse die primären Analysen bestätigen, wird der verzerrende Aspekt als gering eingestuft.

---

Patienten, die eine nachfolgende Prostatakarzinom-Therapie erhalten, wechseln von der doppelblinden Behandlungsphase in die *Follow-up* Phase. Das Gesamtüberleben wird weiterhin beobachtet. Da sich in einer Sensitivitätsanalyse, bei der diese Patienten zensiert werden, vergleichbare Ergebnisse zur Primäranalyse zeigen, wird das Verzerrungspotential im Gesamtüberleben als gering eingestuft.

---

Patienten in der AA-P-ADT Gruppe erhielten seltener lebensverlängernde Medikationen als Patienten in der Placebo-ADT Gruppe. Zwei Sensitivitätsanalysen des OS (IPCW und Zensierung von Patienten mit lebensverlängernder Medikationen) resultieren in einer statistisch signifikanten Verbesserung des OS zugunsten der Behandlung mit AA-P-ADT, nachdem der Wechsel zu anderen lebensverlängernden Therapien angeglichen wurde. Eine Verzerrung durch seltener verabreichte lebensverlängernde Medikation wird somit als gering eingestuft.

---

Im Laufe der doppelblinden Behandlungsphase wurden insgesamt 74 Patienten (6,2%) (aus medizinischen oder nicht genannten Gründen) entblindet. Die Patienten wechselten daraufhin in die *Follow-up* Phase, bei der das Gesamtüberleben weiterhin beobachtet wird. Da der Prozentsatz sehr gering ist und das Gesamtüberleben ein objektiv erhobenes Ereignis ist, wird das Verzerrungspotential der individuellen Entblindung als gering eingestuft.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

---

Begründung für die Einstufung:

---

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüffärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Potenziell verzerrende Aspekte (Baseline-Charakteristika, nachfolgende Behandlungen und andere lebensverlängernden Medikamente) werden durch Sensitivitätsanalysen entkräftet. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Skelettbezogene Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Der Einsatz von Medikamenten gegen Knochen-bezogene Krankheiten ist von durchschnittlich 2% vor der Studie auf bis zu 29% während der Studie angestiegen. Hierbei kamen überwiegend Bisphosphonate zum Einsatz, welche die Knochenstruktur stabilisieren und Metastasen-bedingten Knochenbrüchen entgegenwirken. Zu erklären ist ein solcher Anstieg dadurch, dass die eingeschlossenen Patienten neu diagnostiziert sind und zumeist noch keine Knochen-stabilisierenden Medikamente erhalten haben, welche in der medikamentösen Therapie von metastasierendem Prostatakarzinom standardmäßig eingesetzt werden [80]. Eine potenzielle Verzerrung des Endpunkts durch den Einsatz von Bisphosphonaten wird durch eine Sensitivitätsanalyse (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.2) entkräftet, die keinen Beleg auf einen Einfluss auf die skelettbezogenen Ereignisse zeigt. Zudem werden Bisphosphonate in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen eingesetzt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft.



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Es konnten keine weiteren verzerrenden Aspekte festgestellt werden.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Symptomatische lokale Progression****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine potenzielle Verzerrung durch den Einsatz von Knochen-stabilisierenden Bisphosphonaten wird durch eine Sensitivitätsanalyse entkräftet. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A; Im Amendment 2 (18.04.2014) wird der Endpunkt rPFS zu einem co-primären Endpunkt (neben OS) bestimmt. Begründet wird dies mit einem gleich bemessenen Nachweis der Wirksamkeit von Abirateron bei Prostatakarzinom, durch die Ermittlung des OS und des rPFS.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt radiographisches progressionfreies Überleben als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Schwere Schmerzen (Opiatgebrauch)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A,B; Es wurde kein Kriterium zur Einleitung oder Intensivierung der Opiattherapie definiert. Es beruht auf einer Patient-Arzt Entscheidung. Jedoch kann durch eine doppelte Verblindung das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft werden.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine Verzerrung durch fehlende Kriterien zur Einleitung/Intensivierung einer Opiattherapie wird durch eine doppelte Verblindung der Studie entkräftet.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Opiatgebrauch daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Schmerzen gemäß BPI-SF****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Der Gebrauch von Analgetika während der Studie ist erlaubt und darf bei Bedarf patientenorientiert angepasst werden. Ein potenziell verzerrender Einfluss des Analgetikagebrauchs auf patientenberichtete Endpunkte ist nicht auszuschließen. Jedoch werden in der randomisierten und verblindeten Studie Analgetika in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen eingesetzt. Zudem bestätigt eine Sensitivitätsanalyse (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.7) die Unabhängigkeit des Effekts der Primäranalyse vom Analgetikagebrauch. Das Verzerrungspotential ist demnach als niedrig einzustufen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des

Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Eine potenzielle Verzerrung durch erlaubten Analgetikagebrauch wird mittels Sensitivitätsanalyse entkräftet. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Schmerzen gemäß BPI-SF daher als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Fatigue gemäß BFI****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Fatigue gemäß BFI daher als niedrig eingestuft.



**Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5 Analyisierte Patientengruppen)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L* daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfpersonal, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das ITT-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P daher als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Jegliches UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist in der AA-P-ADT Gruppe (durchschnittlich 24 Monate) deutlich länger als in der Placebo-ADT Gruppe (durchschnittlich 14 Monate). Aus diesen Grund werden zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse verwendet. Bei jeglichen UE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 1,1 Monaten (AA-P-ADT) bzw. 1,4 Monaten (Placebo-ADT vgl. Tabelle 4-66) deutlich kürzer als die mediane Therapiedauer. Daher ist hier kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte

nicht ergebnisorientiert. Aufgrund unterschiedlich langer Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen wurden zeitadjustierte Analysen durchgeführt. Da keine sonstigen Aspekte vorliegen, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt jegliches UE als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Jegliches UE CTC-Grad 3-4****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist in der AA-P-ADT Gruppe (durchschnittlich 24 Monate) deutlich länger als in der Placebo-ADT Gruppe (durchschnittlich 14 Monate). Aus diesem Grund werden zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse verwendet. Bei den UE CTC-Grad 3-4 ist die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 20,2 Monaten in der Placebo-ADT Gruppe (Tabelle 4-66) länger als die mediane Therapiedauer, sodass eine informative Zensurierung hier nicht ausgeschlossen werden kann.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte

nicht ergebnisorientiert. Aufgrund unterschiedlich langer Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen wurden zeitadjustierte Analysen durchgeführt. Jedoch können informative Zensuren nicht ausgeschlossen werden, wodurch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Jegliches UE CTC-Grad 3-4 als hoch eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Jegliches SUE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist in der AA-P-ADT Gruppe (durchschnittlich 24 Monate) deutlich länger als in der Placebo-ADT Gruppe (durchschnittlich 14 Monate). Aus diesen Grund werden zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse verwendet. Bei jeglichen SUE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Aufgrund unterschiedlich langer Behandlungsdauern zwischen den

Behandlungsarmen wurden zeitadjustierte Analysen durchgeführt. Jedoch können informative Zensuren nicht ausgeschlossen werden, wodurch das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Jegliches SUE* als hoch eingestuft wird.

---



**Endpunkt: Therapieabbruch wegen UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist in der AA-P-ADT Gruppe (durchschnittlich 24 Monate) deutlich länger als in der Placebo-ADT Gruppe (durchschnittlich 14 Monate). Aus diesen Grund werden zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse verwendet. Bei den Therapieabbrüchen wegen UE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte

nicht ergebnisorientiert. Aufgrund unterschiedlich langer Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen wurden zeitadjustierte Analysen durchgeführt. Jedoch können informative Zensuren nicht ausgeschlossen werden, wodurch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Tod wegen UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist in der AA-P-ADT Gruppe (durchschnittlich 24 Monate) deutlich länger als in der Placebo-ADT Gruppe (durchschnittlich 14 Monate). Aus diesen Grund werden zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse verwendet. Bei den Todesfällen wegen UE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Eine Verzerrung durch informative Zensurierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Aufgrund unterschiedlich langer Behandlungsdauern zwischen den

Behandlungsarmen wurden zeitadjustierte Analysen durchgeführt. Jedoch können informative Zensuren nicht ausgeschlossen werden, wodurch das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Tod wegen UE* als hoch eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo wegen UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist in der AA-P-ADT Gruppe (durchschnittlich 24 Monate) deutlich länger als in der Placebo-ADT Gruppe (durchschnittlich 14 Monate). Aus diesen Grund werden zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse verwendet. Bei den Dosisreduzierungen oder -unterbrechungen von AA-P oder Placebo wegen UE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte

nicht ergebnisorientiert. Aufgrund unterschiedlich langer Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen wurden zeitadjustierte Analysen durchgeführt. Jedoch können informative Zensuren nicht ausgeschlossen werden, wodurch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dosisreduzierung oder -unterbrechung von AA-P oder Placebo wegen UE als hoch eingestuft wird.

---

**Endpunkt: Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo wegen UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist in der AA-P-ADT Gruppe (durchschnittlich 24 Monate) deutlich länger als in der Placebo-ADT Gruppe (durchschnittlich 14 Monate). Aus diesen Grund werden zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse verwendet. Bei den Dosisreduzierungen oder -unterbrechungen von Prednison oder Placebo wegen UE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des

Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Aufgrund unterschiedlich langer Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen wurden zeitadjustierte Analysen durchgeführt. Jedoch können informative Zensuren nicht ausgeschlossen werden, wodurch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Dosisreduzierung oder -unterbrechung von Prednison oder Placebo wegen *UE* als hoch eingestuft wird.

---



**Endpunkt: Hospitalisierung wegen UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, B; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Versuchsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein. Durch ein ausgeschlossenes Studienzentrum weicht die ITT-Population in der AA-P-ADT Gruppe um 8 (1,3%) und in der Placebo-ADT Gruppe um 2 (0,3%) Patienten von der randomisierten Population ab. Der Ausschluss der Patienten geschah auf Zentrumsebene; nicht aufgrund von Patientencharakteristika. Durch die geringe Anzahl an betroffenen Patienten und der Tatsache, dass der Ausschluss Patienten-unabhängig erfolgte, ist das Verzerrungspotential als gering einzustufen. (Details zum Ausschluss siehe 4.2.5.2.5)

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsdauer ist in der AA-P-ADT Gruppe (durchschnittlich 24 Monate) deutlich länger als in der Placebo-ADT Gruppe (durchschnittlich 14 Monate). Aus diesen Grund werden zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß HR die Hauptanalyse verwendet. Bei den Hospitalisierungen wegen UE ist die mediane Zeit bis zum Ereignis noch nicht erreicht. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hochBegründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO. Bei der Erhebung des Endpunktes wurde das Intention-To-Treat-Prinzip umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte

nicht ergebnisorientiert. Aufgrund unterschiedlich langer Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen wurden zeitadjustierte Analysen durchgeführt. Jedoch können informative Zensuren nicht ausgeschlossen werden, wodurch das Verzerrungspotential für den Endpunkt Hospitalisierung wegen UE als hoch eingestuft wird.

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie STAMPEDE

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll	A
Studienbericht	liegt nicht vor
Statistischer Analyseplan	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, C; Die Studie STAMPEDE ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von Abirateron und Prednison bzw. Prednisolon in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie im Vergleich zu einer Androgenentzugstherapie.

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; Die Randomisierung erfolgte in allen Zentren telefonisch, anhand eines computergesteuerten Algorithmus, entwickelt und betreut durch die MRC CTU am UC. Alle randomisierten Patienten sind in die Intention-to-treat (ITT)- Population und die Sicherheitspopulation eingeschlossen. Alle randomisierten Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Prüfmedikation.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B; Die Randomisierung erfolgt telefonisch.

**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, C: Da es sich bei der Studie STAMPEDE um eine open label Studie handelt, lag keine Verblindung seitens der Patienten vor.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, C: Da es sich bei der Studie STAMPEDE um eine open label Studie handelt, lag keine Verblindung seitens des Prüfpersonals oder Mitarbeiter des Studiensponsors vor.

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: Das Verzerrungspotential ist als gering einzustufen.

Demographische und krankheitsbezogene Charakteristika waren ausbalanciert zwischen den Behandlungsarmen, wodurch ein möglicher Verzerrungspunkt als gering einzustufen ist.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

A, C; Die Studie STAMPEDE ist eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie. Die Randomisierung wird in allen Zentren telefonisch durch einen computergesteuerten Algorithmus, entwickelt und, betreut durch die MRC CTU am UCL, durchgeführt. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als gering angesehen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, C; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors nicht verblindet (open label).

---

**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:

---

A, C; Die Darstellung des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) erfolgt transparent und nachvollziehbar. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgt nicht ergebnisorientiert. Potenziell sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Randomisierung der Patienten. Da es sich um eine open label Studie handelt, waren Patienten und Prüfarzte über die Intervention in Kenntnis gesetzt. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Potenziell verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Überleben ohne Therapieversagen (FFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**                       **unklar**                       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, C; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors nicht verblindet (open label).

**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:

A, C; Die Darstellung des Endpunktes Überleben ohne Therapieversagen (FFS) erfolgt transparent und nachvollziehbar. Es handelt sich um einen intermediären primären Endpunkt, welcher in der Aktivitätsstufen I-III erhoben wird. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgt nicht ergebnisorientiert. Potenziell sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, C; Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Randomisierung der Patienten. Da es sich um eine open label Studie handelt, waren Patienten und Prüferärzte über die Intervention in Kenntnis gesetzt. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Potenziell verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Überleben ohne Therapieversagen (FFS) als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, C; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO nicht verblindet (open label).

**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:

A, C; Die Darstellung des Endpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) erfolgt transparent und nachvollziehbar. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgt nicht ergebnisorientiert. Potenziell sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, C; Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Randomisierung der Patienten. Da es sich um eine open label Studie handelt, waren Patienten und Prüfarzte über die Intervention in Kenntnis gesetzt. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Potenziell verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Skelettbezogene Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, C; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors nicht verblindet (open label).

**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:

A, C; Die Darstellung der skelettbezogene Ereignisse erfolgt transparent und nachvollziehbar. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Die Berichterstattung erfolgt nicht ergebnisorientiert. Potenziell sonstige verzerrende Aspekte liegen nicht vor.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, C; Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Randomisierung der Patienten. Da es sich um eine open label Studie handelt, waren Patienten und Prüfer über die Intervention in Kenntnis gesetzt. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt und die Berichterstattung erfolgte nicht ergebnisorientiert. Potenziell verzerrende Aspekte liegen nicht vor. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt skelettbezogene Ereignisse als niedrig eingestuft.

**Endpunkt: Verträglichkeit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

A, C; Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors und der beauftragten CRO nicht verblindet (open label).

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten der ITT-Population gehen in die Analyse des Endpunkts ein.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es liegen für die Verträglichkeit keine zeitadjustierten Analysen vor, obwohl diese präspezifiziert sind. Darüber hinaus werden für die Subpopulation der metastasierten Subpopulation der fernmetastasierten Patienten nicht alle relevanten UE- Kategorien berichtet.

**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, C; Bei dem vorliegenden Endpunkt erfolgte eine adäquate Randomisierung der Patienten. Da es sich um eine open label Studie handelt, waren Patienten, Prüfarzten über die Intervention in Kenntniss gesetzt. Es liegen für die Verträglichkeit keine zeitadjustierten Analysen vor, obwohl diese präspezifiziert sind. Darüber hinaus werden für die Subpopulation der metastasierten Subpopulation der fernmetastasierten Patienten nicht alle relevanten UE-Kategorien berichtet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

#### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
  - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
  - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
  - Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).
- unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

#### Patient:

- ja:** Die Patienten waren verblindet.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

#### behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.  
Zulässige Gründe sind:
  - erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
  - Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
  - geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

## 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Anhang 4-G: Ergänzende Ergebnisse aus randomisiert kontrollierten Studien**

Tabelle 4-115: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – durchschnittliche Schmerzintensität (Item 3-6) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,635 (1,782)	1,37 (0,07)	-0,18 (0,07)	570	1,646 (1,810)	1,63 (0,07)	0,08 (0,07)	-0,26 [-0,45; -0,07] 0,0086	-0,16 [-0,27; -0,04]
3	543	1,635 (1,782)	1,35 (0,07)	-0,20 (0,07)	555	1,646 (1,810)	1,52 (0,07)	-0,03 (0,07)	-0,17 [-0,37; 0,02] 0,0799	-0,11 [-0,22; 0,01]
4	541	1,635 (1,782)	1,33 (0,07)	-0,21 (0,07)	545	1,646 (1,810)	1,58 (0,07)	0,04 (0,07)	-0,26 [-0,45; -0,06] 0,0108	-0,15 [-0,27; -0,04]
5	526	1,635 (1,782)	1,28 (0,07)	-0,26 (0,07)	525	1,646 (1,810)	1,67 (0,07)	0,13 (0,07)	-0,40 [-0,59; -0,20] <0,0001	-0,24 [-0,36; -0,12]
6	517	1,635 (1,782)	1,28 (0,07)	-0,26 (0,07)	488	1,646 (1,810)	1,72 (0,07)	0,19 (0,07)	-0,45 [-0,65; -0,24] <0,0001	-0,27 [-0,40; -0,15]
7	505	1,635 (1,782)	1,26 (0,07)	-0,27 (0,07)	480	1,646 (1,810)	1,71 (0,07)	0,18 (0,07)	-0,46 [-0,66; -0,26] <0,0001	-0,28 [-0,41; -0,16]
8	496	1,635 (1,782)	1,34 (0,07)	-0,19 (0,07)	451	1,646 (1,810)	1,73 (0,07)	0,20 (0,07)	-0,39 [-0,60; -0,19] 0,0002	-0,25 [-0,37; -0,12]



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

9	476	1,635 (1,782)	1,25 (0,07)	-0,29 (0,07)	431	1,646 (1,810)	1,75 (0,07)	0,23 (0,08)	-0,51 [-0,72; -0,31] <0,0001	-0,32 [-0,46; -0,19]
10	463	1,635 (1,782)	1,32 (0,07)	-0,21 (0,07)	395	1,646 (1,810)	1,76 (0,08)	0,25 (0,08)	-0,46 [-0,66; -0,25] <0,0001	-0,29 [-0,43; -0,16]
11	461	1,635 (1,782)	1,33 (0,07)	-0,20 (0,07)	370	1,646 (1,810)	1,65 (0,08)	0,14 (0,08)	-0,34 [-0,55; -0,13] 0,0016	-0,22 [-0,36; -0,08]
(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von $\geq 70\%$ darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.										
(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde										
(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte										

Tabelle 4-116: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – stärkster Schmerz (Item 3) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	2,174 (2,421)	1,81 (0,09)	-0,28 (0,09)	570	2,203 (2,389)	2,20 (0,09)	0,12 (0,09)	-0,40 [-0,65; -0,15] 0,0015	-0,19 [-0,31; -0,07]
3	543	2,174 (2,421)	1,76 (0,09)	-0,32 (0,09)	555	2,203 (2,389)	2,01 (0,09)	-0,07 (0,09)	-0,25 [-0,50; 0,00] 0,0511	-0,12 [-0,24; 0,00]
4	541	2,174 (2,421)	1,69 (0,09)	-0,40 (0,09)	545	2,203 (2,389)	2,02 (0,09)	-0,05 (0,09)	-0,34 [-0,59; -0,09] 0,0073	-0,16 [-0,28; -0,04]

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

5	526	2,174 (2,421)	1,67 (0,09)	-0,40 (0,09)	525	2,203 (2,389)	2,08 (0,09)	0,01 (0,09)	-0,42 [-0,67; -0,16] 0,0012	-0,20 [-0,32; -0,08]
6	517	2,174 (2,421)	1,64 (0,09)	-0,43 (0,09)	488	2,203 (2,389)	2,13 (0,09)	0,06 (0,09)	-0,49 [-0,75; -0,23] 0,0002	-0,24 [-0,36; -0,11]
7	505	2,174 (2,421)	1,62 (0,09)	-0,45 (0,09)	480	2,203 (2,389)	2,11 (0,09)	0,05 (0,09)	-0,49 [-0,75; -0,24] 0,0002	-0,24 [-0,37; -0,11]
8	496	2,174 (2,421)	1,73 (0,09)	-0,33 (0,09)	451	2,203 (2,389)	2,18 (0,09)	0,12 (0,10)	-0,45 [-0,71; -0,19] 0,0008	-0,22 [-0,35; -0,09]
9	476	2,174 (2,421)	1,62 (0,09)	-0,45 (0,09)	431	2,203 (2,389)	2,21 (0,09)	0,15 (0,10)	-0,60 [-0,86; -0,33] <0,0001	-0,29 [-0,43; -0,16]
10	463	2,174 (2,421)	1,76 (0,09)	-0,30 (0,09)	395	2,203 (2,389)	2,19 (0,10)	0,14 (0,10)	-0,44 [-0,71; -0,17] 0,0013	-0,22 [-0,35; -0,08]
11	461	2,174 (2,421)	1,67 (0,09)	-0,39 (0,09)	370	2,203 (2,389)	2,07 (0,10)	0,02 (0,10)	-0,41 [-0,68; -0,14] 0,0031	-0,21 [-0,34; -0,07]
<p>(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von <math>\geq 70\%</math> darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.</p> <p>(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde</p> <p>(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte</p>										

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

Tabelle 4-117: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – geringster Schmerz (Item 4) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,190 (1,614)	1,13 (0,07)	-0,02 (0,07)	570	1,226 (1,761)	1,22 (0,07)	0,09 (0,07)	-0,11 [-0,30; 0,08] 0,2585	-0,07 [-0,18; 0,05]
3	543	1,190 (1,614)	1,08 (0,07)	-0,06 (0,07)	555	1,226 (1,761)	1,17 (0,07)	0,03 (0,07)	-0,10 [-0,29; 0,09] 0,3244	-0,06 [-0,18; 0,06]
4	541	1,190 (1,614)	1,12 (0,07)	-0,03 (0,07)	545	1,226 (1,761)	1,28 (0,07)	0,15 (0,07)	-0,18 [-0,37; 0,01] 0,0654	-0,11 [-0,23; 0,01]
5	526	1,190 (1,614)	1,07 (0,07)	-0,07 (0,07)	525	1,226 (1,761)	1,33 (0,07)	0,21 (0,07)	-0,28 [-0,48; -0,09] 0,0041	-0,18 [-0,30; -0,06]
6	517	1,190 (1,614)	1,09 (0,07)	-0,05 (0,07)	488	1,226 (1,761)	1,37 (0,07)	0,25 (0,07)	-0,30 [-0,50; -0,11] 0,0026	-0,19 [-0,31; -0,07]
7	505	1,190 (1,614)	1,04 (0,07)	-0,09 (0,07)	480	1,226 (1,761)	1,38 (0,07)	0,27 (0,07)	-0,36 [-0,56; -0,17] 0,0003	-0,23 [-0,36; -0,10]
8	496	1,190 (1,614)	1,08 (0,07)	-0,05 (0,07)	451	1,226 (1,761)	1,41 (0,07)	0,30 (0,07)	-0,35 [-0,55; -0,15] 0,0006	-0,22 [-0,35; -0,10]
9	476	1,190 (1,614)	1,02 (0,07)	-0,12 (0,07)	431	1,226 (1,761)	1,43 (0,07)	0,32 (0,07)	-0,44 [-0,64; -0,24] <0,0001	-0,28 [-0,41; -0,15]

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

10	463	1,190 (1,614)	1,04 (0,07)	-0,09 (0,07)	395	1,226 (1,761)	1,48 (0,07)	0,38 (0,08)	-0,47 [-0,67; -0,27] <0,0001	-0,31 [-0,44; -0,17]
11	461	1,190 (1,614)	1,11 (0,07)	-0,03 (0,07)	370	1,226 (1,761)	1,32 (0,08)	0,22 (0,08)	-0,25 [-0,46; -0,04] 0,0188	-0,16 [-0,30; -0,03]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-118: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – durchschnittliche Schmerzen (Item 5) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,822 (1,929)	1,51 (0,07)	-0,23 (0,07)	570	1,845 (1,945)	1,81 (0,07)	0,07 (0,07)	-0,30 [-0,50; -0,09] 0,0042	-0,17 [-0,29; -0,05]
3	543	1,822 (1,929)	1,46 (0,07)	-0,28 (0,07)	555	1,845 (1,945)	1,68 (0,07)	-0,06 (0,07)	-0,21 [-0,42; -0,01] 0,0413	-0,12 [-0,24; -0,00]
4	541	1,822 (1,929)	1,45 (0,07)	-0,28 (0,07)	545	1,845 (1,945)	1,71 (0,07)	-0,02 (0,07)	-0,26 [-0,46; -0,05] 0,0135	-0,15 [-0,27; -0,03]
5	526	1,822 (1,929)	1,37 (0,07)	-0,36 (0,07)	525	1,845 (1,945)	1,79 (0,07)	0,07 (0,07)	-0,42 [-0,63; -0,22] <0,0001	-0,25 [-0,37; -0,13]

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

6	517	1,822 (1,929)	1,37 (0,07)	-0,36 (0,08)	488	1,845 (1,945)	1,84 (0,07)	0,12 (0,08)	-0,47 [-0,68; -0,26] <0,0001	-0,28 [-0,40; -0,15]
7	505	1,822 (1,929)	1,35 (0,07)	-0,37 (0,08)	480	1,845 (1,945)	1,82 (0,07)	0,10 (0,08)	-0,47 [-0,68; -0,26] <0,0001	-0,28 [-0,40; -0,15]
8	496	1,822 (1,929)	1,40 (0,07)	-0,31 (0,08)	451	1,845 (1,945)	1,83 (0,08)	0,11 (0,08)	-0,43 [-0,64; -0,21] <0,0001	-0,25 [-0,38; -0,13]
9	476	1,822 (1,929)	1,33 (0,07)	-0,39 (0,08)	431	1,845 (1,945)	1,84 (0,08)	0,13 (0,08)	-0,52 [-0,74; -0,31] <0,0001	-0,32 [-0,45; -0,18]
10	463	1,822 (1,929)	1,39 (0,08)	-0,33 (0,08)	395	1,845 (1,945)	1,83 (0,08)	0,12 (0,08)	-0,45 [-0,67; -0,23] <0,0001	-0,27 [-0,41; -0,14]
11	461	1,822 (1,929)	1,41 (0,08)	-0,31 (0,08)	370	1,845 (1,945)	1,77 (0,08)	0,07 (0,08)	-0,37 [-0,60; -0,15] 0,0010	-0,23 [-0,37; -0,09]
<p>(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von <math>\geq 70\%</math> darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.</p> <p>(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde</p> <p>(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte</p>										

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

Tabelle 4-119: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – momentaner Schmerz (Item 6) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,353 (1,883)	1,06 (0,07)	-0,18 (0,07)	570	1,310 (1,902)	1,29 (0,07)	0,06 (0,07)	-0,24 [-0,44; -0,04] 0,0211	-0,14 [-0,25; -0,02]
3	543	1,353 (1,883)	1,10 (0,07)	-0,13 (0,07)	555	1,310 (1,902)	1,25 (0,07)	0,02 (0,07)	-0,14 [-0,35; 0,06] 0,1634	-0,08 [-0,20; 0,03]
4	541	1,353 (1,883)	1,10 (0,07)	-0,13 (0,07)	545	1,310 (1,902)	1,33 (0,07)	0,11 (0,07)	-0,24 [-0,44; -0,04] 0,0209	-0,14 [-0,26; -0,02]
5	526	1,353 (1,883)	1,01 (0,07)	-0,21 (0,07)	525	1,310 (1,902)	1,47 (0,07)	0,24 (0,07)	-0,46 [-0,66; -0,25] <0,0001	-0,27 [-0,39; -0,15]
6	517	1,353 (1,883)	1,04 (0,07)	-0,19 (0,07)	488	1,310 (1,902)	1,55 (0,07)	0,32 (0,08)	-0,51 [-0,72; -0,30] <0,0001	-0,31 [-0,43; -0,18]
7	505	1,353 (1,883)	1,04 (0,07)	-0,18 (0,07)	480	1,310 (1,902)	1,53 (0,07)	0,31 (0,08)	-0,49 [-0,70; -0,29] <0,0001	-0,30 [-0,42; -0,17]
8	496	1,353 (1,883)	1,14 (0,07)	-0,08 (0,08)	451	1,310 (1,902)	1,49 (0,08)	0,27 (0,08)	-0,34 [-0,56; -0,13] 0,0014	-0,21 [-0,34; -0,08]
9	476	1,353 (1,883)	1,03 (0,07)	-0,19 (0,08)	431	1,310 (1,902)	1,51 (0,08)	0,30 (0,08)	-0,49 [-0,70; -0,27] <0,0001	-0,30 [-0,43; -0,17]

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

10	463	1,353 (1,883)	1,11 (0,07)	-0,11 (0,08)	395	1,310 (1,902)	1,55 (0,08)	0,34 (0,08)	-0,45 [-0,67; -0,23] <0,0001	-0,28 [-0,41; -0,14]
11	461	1,353 (1,883)	1,13 (0,07)	-0,09 (0,08)	370	1,310 (1,902)	1,43 (0,08)	0,23 (0,08)	-0,32 [-0,54; -0,10] 0,0044	-0,20 [-0,33; -0,06]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.  
(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde  
(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-120: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Schmerzbeeinträchtigung (Item 9A-9G) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,418 (1,918)	1,14 (0,07)	-0,20 (0,07)	570	1,444 (2,026)	1,34 (0,07)	0,01 (0,07)	-0,21 [-0,41; -0,01] 0,0363	-0,12 [-0,24; -0,01]
3	543	1,418 (1,918)	1,09 (0,07)	-0,24 (0,07)	555	1,444 (2,026)	1,28 (0,07)	-0,04 (0,07)	-0,20 [-0,40; -0,00] 0,0499	-0,12 [-0,24; 0,00]
4	541	1,418 (1,918)	1,09 (0,07)	-0,24 (0,07)	545	1,444 (2,026)	1,31 (0,07)	-0,01 (0,07)	-0,24 [-0,44; -0,04] 0,0207	-0,14 [-0,26; -0,02]
5	526	1,418 (1,918)	1,05 (0,07)	-0,27 (0,07)	525	1,444 (2,026)	1,40 (0,07)	0,08 (0,07)	-0,35 [-0,56; -0,15] 0,0006	-0,21 [-0,33; -0,09]

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

6	517	1,418 (1,918)	1,09 (0,07)	-0,23 (0,07)	488	1,444 (2,026)	1,45 (0,07)	0,13 (0,07)	-0,37 [-0,57; -0,16] 0,0004	-0,22 [-0,35; -0,10]
7	505	1,418 (1,918)	1,07 (0,07)	-0,25 (0,07)	480	1,444 (2,026)	1,41 (0,07)	0,10 (0,07)	-0,35 [-0,56; -0,15] 0,0007	-0,22 [-0,34; -0,09]
8	496	1,418 (1,918)	1,12 (0,07)	-0,19 (0,07)	451	1,444 (2,026)	1,48 (0,07)	0,17 (0,08)	-0,36 [-0,57; -0,15] 0,0006	-0,22 [-0,35; -0,09]
9	476	1,418 (1,918)	1,03 (0,07)	-0,29 (0,07)	431	1,444 (2,026)	1,40 (0,07)	0,10 (0,08)	-0,39 [-0,60; -0,18] 0,0003	-0,24 [-0,37; -0,11]
10	463	1,418 (1,918)	1,11 (0,07)	-0,20 (0,08)	395	1,444 (2,026)	1,45 (0,08)	0,15 (0,08)	-0,35 [-0,57; -0,14] 0,0012	-0,22 [-0,36; -0,09]
11	461	1,418 (1,918)	1,16 (0,07)	-0,15 (0,08)	370	1,444 (2,026)	1,45 (0,08)	0,16 (0,08)	-0,31 [-0,53; -0,10] 0,0045	-0,20 [-0,33; -0,06]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte



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

Tabelle 4-121: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – allgemeine Aktivität (Item 9A) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,584 (2,396)	1,31 (0,08)	-0,15 (0,09)	570	1,504 (2,342)	1,47 (0,08)	0,01 (0,08)	-0,16 [-0,39; 0,08] 0,1941	-0,08 [-0,19; 0,04]
3	543	1,584 (2,396)	1,21 (0,08)	-0,24 (0,09)	555	1,504 (2,342)	1,51 (0,08)	0,05 (0,09)	-0,29 [-0,53; -0,06] 0,0157	-0,15 [-0,26; -0,03]
4	541	1,584 (2,396)	1,14 (0,08)	-0,31 (0,09)	545	1,504 (2,342)	1,49 (0,08)	0,03 (0,09)	-0,34 [-0,58; -0,10] 0,0051	-0,17 [-0,29; -0,05]
5	526	1,584 (2,396)	1,16 (0,08)	-0,28 (0,09)	525	1,504 (2,342)	1,61 (0,08)	0,16 (0,09)	-0,43 [-0,68; -0,19] 0,0004	-0,22 [-0,34; -0,10]
6	517	1,584 (2,396)	1,16 (0,09)	-0,27 (0,09)	488	1,504 (2,342)	1,69 (0,09)	0,24 (0,09)	-0,52 [-0,76; -0,27] <0,0001	-0,26 [-0,39; -0,14]
7	505	1,584 (2,396)	1,23 (0,09)	-0,20 (0,09)	480	1,504 (2,342)	1,68 (0,09)	0,23 (0,09)	-0,43 [-0,68; -0,19] 0,0006	-0,22 [-0,35; -0,09]
8	496	1,584 (2,396)	1,21 (0,09)	-0,22 (0,09)	450	1,504 (2,342)	1,67 (0,09)	0,23 (0,09)	-0,44 [-0,69; -0,19] 0,0005	-0,23 [-0,36; -0,10]
9	476	1,584 (2,396)	1,16 (0,09)	-0,27 (0,09)	431	1,504 (2,342)	1,62 (0,09)	0,19 (0,09)	-0,46 [-0,71; -0,20] 0,0004	-0,24 [-0,37; -0,11]

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

10	463	1,584 (2,396)	1,21 (0,09)	-0,22 (0,09)	395	1,504 (2,342)	1,62 (0,09)	0,19 (0,09)	-0,40 [-0,66; -0,15] 0,0020	-0,21 [-0,35; -0,08]
11	461	1,584 (2,396)	1,26 (0,09)	-0,17 (0,09)	370	1,504 (2,342)	1,70 (0,10)	0,27 (0,10)	-0,44 [-0,70; -0,18] 0,0008	-0,23 [-0,37; -0,10]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-122: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Stimmung (Item 9B) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,393 (2,182)	1,17 (0,08)	-0,13 (0,08)	570	1,435 (2,291)	1,44 (0,08)	0,15 (0,08)	-0,28 [-0,51; -0,05] 0,0175	-0,14 [-0,26; -0,02]
3	543	1,393 (2,182)	1,15 (0,08)	-0,14 (0,09)	555	1,435 (2,291)	1,33 (0,08)	0,04 (0,08)	-0,17 [-0,41; 0,06] 0,1464	-0,09 [-0,21; 0,03]
4	541	1,393 (2,182)	1,10 (0,08)	-0,19 (0,09)	545	1,435 (2,291)	1,40 (0,08)	0,11 (0,08)	-0,30 [-0,54; -0,07] 0,0118	-0,15 [-0,27; -0,03]
5	526	1,393 (2,182)	1,05 (0,08)	-0,24 (0,09)	525	1,435 (2,291)	1,43 (0,08)	0,14 (0,09)	-0,38 [-0,62; -0,14] 0,0016	-0,19 [-0,32; -0,07]

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

6	517	1,393 (2,182)	1,15 (0,08)	-0,13 (0,09)	488	1,435 (2,291)	1,51 (0,09)	0,23 (0,09)	-0,37 [-0,61; -0,12] 0,0030	-0,19 [-0,31; -0,06]
7	505	1,393 (2,182)	1,05 (0,08)	-0,23 (0,09)	480	1,435 (2,291)	1,39 (0,09)	0,11 (0,09)	-0,34 [-0,58; -0,10] 0,0058	-0,18 [-0,30; -0,05]
8	496	1,393 (2,182)	1,13 (0,09)	-0,15 (0,09)	451	1,435 (2,291)	1,50 (0,09)	0,22 (0,09)	-0,37 [-0,62; -0,13] 0,0029	-0,19 [-0,32; -0,07]
9	476	1,393 (2,182)	1,05 (0,09)	-0,23 (0,09)	431	1,435 (2,291)	1,40 (0,09)	0,13 (0,09)	-0,36 [-0,61; -0,11] 0,0046	-0,19 [-0,32; -0,06]
10	463	1,393 (2,182)	1,09 (0,09)	-0,19 (0,09)	395	1,435 (2,291)	1,46 (0,09)	0,19 (0,09)	-0,38 [-0,64; -0,13] 0,0030	-0,20 [-0,34; -0,07]
11	461	1,393 (2,182)	1,14 (0,09)	-0,14 (0,09)	370	1,435 (2,291)	1,46 (0,09)	0,20 (0,10)	-0,34 [-0,59; -0,08] 0,0102	-0,18 [-0,32; -0,04]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-123: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Gehvermögen (Item 9C) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,540 (2,422)	1,27 (0,09)	-0,16 (0,09)	570	1,548 (2,513)	1,62 (0,09)	0,21 (0,09)	-0,36 [-0,61; -0,11] 0,0042	-0,17 [-0,29; -0,05]
3	543	1,540 (2,422)	1,29 (0,09)	-0,12 (0,09)	555	1,548 (2,513)	1,46 (0,09)	0,05 (0,09)	-0,18 [-0,43; 0,07] 0,1653	-0,08 [-0,20; 0,03]
4	541	1,540 (2,422)	1,15 (0,09)	-0,27 (0,09)	545	1,548 (2,513)	1,48 (0,09)	0,08 (0,09)	-0,35 [-0,60; 0,10] 0,0062	-0,17 [-0,29; 0,05]
5	526	1,540 (2,422)	1,20 (0,09)	-0,21 (0,09)	525	1,548 (2,513)	1,57 (0,09)	0,16 (0,09)	-0,37 [-0,62; -0,12] 0,0039	-0,18 [-0,30; -0,06]
6	517	1,540 (2,422)	1,22 (0,09)	-0,18 (0,09)	488	1,548 (2,513)	1,57 (0,09)	0,17 (0,09)	-0,35 [-0,60; -0,09] 0,0083	-0,17 [-0,29; -0,04]
7	505	1,540 (2,422)	1,18 (0,09)	-0,22 (0,09)	480	1,548 (2,513)	1,59 (0,09)	0,19 (0,09)	-0,41 [-0,67; -0,15] 0,0019	-0,20 [-0,32; -0,07]
8	496	1,540 (2,422)	1,32 (0,09)	-0,07 (0,09)	451	1,548 (2,513)	1,71 (0,09)	0,32 (0,10)	-0,39 [-0,65; -0,13] 0,0034	-0,19 [-0,32; -0,06]
9	476	1,540 (2,422)	1,18 (0,09)	-0,22 (0,09)	431	1,548 (2,513)	1,61 (0,09)	0,22 (0,10)	-0,44 [-0,71; -0,18] 0,0011	-0,22 [-0,35; -0,09]

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

10	463	1,540 (2,422)	1,29 (0,09)	-0,10 (0,09)	395	1,548 (2,513)	1,58 (0,10)	0,19 (0,10)	-0,29 [-0,56; -0,02] 0,0353	-0,14 [-0,28; -0,01]
11	461	1,540 (2,422)	1,36 (0,09)	-0,03 (0,09)	369	1,548 (2,513)	1,71 (0,10)	0,33 (0,10)	-0,36 [-0,63; -0,08] 0,0101	-0,18 [-0,32; -0,04]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-124: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – normale Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9D) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,643 (2,522)	1,29 (0,08)	-0,27 (0,08)	570	1,635 (2,519)	1,45 (0,08)	-0,11 (0,08)	-0,16 [-0,39; 0,07] 0,1606	-0,08 [-0,20; 0,03]
3	543	1,643 (2,522)	1,19 (0,08)	-0,37 (0,08)	555	1,635 (2,519)	1,41 (0,08)	-0,14 (0,08)	-0,23 [-0,46; 0,00] 0,0503	-0,12 [-0,24; 0,00]
4	541	1,643 (2,522)	1,20 (0,08)	-0,36 (0,08)	545	1,635 (2,519)	1,45 (0,08)	-0,09 (0,08)	-0,27 [-0,50; -0,03] 0,0247	-0,14 [-0,26; -0,02]
5	526	1,643 (2,522)	1,13 (0,08)	-0,42 (0,08)	525	1,635 (2,519)	1,53 (0,08)	-0,00 (0,08)	-0,42 [-0,65; -0,18] 0,0005	-0,22 [-0,34; -0,09]

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

6	517	1,643 (2,522)	1,12 (0,08)	-0,43 (0,09)	488	1,635 (2,519)	1,60 (0,08)	0,07 (0,09)	-0,49 [-0,73; -0,26] <0,0001	-0,26 [-0,38; -0,13]
7	505	1,643 (2,522)	1,12 (0,08)	-0,42 (0,09)	480	1,635 (2,519)	1,56 (0,08)	0,02 (0,09)	-0,44 [-0,68; -0,20] 0,0003	-0,23 [-0,36; -0,11]
8	496	1,643 (2,522)	1,18 (0,08)	-0,35 (0,09)	451	1,635 (2,519)	1,63 (0,09)	0,11 (0,09)	-0,46 [-0,71; -0,22] 0,0002	-0,24 [-0,37; -0,12]
9	476	1,643 (2,522)	1,05 (0,09)	-0,49 (0,09)	431	1,635 (2,519)	1,58 (0,09)	0,07 (0,09)	-0,55 [-0,80; -0,31] <0,0001	-0,29 [-0,43; -0,16]
10	463	1,643 (2,522)	1,15 (0,09)	-0,39 (0,09)	395	1,635 (2,519)	1,54 (0,09)	0,03 (0,09)	-0,42 [-0,67; -0,17] 0,0011	-0,22 [-0,36; -0,09]
11	461	1,643 (2,522)	1,18 (0,09)	-0,36 (0,09)	369	1,635 (2,519)	1,54 (0,09)	0,03 (0,09)	-0,39 [-0,64; -0,14] 0,0025	-0,21 [-0,35; -0,07]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-125: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Beziehung zu anderen Menschen (Item 9E) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	0,783 (1,761)	0,75 (0,07)	-0,04 (0,07)	570	0,923 (1,934)	0,84 (0,07)	0,06 (0,07)	-0,11 [-0,30; 0,09] 0,2811	-0,06 [-0,18; 0,05]
3	543	0,783 (1,761)	0,65 (0,07)	-0,14 (0,07)	555	0,923 (1,934)	0,79 (0,07)	0,02 (0,07)	-0,16 [-0,36; 0,03] 0,1014	-0,10 [-0,22; 0,02]
4	541	0,783 (1,761)	0,80 (0,07)	0,01 (0,07)	545	0,923 (1,934)	0,79 (0,07)	0,02 (0,07)	-0,01 [-0,21; 0,18] 0,9144	-0,01 [-0,13; 0,11]
5	526	0,783 (1,761)	0,64 (0,07)	-0,14 (0,07)	525	0,923 (1,934)	0,93 (0,07)	0,16 (0,07)	-0,30 [-0,50; -0,11] 0,0027	-0,19 [-0,31; -0,06]
6	517	0,783 (1,761)	0,72 (0,07)	-0,06 (0,07)	488	0,923 (1,934)	0,95 (0,07)	0,18 (0,07)	-0,24 [-0,44; -0,04] 0,0188	-0,15 [-0,27; -0,02]
7	505	0,783 (1,761)	0,69 (0,07)	-0,08 (0,07)	480	0,923 (1,934)	0,90 (0,07)	0,14 (0,07)	-0,23 [-0,43; -0,02] 0,0280	-0,14 [-0,27; -0,02]
8	496	0,783 (1,761)	0,73 (0,07)	-0,04 (0,07)	451	0,923 (1,934)	0,95 (0,07)	0,19 (0,07)	-0,23 [-0,44; -0,03] 0,0240	-0,15 [-0,27; -0,02]
9	476	0,783 (1,761)	0,69 (0,07)	-0,08 (0,07)	431	0,923 (1,934)	0,90 (0,07)	0,15 (0,08)	-0,23 [-0,43; -0,02] 0,0314	-0,14 [-0,27; -0,01]

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

10	463	0,783 (1,761)	0,74 (0,07)	-0,03 (0,07)	395	0,923 (1,934)	0,92 (0,08)	0,17 (0,08)	-0,20 [-0,41; 0,01] 0,0631	-0,13 [-0,26; 0,01]
11	461	0,783 (1,761)	0,83 (0,07)	0,06 (0,07)	369	0,923 (1,934)	0,94 (0,08)	0,18 (0,08)	-0,12 [-0,33; 0,09] 0,2616	-0,08 [-0,22; 0,06]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-126: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Schlaf (Item 9F) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,499 (2,447)	1,14 (0,08)	-0,25 (0,09)	570	1,482 (2,485)	1,34 (0,08)	-0,04 (0,08)	-0,20 [-0,44; 0,03] 0,0902	-0,10 [-0,22; 0,02]
3	543	1,499 (2,447)	1,13 (0,08)	-0,25 (0,09)	555	1,482 (2,485)	1,30 (0,08)	-0,08 (0,09)	-0,17 [-0,41; 0,07] 0,1605	-0,08 [-0,20; 0,03]
4	541	1,499 (2,447)	1,19 (0,08)	-0,20 (0,09)	545	1,482 (2,485)	1,34 (0,08)	-0,05 (0,09)	-0,15 [-0,39; 0,09] 0,2165	-0,08 [-0,19; 0,04]
5	526	1,499 (2,447)	1,12 (0,09)	-0,26 (0,09)	525	1,482 (2,485)	1,45 (0,08)	0,07 (0,09)	-0,32 [-0,57; -0,08] 0,0080	-0,16 [-0,28; -0,04]



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

6	517	1,499 (2,447)	1,15 (0,09)	-0,23 (0,09)	488	1,482 (2,485)	1,43 (0,09)	0,05 (0,09)	-0,28 [-0,52; -0,04] 0,0245	-0,14 [-0,27; -0,02]
7	505	1,499 (2,447)	1,17 (0,09)	-0,21 (0,09)	480	1,482 (2,485)	1,43 (0,09)	0,06 (0,09)	-0,27 [-0,51; -0,02] 0,0328	-0,14 [-0,26; -0,01]
8	496	1,499 (2,447)	1,21 (0,09)	-0,16 (0,09)	451	1,482 (2,485)	1,46 (0,09)	0,09 (0,09)	-0,25 [-0,50; -0,01] 0,0448	-0,13 [-0,26; -0,00]
9	476	1,499 (2,447)	1,11 (0,09)	-0,28 (0,09)	431	1,482 (2,485)	1,36 (0,09)	-0,00 (0,09)	-0,27 [-0,53; -0,02] 0,0315	-0,14 [-0,27; -0,01]
10	463	1,499 (2,447)	1,20 (0,09)	-0,18 (0,09)	395	1,482 (2,485)	1,55 (0,09)	0,20 (0,09)	-0,38 [-0,63; -0,12] 0,0037	-0,20 [-0,33; -0,06]
11	461	1,499 (2,447)	1,27 (0,09)	-0,10 (0,09)	369	1,482 (2,485)	1,50 (0,10)	0,15 (0,10)	-0,25 [-0,51; 0,00] 0,0531	-0,13 [-0,27; 0,00]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-127: Ergebnisse zu krankheitsbedingten Schmerzen (BPI-SF) – Lebensfreude (Item 9G) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	558	1,483 (2,418)	1,11 (0,08)	-0,33 (0,08)	570	1,584 (2,543)	1,31 (0,08)	-0,11 (0,08)	-0,22 [-0,45; 0,01] 0,0565	-0,11 [-0,23; 0,00]
3	543	1,483 (2,418)	1,03 (0,08)	-0,40 (0,08)	555	1,584 (2,543)	1,21 (0,08)	-0,21 (0,08)	-0,19 [-0,42; 0,04] 0,1000	-0,10 [-0,22; 0,02]
4	541	1,483 (2,418)	1,06 (0,08)	-0,37 (0,08)	545	1,584 (2,543)	1,26 (0,08)	-0,15 (0,08)	-0,22 [-0,45; 0,01] 0,0620	-0,11 [-0,23; 0,01]
5	526	1,483 (2,418)	1,08 (0,08)	-0,34 (0,08)	525	1,584 (2,543)	1,29 (0,08)	-0,11 (0,08)	-0,23 [-0,46; 0,00] 0,0539	-0,12 [-0,24; 0,00]
6	517	1,483 (2,418)	1,10 (0,08)	-0,32 (0,08)	488	1,584 (2,543)	1,38 (0,08)	-0,02 (0,08)	-0,30 [-0,53; -0,06] 0,0127	-0,16 [-0,28; -0,03]
7	505	1,483 (2,418)	1,02 (0,08)	-0,39 (0,08)	480	1,584 (2,543)	1,34 (0,08)	-0,06 (0,09)	-0,33 [-0,57; -0,10] 0,0053	-0,18 [-0,30; -0,05]
8	496	1,483 (2,418)	1,08 (0,08)	-0,33 (0,08)	451	1,584 (2,543)	1,40 (0,08)	0,01 (0,09)	-0,34 [-0,58; -0,10] 0,0051	-0,18 [-0,31; -0,05]
9	476	1,483 (2,418)	0,96 (0,08)	-0,45 (0,09)	431	1,584 (2,543)	1,33 (0,09)	-0,06 (0,09)	-0,39 [-0,63; -0,15] 0,0015	-0,21 [-0,34; -0,08]

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

10	463	1,483 (2,418)	1,09 (0,08)	-0,32 (0,09)	395	1,584 (2,543)	1,43 (0,09)	0,04 (0,09)	-0,37 [-0,61; -0,12] 0,0034	-0,20 [-0,33; -0,07]
11	461	1,483 (2,418)	1,07 (0,08)	-0,34 (0,09)	369	1,584 (2,543)	1,29 (0,09)	-0,09 (0,09)	-0,25 [-0,50; -0,00] 0,0458	-0,14 [-0,28; -0,00]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-128: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Momentane Fatigue (BFI 1) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	1,577 (2,052)	1,54 (0,07)	0,00 (0,08)	568	1,707 (2,165)	1,63 (0,07)	0,11 (0,08)	-0,11 [-0,32; 0,11] 0,3247	-0,06 [-0,18; 0,06]
3	542	1,577 (2,052)	1,49 (0,08)	-0,04 (0,08)	553	1,707 (2,165)	1,51 (0,07)	-0,01 (0,08)	-0,03 [-0,24; 0,19] 0,8057	-0,01 [-0,13; 0,10]
4	541	1,577 (2,052)	1,42 (0,08)	-0,12 (0,08)	544	1,707 (2,165)	1,52 (0,07)	-0,01 (0,08)	-0,11 [-0,33; 0,10] 0,3039	-0,06 [-0,18; 0,06]
5	526	1,577 (2,052)	1,39 (0,08)	-0,14 (0,08)	525	1,707 (2,165)	1,66 (0,08)	0,15 (0,08)	-0,29 [-0,51; -0,07] 0,0087	-0,16 [-0,28; -0,04]

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

6	516	1,577 (2,052)	1,38 (0,08)	-0,15 (0,08)	487	1,707 (2,165)	1,66 (0,08)	0,15 (0,08)	-0,29 [-0,52; -0,07] 0,0089	-0,17 [-0,29; -0,04]
7	504	1,577 (2,052)	1,38 (0,08)	-0,14 (0,08)	477	1,707 (2,165)	1,63 (0,08)	0,13 (0,08)	-0,28 [-0,50; -0,05] 0,0151	-0,16 [-0,28; -0,03]
8	493	1,577 (2,052)	1,37 (0,08)	-0,15 (0,08)	450	1,707 (2,165)	1,59 (0,08)	0,09 (0,08)	-0,24 [-0,47; -0,02] 0,0354	-0,14 [-0,27; -0,01]
9	475	1,577 (2,052)	1,35 (0,08)	-0,18 (0,08)	430	1,707 (2,165)	1,67 (0,08)	0,17 (0,08)	-0,36 [-0,58; -0,13] 0,0023	-0,20 [-0,33; -0,07]
10	461	1,577 (2,052)	1,34 (0,08)	-0,18 (0,08)	393	1,707 (2,165)	1,62 (0,08)	0,13 (0,09)	-0,31 [-0,55; -0,08] 0,0078	-0,18 [-0,32; -0,05]
11	460	1,577 (2,052)	1,37 (0,08)	-0,16 (0,08)	369	1,707 (2,165)	1,62 (0,09)	0,13 (0,09)	-0,29 [-0,52; -0,05] 0,0170	-0,17 [-0,30; -0,03]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-129: Ergebnisse zu krankheitsbedingter Fatigue (BFI) – Übliche Fatigue (BFI 2) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	1,721 (2,057)	1,59 (0,07)	-0,06 (0,08)	568	1,770 (2,123)	1,78 (0,07)	0,14 (0,08)	-0,20 [-0,41; 0,01] 0,0619	-0,11 [-0,23; 0,01]
3	542	1,721 (2,057)	1,50 (0,07)	-0,14 (0,08)	553	1,770 (2,123)	1,61 (0,07)	-0,02 (0,08)	-0,11 [-0,32; 0,10] 0,2997	-0,06 [-0,18; 0,06]
4	541	1,721 (2,057)	1,43 (0,07)	-0,22 (0,08)	544	1,770 (2,123)	1,54 (0,07)	-0,09 (0,08)	-0,13 [-0,34; 0,08] 0,2286	-0,07 [-0,19; 0,05]
5	526	1,721 (2,057)	1,42 (0,07)	-0,22 (0,08)	525	1,770 (2,123)	1,72 (0,07)	0,09 (0,08)	-0,31 [-0,52; -0,10] 0,0046	-0,18 [-0,30; -0,05]
6	516	1,721 (2,057)	1,42 (0,08)	-0,22 (0,08)	487	1,770 (2,123)	1,72 (0,08)	0,09 (0,08)	-0,31 [-0,52; -0,09] 0,0054	-0,18 [-0,30; -0,05]
7	504	1,721 (2,057)	1,39 (0,08)	-0,24 (0,08)	477	1,770 (2,123)	1,71 (0,08)	0,10 (0,08)	-0,34 [-0,55; -0,12] 0,0026	-0,19 [-0,32; -0,07]
8	493	1,721 (2,057)	1,46 (0,08)	-0,17 (0,08)	450	1,770 (2,123)	1,70 (0,08)	0,09 (0,08)	-0,26 [-0,48; -0,04] 0,0216	-0,15 [-0,28; -0,02]
9	475	1,721 (2,057)	1,35 (0,08)	-0,28 (0,08)	430	1,770 (2,123)	1,78 (0,08)	0,17 (0,08)	-0,45 [-0,68; -0,23] <0,0001	-0,27 [-0,40; -0,13]

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

10	461	1,721 (2,057)	1,39 (0,08)	-0,24 (0,08)	393	1,770 (2,123)	1,71 (0,08)	0,11 (0,08)	-0,35 [-0,57; -0,12] 0,0027	-0,21 [-0,34; -0,07]
11	460	1,721 (2,057)	1,42 (0,08)	-0,21 (0,08)	369	1,770 (2,123)	1,71 (0,08)	0,11 (0,09)	-0,32 [-0,55; -0,09] 0,0061	-0,19 [-0,33; -0,05]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-130: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Stärkste Fatigue (BFI 3) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	2,132 (2,526)	1,89 (0,09)	-0,18 (0,09)	567	2,211 (2,546)	2,06 (0,08)	0,00 (0,09)	-0,18 [-0,43; 0,06] 0,1404	-0,09 [-0,20; 0,03]
3	542	2,132 (2,526)	1,82 (0,09)	-0,24 (0,09)	553	2,211 (2,546)	1,95 (0,09)	-0,10 (0,09)	-0,13 [-0,38; 0,11] 0,2827	-0,06 [-0,18; 0,05]
4	541	2,132 (2,526)	1,73 (0,09)	-0,34 (0,09)	544	2,211 (2,546)	1,83 (0,09)	-0,22 (0,09)	-0,11 [-0,36; 0,13] 0,3603	-0,06 [-0,17; 0,06]
5	526	2,132 (2,526)	1,71 (0,09)	-0,35 (0,09)	525	2,211 (2,546)	2,05 (0,09)	0,01 (0,09)	-0,35 [-0,60; -0,11] 0,0052	-0,17 [-0,29; -0,05]

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

6	516	2,132 (2,526)	1,70 (0,09)	-0,36 (0,09)	487	2,211 (2,546)	2,12 (0,09)	0,08 (0,09)	-0,43 [-0,69; -0,18] 0,0007	-0,21 [-0,34; -0,09]
7	504	2,132 (2,526)	1,67 (0,09)	-0,39 (0,09)	477	2,211 (2,546)	2,04 (0,09)	0,01 (0,09)	-0,40 [-0,65; -0,14] 0,0021	-0,20 [-0,32; -0,07]
8	493	2,132 (2,526)	1,76 (0,09)	-0,29 (0,09)	450	2,211 (2,546)	1,99 (0,09)	-0,04 (0,09)	-0,26 [-0,51; -0,00] 0,0496	-0,13 [-0,26; -0,00]
9	475	2,132 (2,526)	1,68 (0,09)	-0,37 (0,09)	430	2,211 (2,546)	2,13 (0,09)	0,11 (0,09)	-0,48 [-0,74; -0,22] 0,0003	-0,24 [-0,37; -0,11]
10	461	2,132 (2,526)	1,69 (0,09)	-0,35 (0,09)	393	2,211 (2,546)	2,06 (0,10)	0,04 (0,10)	-0,40 [-0,66; -0,13] 0,0032	-0,20 [-0,34; -0,07]
11	460	2,132 (2,526)	1,70 (0,09)	-0,35 (0,09)	369	2,211 (2,546)	2,03 (0,10)	0,02 (0,10)	-0,37 [-0,63; -0,10] 0,0067	-0,19 [-0,33; -0,05]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-131: Ergebnisse zu krankheitsbedingter Fatigue (BFI) – Fatigue-Interferenz (BFI 4a-4f) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	1,351 (1,965)	1,09 (0,07)	-0,17 (0,07)	568	1,362 (1,951)	1,24 (0,06)	-0,01 (0,07)	-0,16 [-0,35; 0,03] 0,0971	-0,10 [-0,22; 0,02]
3	542	1,351 (1,965)	1,04 (0,07)	-0,21 (0,07)	553	1,362 (1,951)	1,14 (0,07)	-0,10 (0,07)	-0,11 [-0,30; 0,08] 0,2707	-0,07 [-0,19; 0,05]
4	541	1,351 (1,965)	1,05 (0,07)	-0,20 (0,07)	544	1,362 (1,951)	1,15 (0,07)	-0,08 (0,07)	-0,12 [-0,31; 0,07] 0,2309	-0,07 [-0,19; 0,05]
5	526	1,351 (1,965)	1,00 (0,07)	-0,25 (0,07)	525	1,362 (1,951)	1,28 (0,07)	0,05 (0,07)	-0,30 [-0,49; -0,10] 0,0027	-0,19 [-0,31; -0,06]
6	516	1,351 (1,965)	1,01 (0,07)	-0,22 (0,07)	487	1,362 (1,951)	1,31 (0,07)	0,08 (0,07)	-0,31 [-0,50; -0,11] 0,0020	-0,19 [-0,32; -0,07]
7	504	1,351 (1,965)	1,01 (0,07)	-0,23 (0,07)	477	1,362 (1,951)	1,28 (0,07)	0,06 (0,07)	-0,29 [-0,49; -0,10] 0,0034	-0,19 [-0,31; -0,06]
8	493	1,351 (1,965)	1,05 (0,07)	-0,18 (0,07)	450	1,362 (1,951)	1,34 (0,07)	0,12 (0,07)	-0,31 [-0,50; -0,11] 0,0024	-0,20 [-0,33; -0,07]
9	475	1,351 (1,965)	1,01 (0,07)	-0,23 (0,07)	430	1,362 (1,951)	1,34 (0,07)	0,13 (0,07)	-0,36 [-0,56; -0,16] 0,0004	-0,23 [-0,36; -0,10]



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

10	461	1,351 (1,965)	1,07 (0,07)	-0,16 (0,07)	393	1,362 (1,951)	1,38 (0,07)	0,17 (0,07)	-0,33 [-0,53; -0,12] 0,0016	-0,22 [-0,35; -0,08]
11	460	1,351 (1,965)	1,07 (0,07)	-0,17 (0,07)	369	1,362 (1,951)	1,31 (0,07)	0,10 (0,08)	-0,27 [-0,47; -0,06] 0,0102	-0,18 [-0,32; -0,04]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-132: Ergebnisse zu krankheitsbedingter Fatigue (BFI) – Allgemeine Aktivität (BFI 4a) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	1,518 (2,242)	1,22 (0,07)	-0,18 (0,08)	568	1,493 (2,201)	1,40 (0,07)	0,01 (0,08)	-0,19 [-0,40; 0,02] 0,0798	-0,10 [-0,22; 0,01]
3	542	1,518 (2,242)	1,20 (0,07)	-0,19 (0,08)	553	1,493 (2,201)	1,34 (0,07)	-0,05 (0,08)	-0,14 [-0,35; 0,07] 0,1959	-0,08 [-0,20; 0,04]
4	541	1,518 (2,242)	1,18 (0,07)	-0,21 (0,08)	544	1,493 (2,201)	1,30 (0,07)	-0,08 (0,08)	-0,13 [-0,35; 0,08] 0,2229	-0,07 [-0,19; 0,05]
5	526	1,518 (2,242)	1,12 (0,08)	-0,27 (0,08)	525	1,493 (2,201)	1,43 (0,08)	0,06 (0,08)	-0,32 [-0,54; -0,11] 0,0033	-0,18 [-0,30; -0,06]

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

6	516	1,518 (2,242)	1,12 (0,08)	-0,27 (0,08)	487	1,493 (2,201)	1,48 (0,08)	0,11 (0,08)	-0,38 [-0,59; -0,16] 0,0007	-0,21 [-0,34; -0,09]
7	504	1,518 (2,242)	1,14 (0,08)	-0,24 (0,08)	477	1,493 (2,201)	1,39 (0,08)	0,02 (0,08)	-0,26 [-0,48; -0,04] 0,0194	-0,15 [-0,27; -0,02]
8	493	1,518 (2,242)	1,20 (0,08)	-0,18 (0,08)	450	1,493 (2,201)	1,48 (0,08)	0,12 (0,08)	-0,29 [-0,52; -0,07] 0,0094	-0,17 [-0,30; -0,04]
9	475	1,518 (2,242)	1,12 (0,08)	-0,26 (0,08)	430	1,493 (2,201)	1,48 (0,08)	0,13 (0,08)	-0,39 [-0,61; -0,16] 0,0008	-0,22 [-0,36; -0,09]
10	461	1,518 (2,242)	1,21 (0,08)	-0,17 (0,08)	393	1,493 (2,201)	1,53 (0,08)	0,18 (0,08)	-0,35 [-0,58; -0,12] 0,0027	-0,21 [-0,34; -0,07]
11	460	1,518 (2,242)	1,21 (0,08)	-0,17 (0,08)	369	1,493 (2,201)	1,44 (0,08)	0,09 (0,09)	-0,27 [-0,50; -0,04] 0,0232	-0,16 [-0,29; -0,02]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-133: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Stimmung (BFI 4b) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	1,326 (2,072)	1,05 (0,07)	-0,19 (0,07)	568	1,387 (2,204)	1,19 (0,07)	-0,04 (0,07)	-0,15 [-0,36; 0,05] 0,1462	-0,09 [-0,20; 0,03]
3	542	1,326 (2,072)	1,06 (0,07)	-0,17 (0,08)	553	1,387 (2,204)	1,09 (0,07)	-0,14 (0,07)	-0,04 [-0,24; 0,17] 0,7390	-0,02 [-0,14; 0,10]
4	541	1,326 (2,072)	1,01 (0,07)	-0,23 (0,08)	544	1,387 (2,204)	1,08 (0,07)	-0,15 (0,07)	-0,09 [-0,29; 0,12] 0,4215	-0,05 [-0,17; 0,07]
5	526	1,326 (2,072)	0,97 (0,07)	-0,26 (0,08)	525	1,387 (2,204)	1,25 (0,07)	0,02 (0,08)	-0,28 [-0,49; -0,07] 0,0100	-0,16 [-0,28; -0,04]
6	516	1,326 (2,072)	0,97 (0,07)	-0,26 (0,08)	487	1,387 (2,204)	1,26 (0,07)	0,04 (0,08)	-0,30 [-0,51; -0,09] 0,0060	-0,17 [-0,30; -0,05]
7	504	1,326 (2,072)	0,99 (0,07)	-0,23 (0,08)	477	1,387 (2,204)	1,22 (0,08)	0,00 (0,08)	-0,24 [-0,45; -0,02] 0,0306	-0,14 [-0,26; -0,01]
8	493	1,326 (2,072)	1,00 (0,07)	-0,22 (0,08)	450	1,387 (2,204)	1,29 (0,08)	0,08 (0,08)	-0,30 [-0,52; -0,09] 0,0061	-0,18 [-0,31; -0,05]
9	475	1,326 (2,072)	0,96 (0,08)	-0,26 (0,08)	430	1,387 (2,204)	1,30 (0,08)	0,09 (0,08)	-0,35 [-0,57; -0,13] 0,0016	-0,21 [-0,34; -0,08]

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

10	461	1,326 (2,072)	1,04 (0,08)	-0,18 (0,08)	393	1,387 (2,204)	1,32 (0,08)	0,12 (0,08)	-0,30 [-0,53; -0,08] 0,0074	-0,18 [-0,32; -0,05]
11	460	1,326 (2,072)	1,02 (0,08)	-0,20 (0,08)	369	1,387 (2,204)	1,28 (0,08)	0,08 (0,08)	-0,28 [-0,51; -0,06] 0,0130	-0,17 [-0,31; -0,04]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-134: Ergebnisse zu krankheitsbedingter Fatigue (BFI) – Gehvermögen (BFI 4c) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	1,541 (2,410)	1,17 (0,08)	-0,20 (0,08)	568	1,429 (2,282)	1,39 (0,08)	0,02 (0,08)	-0,22 [-0,45; 0,01] 0,0580	-0,11 [-0,23; 0,00]
3	542	1,541 (2,410)	1,21 (0,08)	-0,15 (0,08)	553	1,429 (2,282)	1,32 (0,08)	-0,05 (0,08)	-0,10 [-0,33; 0,13] 0,3992	-0,05 [-0,17; 0,07]
4	541	1,541 (2,410)	1,14 (0,08)	-0,23 (0,08)	544	1,429 (2,282)	1,34 (0,08)	-0,02 (0,08)	-0,21 [-0,44; 0,02] 0,0705	-0,11 [-0,23; 0,01]
5	526	1,541 (2,410)	1,06 (0,08)	-0,30 (0,08)	525	1,429 (2,282)	1,48 (0,08)	0,12 (0,08)	-0,43 [-0,66; -0,19] 0,0003	-0,22 [-0,34; -0,10]

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

6	516	1,541 (2,410)	1,11 (0,08)	-0,25 (0,08)	487	1,429 (2,282)	1,48 (0,08)	0,13 (0,08)	-0,38 [-0,61; -0,14] 0,0016	-0,20 [-0,32; -0,08]
7	504	1,541 (2,410)	1,10 (0,08)	-0,25 (0,08)	477	1,429 (2,282)	1,43 (0,08)	0,09 (0,09)	-0,34 [-0,57; -0,10] 0,0050	-0,18 [-0,30; -0,05]
8	493	1,541 (2,410)	1,19 (0,08)	-0,16 (0,09)	450	1,429 (2,282)	1,58 (0,08)	0,24 (0,09)	-0,40 [-0,64; -0,17] 0,0009	-0,22 [-0,34; -0,09]
9	475	1,541 (2,410)	1,10 (0,08)	-0,24 (0,09)	430	1,429 (2,282)	1,49 (0,09)	0,16 (0,09)	-0,41 [-0,65; -0,16] 0,0010	-0,22 [-0,35; -0,09]
10	461	1,541 (2,410)	1,20 (0,08)	-0,14 (0,09)	393	1,429 (2,282)	1,55 (0,09)	0,23 (0,09)	-0,37 [-0,61; -0,13] 0,0030	-0,20 [-0,34; -0,07]
11	460	1,541 (2,410)	1,20 (0,08)	-0,15 (0,09)	369	1,429 (2,282)	1,49 (0,09)	0,17 (0,09)	-0,32 [-0,57; -0,07] 0,0108	-0,18 [-0,31; -0,04]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-135: Ergebnisse zu krankheitsbedingter Fatigue (BFI) – Normale Arbeit/ Belastbarkeit (BFI 4d) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	1,552 (2,447)	1,31 (0,08)	-0,14 (0,08)	568	1,510 (2,299)	1,47 (0,08)	0,04 (0,08)	-0,18 [-0,39; 0,04] 0,1083	-0,10 [-0,21; 0,02]
3	542	1,552 (2,447)	1,14 (0,08)	-0,29 (0,08)	553	1,510 (2,299)	1,33 (0,08)	-0,10 (0,08)	-0,19 [-0,41; 0,02] 0,0823	-0,11 [-0,22; 0,01]
4	541	1,552 (2,447)	1,20 (0,08)	-0,23 (0,08)	544	1,510 (2,299)	1,34 (0,08)	-0,08 (0,08)	-0,15 [-0,37; 0,07] 0,1738	-0,08 [-0,20; 0,04]
5	526	1,552 (2,447)	1,16 (0,08)	-0,26 (0,08)	525	1,510 (2,299)	1,41 (0,08)	0,00 (0,08)	-0,26 [-0,49; -0,04] 0,0190	-0,14 [-0,27; -0,02]
6	516	1,552 (2,447)	1,12 (0,08)	-0,30 (0,08)	487	1,510 (2,299)	1,46 (0,08)	0,05 (0,08)	-0,36 [-0,58; -0,13] 0,0019	-0,20 [-0,32; -0,07]
7	504	1,552 (2,447)	1,11 (0,08)	-0,32 (0,08)	477	1,510 (2,299)	1,49 (0,08)	0,08 (0,08)	-0,40 [-0,63; -0,17] 0,0005	-0,22 [-0,35; -0,10]
8	493	1,552 (2,447)	1,16 (0,08)	-0,26 (0,08)	450	1,510 (2,299)	1,45 (0,08)	0,06 (0,08)	-0,32 [-0,55; -0,09] 0,0057	-0,18 [-0,31; -0,05]
9	475	1,552 (2,447)	1,14 (0,08)	-0,29 (0,08)	430	1,510 (2,299)	1,48 (0,08)	0,09 (0,08)	-0,38 [-0,61; -0,15] 0,0014	-0,21 [-0,34; -0,08]

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

10	461	1,552 (2,447)	1,17 (0,08)	-0,25 (0,08)	393	1,510 (2,299)	1,52 (0,08)	0,13 (0,09)	-0,38 [-0,61; -0,14] 0,0016	-0,22 [-0,35; -0,08]
11	460	1,552 (2,447)	1,23 (0,08)	-0,20 (0,08)	369	1,510 (2,299)	1,43 (0,09)	0,05 (0,09)	-0,24 [-0,48; -0,01] 0,0447	-0,14 [-0,28; -0,00]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-136: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Beziehung zu anderen Menschen (BFI 4e) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	0,847 (1,691)	0,77 (0,06)	-0,05 (0,07)	568	0,965 (1,943)	0,83 (0,06)	0,02 (0,07)	-0,07 [-0,25; 0,11] 0,4465	-0,05 [-0,16; 0,07]
3	542	0,847 (1,691)	0,70 (0,06)	-0,11 (0,07)	553	0,965 (1,943)	0,74 (0,06)	-0,07 (0,07)	-0,05 [-0,23; 0,14] 0,6087	-0,03 [-0,15; 0,09]
4	541	0,847 (1,691)	0,77 (0,06)	-0,06 (0,07)	544	0,965 (1,943)	0,79 (0,06)	-0,02 (0,07)	-0,03 [-0,22; 0,15] 0,7277	-0,02 [-0,14; 0,10]
5	526	0,847 (1,691)	0,74 (0,06)	-0,07 (0,07)	525	0,965 (1,943)	0,91 (0,06)	0,11 (0,07)	-0,18 [-0,37; 0,01] 0,0568	-0,12 [-0,24; 0,00]

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

6	516	0,847 (1,691)	0,77 (0,06)	-0,04 (0,07)	487	0,965 (1,943)	0,93 (0,07)	0,12 (0,07)	-0,16 [-0,35; 0,03] 0,0969	-0,10 [-0,23; 0,02]
7	504	0,847 (1,691)	0,76 (0,07)	-0,05 (0,07)	477	0,965 (1,943)	0,93 (0,07)	0,13 (0,07)	-0,18 [-0,37; 0,01] 0,0629	-0,12 [-0,24; 0,01]
8	493	0,847 (1,691)	0,76 (0,07)	-0,05 (0,07)	450	0,965 (1,943)	0,94 (0,07)	0,15 (0,07)	-0,20 [-0,39; -0,01] 0,0394	-0,13 [-0,26; -0,01]
9	475	0,847 (1,691)	0,74 (0,07)	-0,06 (0,07)	430	0,965 (1,943)	1,01 (0,07)	0,22 (0,07)	-0,28 [-0,47; -0,09] 0,0046	-0,19 [-0,32; -0,06]
10	461	0,847 (1,691)	0,81 (0,07)	0,00 (0,07)	393	0,965 (1,943)	1,02 (0,07)	0,23 (0,07)	-0,22 [-0,42; -0,03] 0,0255	-0,15 [-0,29; -0,02]
11	460	0,847 (1,691)	0,80 (0,07)	-0,01 (0,07)	369	0,965 (1,943)	0,95 (0,07)	0,16 (0,07)	-0,16 [-0,36; 0,03] 0,1037	-0,11 [-0,25; 0,02]
<p>(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von <math>\geq 70\%</math> darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.</p> <p>(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde</p> <p>(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte</p>										



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

Tabelle 4-137: Ergebnisse zu krankheitbedingter Fatigue (BFI) – Lebensfreude (BFI 4f) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	1,324 (2,245)	1,05 (0,07)	-0,20 (0,08)	568	1,389 (2,249)	1,19 (0,07)	-0,04 (0,08)	-0,16 [-0,37; 0,05] 0,1415	-0,09 [-0,20; 0,03]
3	542	1,324 (2,245)	0,93 (0,07)	-0,31 (0,08)	553	1,389 (2,249)	1,05 (0,07)	-0,19 (0,08)	-0,12 [-0,33; 0,09] 0,2508	-0,07 [-0,19; 0,05]
4	541	1,324 (2,245)	1,03 (0,07)	-0,21 (0,08)	544	1,389 (2,249)	1,09 (0,07)	-0,14 (0,08)	-0,07 [-0,28; 0,14] 0,5055	-0,04 [-0,16; 0,08]
5	526	1,324 (2,245)	0,94 (0,07)	-0,30 (0,08)	525	1,389 (2,249)	1,21 (0,07)	-0,01 (0,08)	-0,29 [-0,50; -0,07] 0,0086	-0,16 [-0,28; -0,04]
6	516	1,324 (2,245)	1,02 (0,07)	-0,21 (0,08)	487	1,389 (2,249)	1,26 (0,08)	0,04 (0,08)	-0,26 [-0,47; -0,04] 0,0206	-0,15 [-0,27; -0,02]
7	504	1,324 (2,245)	0,96 (0,08)	-0,27 (0,08)	477	1,389 (2,249)	1,26 (0,08)	0,05 (0,08)	-0,32 [-0,54; -0,10]; 0,0039	-0,18 [-0,31; -0,06]
8	493	1,324 (2,245)	1,01 (0,08)	-0,21 (0,08)	450	1,389 (2,249)	1,28 (0,08)	0,08 (0,08)	-0,29 [-0,51; -0,07] 0,0097	-0,17 [-0,30; -0,04]
9	475	1,324 (2,245)	0,99 (0,08)	-0,24 (0,08)	430	1,389 (2,249)	1,29 (0,08)	0,08 (0,08)	-0,32 [-0,54; -0,10] 0,0048	-0,19 [-0,32; -0,06]

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

10	461	1,324 (2,245)	1,01 (0,08)	-0,21 (0,08)	393	1,389 (2,249)	1,30 (0,08)	0,09 (0,08)	-0,31 [-0,54; -0,08] 0,0073	-0,18 [-0,32; -0,05]
11	460	1,324 (2,245)	0,97 (0,08)	-0,26 (0,08)	369	1,389 (2,249)	1,25 (0,08)	0,04 (0,08)	-0,30 [-0,53; -0,07] 0,0097	-0,18 [-0,32; -0,04]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-138: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Physisches Wohlbefinden (PWB) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	23,448 (4,510)	24,07 (0,15)	0,50 (0,16)	569	23,214 (4,446)	23,85 (0,15)	0,25 (0,16)	0,26 [-0,19; 0,70] 0,2559	0,07 [-0,05; 0,18]
3	543	23,448 (4,510)	24,13 (0,15)	0,53 (0,16)	555	23,214 (4,446)	23,95 (0,15)	0,35 (0,16)	0,18 [-0,26; 0,63] 0,4209	0,05 [-0,07; 0,17]
4	542	23,448 (4,510)	24,34 (0,15)	0,75 (0,16)	542	23,214 (4,446)	23,81 (0,15)	0,18 (0,16)	0,56 [0,11; 1,01] 0,0138	0,15 [0,03; 0,27]
5	527	23,448 (4,510)	24,52 (0,16)	0,91 (0,16)	526	23,214 (4,446)	23,61 (0,16)	-0,03 (0,16)	0,93 [0,48; 1,38] <0,0001	0,25 [0,13; 0,37]

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

6	517	23,448 (4,510)	24,28 (0,16)	0,66 (0,16)	488	23,214 (4,446)	23,61 (0,16)	-0,04 (0,17)	0,70 [0,24; 1,15] 0,0027	0,19 [0,07; 0,31]
7	503	23,448 (4,510)	24,40 (0,16)	0,77 (0,16)	479	23,214 (4,446)	23,63 (0,16)	-0,03 (0,17)	0,79 [0,34; 1,25] 0,0007	0,22 [0,09; 0,34]
8	494	23,448 (4,510)	24,09 (0,16)	0,45 (0,17)	451	23,214 (4,446)	23,34 (0,16)	-0,32 (0,17)	0,77 [0,31; 1,24] 0,0010	0,21 [0,09; 0,34]
9	476	23,448 (4,510)	24,26 (0,16)	0,63 (0,17)	431	23,214 (4,446)	23,28 (0,16)	-0,40 (0,17)	1,03 [0,56; 1,50] <0,0001	0,29 [0,16; 0,42]
10	462	23,448 (4,510)	24,05 (0,16)	0,41 (0,17)	394	23,214 (4,446)	23,38 (0,17)	-0,32 (0,17)	0,73 [0,25; 1,20] 0,0026	0,21 [0,07; 0,34]
11	461	23,448 (4,510)	24,13 (0,16)	0,50 (0,17)	370	23,214 (4,446)	23,49 (0,17)	-0,21 (0,18)	0,71 [0,23; 1,19] 0,0037	0,20 [0,06; 0,34]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-139: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Soziales Wohlbefinden (SFWB) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	20,873 (5,884)	20,51 (0,23)	-0,20 (0,23)	569	20,551 (6,061)	20,75 (0,22)	0,01 (0,23)	-0,21 [-0,85; 0,42] 0,5114	-0,04 [-0,16; 0,08]
3	543	20,873 (5,884)	20,38 (0,23)	-0,33 (0,23)	555	20,551 (6,061)	20,42 (0,22)	-0,31 (0,23)	-0,02 [-0,66; 0,62] 0,9540	-0,00 [-0,12; 0,11]
4	542	20,873 (5,884)	20,39 (0,23)	-0,31 (0,23)	542	20,551 (6,061)	20,40 (0,23)	-0,33 (0,23)	0,01 [-0,63; 0,66] 0,9693	0,00 [-0,12; 0,12]
5	527	20,873 (5,884)	20,47 (0,23)	-0,24 (0,23)	526	20,551 (6,061)	20,59 (0,23)	-0,16 (0,23)	-0,08 [-0,73; 0,57] 0,8012	-0,02 [-0,14; 0,11]
6	517	20,873 (5,884)	20,50 (0,23)	-0,21 (0,24)	488	20,551 (6,061)	20,40 (0,23)	-0,34 (0,24)	0,13 [-0,53; 0,78] 0,7077	0,02 [-0,10; 0,15]
7	503	20,873 (5,884)	20,68 (0,23)	-0,04 (0,24)	479	20,551 (6,061)	20,50 (0,24)	-0,26 (0,24)	0,22 [-0,44; 0,88] 0,5154	0,04 [-0,08; 0,17]
8	494	20,873 (5,884)	20,70 (0,23)	-0,01 (0,24)	451	20,551 (6,061)	20,30 (0,24)	-0,45 (0,24)	0,43 [-0,24; 1,10] 0,2042	0,08 [-0,05; 0,21]
9	476	20,873 (5,884)	20,63 (0,24)	-0,09 (0,24)	431	20,551 (6,061)	20,37 (0,24)	-0,37 (0,25)	0,29 [-0,39; 0,97] 0,4040	0,06 [-0,07; 0,19]

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

10	462	20,873 (5,884)	20,60 (0,24)	-0,11 (0,24)	394	20,551 (6,061)	20,39 (0,25)	-0,36 (0,25)	0,24 [-0,44; 0,93] 0,4858	0,05 [-0,09; 0,18]
11	461	20,873 (5,884)	20,40 (0,24)	-0,32 (0,24)	370	20,551 (6,061)	20,16 (0,25)	-0,58 (0,26)	0,26 [-0,43; 0,96] 0,4565	0,05 [-0,09; 0,19]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-140: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Emotionales Wohlbefinden (EWB) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	18,519 (4,112)	19,04 (0,14)	0,53 (0,14)	569	18,155 (4,170)	19,16 (0,14)	0,63 (0,14)	-0,10 [-0,50; 0,30] 0,6374	-0,03 [-0,14; 0,09]
3	543	18,519 (4,112)	19,40 (0,14)	0,87 (0,15)	555	18,155 (4,170)	19,23 (0,14)	0,69 (0,14)	0,18 [-0,22; 0,58] 0,3786	0,05 [-0,07; 0,17]
4	542	18,519 (4,112)	19,43 (0,14)	0,90 (0,15)	542	18,155 (4,170)	19,24 (0,14)	0,69 (0,15)	0,21 [-0,19; 0,62] 0,3021	0,06 [-0,06; 0,18]
5	527	18,519 (4,112)	19,45 (0,14)	0,91 (0,15)	526	18,155 (4,170)	19,18 (0,14)	0,63 (0,15)	0,28 [-0,12; 0,69] 0,1736	0,08 [-0,04; 0,20]

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

6	517	18,519 (4,112)	19,47 (0,14)	0,93 (0,15)	488	18,155 (4,170)	19,39 (0,14)	0,83 (0,15)	0,10 [-0,32; 0,51] 0,6456	0,03 [-0,09; 0,15]
7	503	18,519 (4,112)	19,42 (0,14)	0,88 (0,15)	479	18,155 (4,170)	19,23 (0,14)	0,66 (0,15)	0,22 [-0,20; 0,63] 0,3015	0,07 [-0,06; 0,19]
8	494	18,519 (4,112)	19,40 (0,14)	0,85 (0,15)	451	18,155 (4,170)	19,17 (0,15)	0,60 (0,15)	0,25 [-0,17; 0,66] 0,2499	0,07 [-0,05; 0,20]
9	476	18,519 (4,112)	19,47 (0,15)	0,92 (0,15)	431	18,155 (4,170)	19,01 (0,15)	0,43 (0,15)	0,49 [0,07; 0,91] 0,0237	0,15 [0,02; 0,28]
10	462	18,519 (4,112)	19,46 (0,15)	0,92 (0,15)	394	18,155 (4,170)	19,04 (0,15)	0,46 (0,16)	0,45 [0,02; 0,88] 0,0383	0,14 [0,01; 0,28]
11	461	18,519 (4,112)	19,50 (0,15)	0,95 (0,15)	370	18,155 (4,170)	18,99 (0,16)	0,41 (0,16)	0,55 [0,11; 0,98] 0,0136	0,17 [0,03; 0,31]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-141: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Funktionales Wohlbefinden (FWB) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	18,405 (6,119)	18,94 (0,22)	0,34 (0,23)	569	18,311 (6,195)	19,01 (0,22)	0,38 (0,22)	-0,04 [-0,67; 0,59] 0,8978	-0,01 [-0,12; 0,11]
3	543	18,405 (6,119)	19,32 (0,22)	0,73 (0,23)	555	18,311 (6,195)	18,65 (0,22)	0,03 (0,23)	0,70 [0,06; 1,33] 0,0308	0,13 [0,01; 0,25]
4	542	18,405 (6,119)	19,05 (0,22)	0,46 (0,23)	542	18,311 (6,195)	18,73 (0,22)	0,10 (0,23)	0,35 [-0,28; 0,99] 0,2728	0,07 [-0,05; 0,19]
5	527	18,405 (6,119)	19,35 (0,22)	0,74 (0,23)	526	18,311 (6,195)	18,42 (0,22)	-0,22 (0,23)	0,97 [0,33; 1,61] 0,0030	0,18 [0,06; 0,30]
6	517	18,405 (6,119)	19,47 (0,22)	0,85 (0,23)	488	18,311 (6,195)	18,46 (0,23)	-0,19 (0,23)	1,04 [0,39; 1,68] 0,0017	0,20 [0,07; 0,32]
7	503	18,405 (6,119)	19,45 (0,23)	0,82 (0,23)	479	18,311 (6,195)	18,29 (0,23)	-0,36 (0,24)	1,19 [0,54; 1,84] 0,0004	0,23 [0,10; 0,35]
8	494	18,405 (6,119)	19,35 (0,23)	0,72 (0,23)	451	18,311 (6,195)	18,12 (0,23)	-0,54 (0,24)	1,27 [0,61; 1,92] 0,0002	0,25 [0,12; 0,37]
9	476	18,405 (6,119)	19,35 (0,23)	0,73 (0,24)	431	18,311 (6,195)	18,19 (0,24)	-0,48 (0,24)	1,21 [0,55; 1,88] 0,0004	0,24 [0,11; 0,37]

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

10	462	18,405 (6,119)	19,06 (0,23)	0,44 (0,24)	394	18,311 (6,195)	18,21 (0,24)	-0,46 (0,25)	0,90 [0,22; 1,57] 0,0093	0,18 [0,04; 0,31]
11	461	18,405 (6,119)	19,03 (0,23)	0,40 (0,24)	370	18,311 (6,195)	18,50 (0,25)	-0,17 (0,25)	0,57 [-0,11; 1,25] 0,1013	0,11 [-0,02; 0,25]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-142: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	32,230 (7,002)	33,91 (0,23)	1,20 (0,24)	569	32,207 (7,169)	33,42 (0,23)	0,70 (0,24)	0,51 [-0,16; 1,17] 0,1342	0,09 [-0,03; 0,21]
3	543	32,230 (7,002)	34,42 (0,23)	1,70 (0,24)	555	32,207 (7,169)	33,94 (0,23)	1,21 (0,24)	0,49 [-0,18; 1,16] 0,1507	0,09 [-0,03; 0,21]
4	542	32,230 (7,002)	34,37 (0,23)	1,65 (0,24)	542	32,207 (7,169)	33,92 (0,23)	1,18 (0,24)	0,47 [-0,20; 1,14] 0,1668	0,08 [-0,04; 0,20]
5	527	32,230 (7,002)	34,70 (0,23)	1,96 (0,24)	526	32,207 (7,169)	33,50 (0,23)	0,75 (0,24)	1,21 [0,53; 1,88] 0,0005	0,22 [0,10; 0,34]



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

6	517	32,230 (7,002)	34,86 (0,24)	2,10 (0,24)	488	32,207 (7,169)	33,51 (0,24)	0,74 (0,25)	1,36 [0,68; 2,04] <0,0001	0,25 [0,12; 0,37]
7	503	32,230 (7,002)	34,59 (0,24)	1,83 (0,25)	479	32,207 (7,169)	33,43 (0,24)	0,65 (0,25)	1,17 [0,49; 1,86] 0,0008	0,21 [0,09; 0,34]
8	494	32,230 (7,002)	34,53 (0,24)	1,76 (0,25)	451	32,207 (7,169)	33,16 (0,24)	0,37 (0,25)	1,39 [0,70; 2,08] <0,0001	0,26 [0,13; 0,38]
9	476	32,230 (7,002)	34,70 (0,24)	1,95 (0,25)	431	32,207 (7,169)	33,01 (0,25)	0,20 (0,25)	1,75 [1,05; 2,45] <0,0001	0,33 [0,19; 0,46]
10	462	32,230 (7,002)	34,46 (0,24)	1,70 (0,25)	394	32,207 (7,169)	33,28 (0,25)	0,47 (0,26)	1,23 [0,52; 1,94] 0,0007	0,23 [0,10; 0,37]
11	461	32,230 (7,002)	34,70 (0,24)	1,94 (0,25)	369	32,207 (7,169)	33,20 (0,26)	0,38 (0,26)	1,56 [0,85; 2,28] <0,0001	0,30 [0,16; 0,43]

- (1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.
- (2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde
- (3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

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

Tabelle 4-143: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – FACT-P Gesamtscore aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	113,47 (19,905)	116,51 (0,71)	2,42 (0,74)	569	112,44 (20,095)	116,34 (0,70)	2,15 (0,73)	0,27 [-1,78; 2,31] 0,7973	0,02 [-0,10; 0,13]
3	543	113,47 (19,905)	117,67 (0,71)	3,52 (0,75)	555	112,44 (20,095)	116,33 (0,70)	2,12 (0,74)	1,40 [-0,66; 3,45] 0,1831	0,08 [-0,04; 0,20]
4	542	113,47 (19,905)	117,59 (0,71)	3,45 (0,75)	542	112,44 (20,095)	116,22 (0,71)	1,95 (0,74)	1,50 [-0,56; 3,56] 0,1539	0,09 [-0,03; 0,21]
5	527	113,47 (19,905)	118,49 (0,72)	4,28 (0,75)	526	112,44 (20,095)	115,42 (0,71)	1,09 (0,75)	3,19 [1,11; 5,26] 0,0026	0,19 [0,06; 0,31]
6	517	113,47 (19,905)	118,57 (0,72)	4,31 (0,75)	488	112,44 (20,095)	115,46 (0,73)	1,10 (0,76)	3,21 [1,12; 5,31] 0,0027	0,19 [0,07; 0,31]
7	503	113,47 (19,905)	118,52 (0,73)	4,23 (0,76)	479	112,44 (20,095)	115,15 (0,73)	0,74 (0,76)	3,50 [1,39; 5,60] 0,0012	0,21 [0,08; 0,33]
8	494	113,47 (19,905)	118,05 (0,73)	3,75 (0,76)	451	112,44 (20,095)	114,17 (0,74)	-0,27 (0,77)	4,02 [1,90; 6,14] 0,0002	0,24 [0,11; 0,37]
9	476	113,47 (19,905)	118,40 (0,73)	4,13 (0,77)	431	112,44 (20,095)	113,92 (0,75)	-0,56 (0,78)	4,69 [2,55; 6,83] <0,0001	0,29 [0,15; 0,42]

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

10	462	113,47 (19,905)	117,62 (0,74)	3,33 (0,77)	394	112,44 (20,095)	114,37 (0,77)	-0,14 (0,79)	3,47 [1,30; 5,64] 0,0017	0,21 [0,08; 0,35]
11	461	113,47 (19,905)	117,74 (0,74)	3,45 (0,77)	370	112,44 (20,095)	114,31 (0,78)	-0,21 (0,81)	3,66 [1,48; 5,85] 0,0010	0,23 [0,09; 0,36]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.  
(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde  
(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

Tabelle 4-144: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) – FACT-G Gesamtscore aus LATITUDE (Mittelwertdifferenzen pro Zyklus)

AA-P-ADT					Placebo-ADT				AA-P-ADT vs. Placebo-ADT	
Zyklus <sup>(1)</sup>	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	N <sup>(2)</sup>	MW zu Studienbeginn (SD)	MW zum Auswertungszeitpunkt <sup>(3)</sup> (SE)	CFB (SE)	Differenz der mittleren CFB [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
2	557	81,244 (14,735)	82,56 (0,54)	1,17 (0,56)	569	80,231 (14,701)	82,85 (0,54)	1,37 (0,56)	-0,20 [-1,76; 1,36] 0,8016	-0,01 [-0,13; 0,10]
3	543	81,244 (14,735)	83,21 (0,54)	1,78 (0,57)	555	80,231 (14,701)	82,33 (0,54)	0,84 (0,56)	0,94 [-0,63; 2,51] 0,2399	0,07 [-0,05; 0,19]
4	542	81,244 (14,735)	83,19 (0,54)	1,77 (0,57)	542	80,231 (14,701)	82,24 (0,54)	0,71 (0,57)	1,06 [-0,52; 2,63] 0,1886	0,08 [-0,04; 0,20]
5	527	81,244 (14,735)	83,77 (0,55)	2,29 (0,57)	526	80,231 (14,701)	81,86 (0,55)	0,28 (0,57)	2,01 [0,43; 3,59] 0,0129	0,15 [0,03; 0,27]

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

6	517	81,244 (14,735)	83,69 (0,55)	2,18 (0,57)	488	80,231 (14,701)	81,91 (0,56)	0,31 (0,58)	1,88 [0,28; 3,48] 0,0215	0,15 [0,02; 0,27]
7	503	81,244 (14,735)	83,91 (0,56)	2,39 (0,58)	479	80,231 (14,701)	81,68 (0,56)	0,04 (0,58)	2,34 [0,74; 3,95] 0,0043	0,18 [0,06; 0,31]
8	494	81,244 (14,735)	83,51 (0,56)	1,97 (0,58)	451	80,231 (14,701)	80,97 (0,57)	-0,68 (0,59)	2,65 [1,03; 4,27] 0,0014	0,21 [0,08; 0,34]
9	476	81,244 (14,735)	83,68 (0,56)	2,16 (0,58)	431	80,231 (14,701)	80,88 (0,58)	-0,80 (0,60)	2,96 [1,32; 4,59] 0,0004	0,24 [0,10; 0,37]
10	462	81,244 (14,735)	83,14 (0,57)	1,61 (0,59)	394	80,231 (14,701)	81,05 (0,59)	-0,64 (0,61)	2,26 [0,60; 3,92] 0,0077	0,18 [0,05; 0,32]
11	461	81,244 (14,735)	83,02 (0,57)	1,49 (0,59)	370	80,231 (14,701)	81,17 (0,60)	-0,53 (0,62)	2,02 [0,35; 3,70] 0,0178	0,16 [0,03; 0,30]

(1) Gelistet werden nur Zyklus 2 bis Zyklus 11, um eine Rücklaufquote von  $\geq 70\%$  darzustellen. Zyklus 1 entspricht dem Baselinewert.

(2) Patienten zur Baseline, bei denen mindestens ein Wert nach der Baselinevisite erhoben wurde

(3) MMRM mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte und individuelle Patienten als zufällige Effekte

## Anhang 4-H: Ergänzende Darstellung der Ereigniszeitanalysen als dichotome Endpunkte

Tabelle 4-145: Ergebnisse für Schmerzen gemäß BPI-SF aus LATITUDE (OD, RR, RD)

	AA-P-ADT vs. Placebo-ADT		
MID	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie LATITUDE			
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)</b>			
1 Punkt	0,665 [0,529; 0,835] 0,0005	0,803 [0,710; 0,908] 0,0005	-0,101 [-0,1574; -0,0451] 0,0004
2 Punkte	0,669 [0,526; 0,852] 0,0011	0,765 [0,651; 0,900] 0,0012	-0,089 [-0,1421; -0,0358] 0,0010
3 Punkte	0,628 [0,476; 0,827] 0,0009	0,696 [0,560; 0,864] 0,0011	-0,080 [-0,1267; -0,0330] 0,0008
4 Punkte	0,599 [0,429; 0,837] 0,0026	0,643 [0,481; 0,859] 0,0026	-0,061 [-0,0996; -0,0215] 0,0023
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)</b>			
1 Punkt	1,171 [0,931; 1,473] 0,1767	1,096 [0,959; 1,252] 0,1791	0,039 [-0,0173; 0,0944] 0,1762
2 Punkte	1,287 [1,008; 1,644] 0,0430	1,189 [1,005; 1,407] 0,0465	0,054 [0,0019; 0,1068] 0,0424
3 Punkte	1,318 [1,000; 1,736] 0,0497	1,241 [1,000; 1,540] 0,0504	0,047 [0,0002; 0,0935] 0,0490
4 Punkte	1,317 [0,948; 1,829] 0,1011	1,267 [0,954; 1,683] 0,1129	0,033 [-0,0063; 0,0720] 0,1002

<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>			
1 Punkt	0,702 [0,553; 0,892] 0,0038	0,885 [0,815; 0,962] 0,0043	-0,080 [-0,1333; -0,0260] 0,0036
2 Punkte	0,718 [0,572; 0,901] 0,0043	0,845 [0,753; 0,949] 0,0046	-0,083 [-0,1390; -0,0262] 0,0041
3 Punkte	0,738 [0,579; 0,939] 0,0135	0,816 [0,694; 0,959] 0,0142	-0,067 [-0,1205; -0,0141] 0,0131
4 Punkte	0,719 [0,542; 0,954] 0,0223	0,769 [0,613; 0,964] 0,0263	-0,053 [-0,0989; -0,0078] 0,0217
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>			
1 Punkt	1,223 [0,971; 1,541] 0,0878	1,127 [0,982; 1,294] 0,0884	0,048 [-0,0071; 0,1039] 0,0873
2 Punkte	1,321 [1,016; 1,718] 0,0375	1,232 [1,012; 1,501] 0,0389	0,052 [0,0032; 0,1011] 0,0369
3 Punkte	1,320 [0,949; 1,837] 0,0995	1,271 [0,955; 1,691] 0,1111	0,033 [-0,0061; 0,0718] 0,0986
4 Punkte	0,958 [0,611; 1,500] 0,8496	0,960 [0,632; 1,459] 0,9091	-0,003 [-0,0313; 0,0258] 0,8495
<b>Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)</b>			
1 Punkt	0,719 [0,572; 0,905] 0,0050	0,870 [0,789; 0,959] 0,0051	-0,080 [-0,1360; -0,0245] 0,0048
2 Punkte	0,648 [0,516; 0,816] 0,0002	0,785 [0,690; 0,893] 0,0002	-0,106 [-0,1623; -0,0505] 0,0002
3 Punkte	0,610 [0,478; 0,779] <0,0001	0,715 [0,605; 0,845] <0,0001	-0,107 [-0,1600; -0,0548] <0,0001

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

4 Punkte	0,605 [0,461; 0,793] 0,0003	0,680 [0,552; 0,838] 0,0003	-0,090 [-0,1376; -0,0420] 0,0002
<b>Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (BPI9a-9g)</b>			
1 Punkt	1,181 [0,926; 1,506] 0,1809	1,120 [0,949; 1,322] 0,1931	0,036 [-0,0167; 0,0887] 0,1805
2 Punkte	1,089 [0,818; 1,449] 0,5607	1,071 [0,850; 1,349] 0,6095	0,013 [-0,0315; 0,0581] 0,5607
3 Punkte	1,107 [0,785; 1,563] 0,5614	1,094 [0,809; 1,479] 0,5987	0,011 [-0,0262; 0,0483] 0,5613
4 Punkte	0,804 [0,529; 1,223] 0,3078	0,818 [0,556; 1,204] 0,3387	-0,016 [-0,0467; 0,0147] 0,3066
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory - Short Form; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			

Tabelle 4-146: Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse zum Analgetikaverbrauch gemäß BPI-SF aus LATITUDE (OD, RR, RD)

MID	Analgetika- verbrauch	AA-P-ADT vs. Placebo-ADT		
		OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Studie LATITUDE				
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)</b>				
1	ja	0,580 [0,417; 0,806] 0,0012	0,747 [0,626; 0,893] 0,0012	-0,135 [-0,2154; -0,0545] 0,0010
	nein	0,755 [0,550; 1,037] 0,0825	0,859 [0,723; 1,020] 0,0904	-0,070 [-0,1479; 0,0087] 0,0815

2	ja	0,571 [0,404; 0,807] 0,0015	0,693 [0,551; 0,871] 0,0017	-0,126 [-0,2031; -0,0494] 0,0013
	nein	0,781 [0,557; 1,095] 0,1516	0,845 [0,672; 1,064] 0,1686	-0,054 [-0,1273; 0,0196] 0,1505
3	ja	0,695 [0,472; 1,021] 0,0639	0,757 [0,564; 1,017] 0,0648	-0,066 [-0,1347; 0,0034] 0,0623
	nein	0,564 [0,380; 0,839] 0,0047	0,635 [0,462; 0,872] 0,0055	-0,093 [-0,1566; -0,0295] 0,0041
4	ja	0,813 [0,511; 1,293] 0,3818	0,838 [0,563; 1,247] 0,4101	-0,026 [-0,0828; 0,0316] 0,3807
	nein	0,434 [0,266; 0,709] 0,0008	0,484 [0,314; 0,745] 0,0009	-0,093 [-0,1464; -0,0401] 0,0006
Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)				
1	ja	1,318 [0,950; 1,828] 0,0986	1,160 [0,972; 1,384] 0,1135	0,068 [-0,0125; 0,1494] 0,0975
	nein	1,047 [0,757; 1,448] 0,7797	1,029 [0,842; 1,257] 0,8044	0,011 [-0,0657; 0,0875] 0,7797
2	ja	1,402 [0,997; 1,972] 0,0523	1,243 [0,997; 1,549] 0,0567	0,077 [-0,0004; 0,1551] 0,0512
	nein	1,182 [0,830; 1,682] 0,3551	1,129 [0,873; 1,459] 0,3689	0,033 [-0,0371; 0,1035] 0,3545
3	ja	1,370 [0,938; 2,001] 0,1030	1,267 [0,953; 1,686] 0,1239	0,059 [-0,0116; 0,1288] 0,1018
	nein	1,267 [0,846; 1,897] 0,2513	1,211 [0,873; 1,682] 0,2604	0,036 [-0,0255; 0,0978] 0,2502



4	ja	1,391 [0,903; 2,143] 0,1347	1,313 [0,918; 1,879] 0,1546	0,047 [-0,0144; 0,1089] 0,1332
	nein	1,231 [0,737; 2,054] 0,4271	1,204 [0,761; 1,904] 0,4379	0,020 [-0,0289; 0,0683] 0,4263
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>				
1	ja	0,687 [0,482; 0,978] 0,0374	0,890 [0,797; 0,994] 0,0393	-0,080 [-0,1552; -0,0051] 0,0364
	nein	0,715 [0,516; 0,990] 0,0436	0,881 [0,779; 0,997] 0,0468	-0,079 [-0,1549; -0,0026] 0,0426
2	ja	0,660 [0,475; 0,916] 0,0131	0,826 [0,710; 0,962] 0,0156	-0,103 [-0,1836; -0,0222] 0,0124
	nein	0,774 [0,563; 1,064] 0,1141	0,868 [0,727; 1,035] 0,1246	-0,063 [-0,1413; 0,0150] 0,1131
3	ja	0,805 [0,574; 1,130] 0,2103	0,872 [0,703; 1,081] 0,2277	-0,050 [-0,1284; 0,0281] 0,2093
	nein	0,672 [0,476; 0,950] 0,0246	0,757 [0,593; 0,966] 0,0283	-0,083 [-0,1550; -0,0111] 0,0237
4	ja	0,963 [0,659; 1,407] 0,8444	0,972 [0,729; 1,295] 0,8472	-0,007 [-0,0768; 0,0628] 0,8444
	nein	0,493 [0,319; 0,764] 0,0015	0,554 [0,383; 0,801] 0,0017	-0,096 [-0,1548; -0,0380] 0,0012
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>				
1	ja	1,264 [0,911; 1,752] 0,1607	1,134 [0,951; 1,351] 0,1828	0,058 [-0,0229; 0,1392] 0,1598
	nein	1,192 [0,856; 1,660] 0,2979	1,121 [0,904; 1,391] 0,3123	0,040 [-0,0351; 0,1149] 0,2973

2	ja	1,165 [0,815; 1,666] 0,4029	1,114 [0,865; 1,435] 0,4130	0,032 [-0,0424; 0,1057] 0,4026
	nein	1,546 [1,045; 2,287] 0,0291	1,412 [1,034; 1,927] 0,0302	0,072 [0,0078; 0,1357] 0,0278
3	ja	1,367 [0,883; 2,116] 0,1611	1,297 [0,901; 1,867] 0,1837	0,044 [-0,0172; 0,1046] 0,1597
	nein	1,270 [0,763; 2,113] 0,3586	1,237 [0,785; 1,950] 0,3684	0,023 [-0,0260; 0,0719] 0,3575
4	ja	1,108 [0,620; 1,980] 0,7287	1,098 [0,646; 1,867] 0,7686	0,008 [-0,0376; 0,0538] 0,7287
	nein	0,770 [0,376; 1,577] 0,4746	0,780 [0,395; 1,541] 0,5867	-0,013 [-0,0476; 0,0221] 0,4733
<b>Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)</b>				
1	ja	0,672 [0,481; 0,938] 0,0195	0,853 [0,746; 0,975] 0,0221	-0,095 [-0,1746; -0,0158] 0,0188
	nein	0,765 [0,557; 1,051] 0,0985	0,887 [0,770; 1,023] 0,1061	-0,066 [-0,1442; 0,0121] 0,0975
2	ja	0,678 [0,489; 0,940] 0,0199	0,818 [0,690; 0,970] 0,0203	-0,097 [-0,1777; -0,0158] 0,0191
	nein	0,619 [0,448; 0,855] 0,0036	0,751 [0,618; 0,912] 0,0041	-0,115 [-0,1918; -0,0382] 0,0033
3	ja	0,593 [0,421; 0,836] 0,0029	0,715 [0,572; 0,893] 0,0032	-0,119 [-0,1966; -0,0418] 0,0025
	nein	0,626 [0,441; 0,889] 0,0088	0,717 [0,558; 0,921] 0,0102	-0,096 [-0,1671; -0,0249] 0,0082

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

4	ja	0,621 [0,428; 0,901] 0,0120	0,705 [0,536; 0,928] 0,0148	-0,093 [-0,1646; -0,0211] 0,0112
	nein	0,584 [0,393; 0,869] 0,0081	0,651 [0,473; 0,896] 0,0095	-0,087 [-0,1498; -0,0233] 0,0073
Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verbesserung (BPI9a-9g)				
1	ja	1,022 [0,729; 1,433] 0,8997	1,014 [0,818; 1,256] 0,9314	0,005 [-0,0733; 0,0834] 0,8997
	nein	1,391 [0,975; 1,984] 0,0684	1,271 [0,981; 1,646] 0,0721	0,066 [-0,0046; 0,1356] 0,0672
2	ja	0,961 [0,654; 1,412] 0,8389	0,970 [0,722; 1,303] 0,8449	-0,007 [-0,0759; 0,0616] 0,8389
	nein	1,280 [0,830; 1,975] 0,2641	1,231 [0,854; 1,775] 0,2729	0,033 [-0,0246; 0,0903] 0,2629
3	ja	1,070 [0,688; 1,664] 0,7654	1,058 [0,731; 1,532] 0,8219	0,009 [-0,0509; 0,0691] 0,7654
	nein	1,181 [0,675; 2,067] 0,5608	1,164 [0,698; 1,940] 0,5724	0,013 [-0,0312; 0,0577] 0,5604
4	ja	0,822 [0,488; 1,385] 0,4618	0,840 [0,528; 1,337] 0,5086	-0,019 [-0,0701; 0,0318] 0,4609
	nein	0,770 [0,376; 1,577] 0,4746	0,780 [0,395; 1,541] 0,5867	-0,013 [-0,0476; 0,0221] 0,4733
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI-SF = Brief Pain Inventory - Short Form; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference				

Tabelle 4-147: Ergebnisse zur Fatigue gemäß BFI aus LATITUDE (OD, RR, RD)

	<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>		
<b>MID</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI] p-Wert</b>
Studie LATITUDE			
<b>Fatigue-Intensität – Zeit bis zur Verschlechterung der stärksten Fatigue (BFI3)</b>			
2 Punkte	0,704 [0,548; 0,904] 0,0059	0,780 [0,654; 0,932] 0,0064	-0,073 [-0,1240; -0,0212] 0,0056
<b>Fatigue-Intensität – Zeit bis zur Verbesserung der stärksten Fatigue (BFI3)</b>			
2 Punkte	1,201 [0,946; 1,525] 0,1328	1,128 [0,964; 1,320] 0,1442	0,041 [-0,0125; 0,0949] 0,1323
<b>Fatigue-Interferenz – Zeit bis zur Verschlechterung der Fatigue-Interferenz (BFI4a-4f)</b>			
1,5 Punkte	0,647 [0,496; 0,845] 0,0014	0,719 [0,587; 0,881] 0,0016	-0,080 [-0,1281; -0,0313] 0,0013
<b>Fatigue-Interferenz – Zeit bis zur Verbesserung der Fatigue-Interferenz (BFI4a-4f)</b>			
1,5 Punkte	1,182 [0,906; 1,543] 0,2175	1,136 [0,927; 1,392] 0,2227	0,030 [-0,0178; 0,0785] 0,2170

Tabelle 4-148: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L aus LATITUDE (OD, RR, RD)

	<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>		
<b>MID</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI] p-Wert</b>
Studie LATITUDE			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
7 Punkte	0,765 [0,604; 0,970] 0,0268	0,909 [0,835; 0,989] 0,0300	-0,061 [-0,1155; -0,0072] 0,0264
10 Punkte	0,841 [0,667; 1,059] 0,1411	0,932 [0,849; 1,024] 0,1419	-0,042 [-0,0973; 0,0138] 0,1406
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>			
7 Punkte	1,273 [1,008; 1,608] 0,0429	1,096 [1,003; 1,199] 0,0435	0,057 [0,0020; 0,1118] 0,0424
10 Punkte	1,229 [0,979; 1,543] 0,0757	1,100 [0,990; 1,222] 0,0823	0,051 [-0,0052; 0,1076] 0,0751
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; VAS = visuelle Analogskala; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			

Tabelle 4-149: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P aus LATITUDE (OD, RR, RD)

	<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>		
<b>MID</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI] p-Wert</b>
Studie LATITUDE			
<b>PWB – Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
3 Punkte	0,761 [0,603; 0,960] 0,0213	0,898 [0,820; 0,984] 0,0246	-0,065 [-0,1202; -0,0098] 0,0209
<b>PWB – Zeit bis zur Verbesserung</b>			
3 Punkte	1,133 [0,899; 1,428] 0,2886	1,078 [0,938; 1,239] 0,3160	0,030 [-0,0254; 0,0854] 0,2883
<b>SFWB – Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
3 Punkte	1,167 [0,921; 1,478] 0,2014	1,057 [0,971; 1,150] 0,2063	0,035 [-0,0188; 0,0896] 0,2009
<b>SFWB – Zeit bis zur Verbesserung</b>			
3 Punkte	0,964 [0,768; 1,209] 0,7482	0,981 [0,874; 1,102] 0,7728	-0,009 [-0,0659; 0,0473] 0,7482
<b>EWB – Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
3 Punkte	1,032 [0,822; 1,295] 0,7853	1,015 [0,914; 1,126] 0,8167	0,008 [-0,0486; 0,0643] 0,7852
<b>EWB – Zeit bis zur Verbesserung</b>			
3 Punkte	0,991 [0,790; 1,243] 0,9363	0,996 [0,894; 1,109] 0,9539	-0,002 [-0,0588; 0,0542] 0,9363
<b>FWB – Zeit bis zur Verschlechterung</b>			

3 Punkte	0,945 [0,745; 1,198] 0,6389	0,980 [0,902; 1,065] 0,6715	-0,013 [-0,0669; 0,0410] 0,6389
<b>FWB – Zeit bis zur Verbesserung</b>			
3 Punkte	1,354 [1,078; 1,702] 0,0093	1,144 [1,033; 1,266] 0,0105	0,075 [0,0186; 0,1308] 0,0090
<b>PCS – Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
3 Punkte	0,828 [0,653; 1,050] 0,1192	0,936 [0,861; 1,017] 0,1302	-0,043 [-0,0969; 0,0110] 0,1187
<b>PCS – Zeit bis zur Verbesserung</b>			
3 Punkte	1,296 [1,018; 1,650] 0,0351	1,089 [1,006; 1,180] 0,0369	0,057 [0,0042; 0,1104] 0,0346
<b>PRS – Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
2 Punkte	0,749 [0,591; 0,949] 0,0167	0,902 [0,828; 0,982] 0,0188	-0,066 [-0,1206; -0,0122] 0,0163
3 Punkte	0,756 [0,601; 0,950] 0,0166	0,885 [0,801; 0,978] 0,0170	-0,069 [-0,1247; -0,0127] 0,0162
<b>PRS – Zeit bis zur Verbesserung</b>			
2 Punkte	1,125 [0,897; 1,411] 0,3087	1,058 [0,949; 1,179] 0,3258	0,029 [-0,0271; 0,0859] 0,3082
3 Punkte	1,086 [0,865; 1,364] 0,4776	1,047 [0,922; 1,189] 0,4859	0,020 [-0,0359; 0,0766] 0,4775
<b>TOI – Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
5 Punkte	0,770 [0,605; 0,980] 0,0336	0,917 [0,847; 0,993] 0,0369	-0,058 [-0,1110; -0,0046] 0,0331
6 Punkte	0,782 [0,617; 0,991] 0,0419	0,916 [0,842; 0,997] 0,0466	-0,056 [-0,1105; -0,0022] 0,0414

9 Punkte	0,726 [0,577; 0,912] 0,0061	0,869 [0,787; 0,961] 0,0062	-0,079 [-0,1347; -0,0227] 0,0059
<b>TOI – Zeit bis zur Verbesserung</b>			
5 Punkte	1,304 [1,025; 1,659] 0,0307	1,093 [1,008; 1,184] 0,0322	0,059 [0,0056; 0,1122] 0,0302
6 Punkte	1,330 [1,053; 1,682] 0,0169	1,113 [1,019; 1,216] 0,0173	0,067 [0,0122; 0,1216] 0,0165
9 Punkte	1,356 [1,081; 1,702] 0,0085	1,160 [1,038; 1,296] 0,0093	0,076 [0,0196; 0,1324] 0,0083
<b>FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
6 Punkte	0,781 [0,613; 0,994] 0,0448	0,922 [0,852; 0,998] 0,0490	-0,054 [-0,1075; -0,0014] 0,0443
10 Punkte	0,876 [0,696; 1,104] 0,2630	0,948 [0,864; 1,041] 0,2640	-0,032 [-0,0872; 0,0238] 0,2627
<b>FACT-P total – Zeit bis zur Verbesserung</b>			
6 Punkte	1,086 [0,849; 1,390] 0,5103	1,025 [0,952; 1,105] 0,5302	0,017 [-0,0346; 0,0695] 0,5102
10 Punkte	1,305 [1,037; 1,643] 0,0230	1,119 [1,015; 1,233] 0,0262	0,065 [0,0091; 0,1206] 0,0226
<b>FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
5 Punkte	0,800 [0,626; 1,023] 0,0747	0,933 [0,865; 1,007] 0,0803	-0,048 [-0,0999; 0,0047] 0,0742
7 Punkte	0,892 [0,705; 1,129] 0,3421	0,959 [0,881; 1,045] 0,3674	-0,026 [-0,0808; 0,0280] 0,3419
9 Punkte	0,889 [0,707; 1,119] 0,3170	0,952 [0,865; 1,048] 0,3199	-0,028 [-0,0843; 0,0273] 0,3168



<b>FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung</b>			
5 Punkte	1,093 [0,863; 1,385] 0,4608	1,032 [0,949; 1,123] 0,4695	0,020 [-0,0338; 0,0746] 0,4606
7 Punkte	1,193 [0,949; 1,501] 0,1308	1,078 [0,978; 1,188] 0,1442	0,043 [-0,0128; 0,0991] 0,1303
9 Punkte	1,267 [1,010; 1,590] 0,0408	1,127 [1,005; 1,264] 0,0433	0,059 [0,0027; 0,1157] 0,0401

AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; CFB = Veränderung der Werte der Baseline-Visite bis zum Auswertungszeitpunkt (engl.: change from baseline); EWB = emotionales Wohlbefinden (engl.: Emotional Well-Being); FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; FWB = funktionales Wohlbefinden (engl.: Functional Well-Being); KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); MMRM = gemischtes Modell für wiederholte Messungen (engl.: mixed effect model repeat measurement); MW = Mittelwert; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A.= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PCS = Prostatakarzinom-spezifische Subskala (engl.: Prostate Cancer Subscale); PRS = Schmerz-spezifische Subskala (engl.: pain related subscale); PWB = physisches Wohlbefinden (engl.: Physical Well-Being); SD = Standardabweichung (engl.: standard deviation); SE = Standardfehler (engl.: standard error); SFWB = soziales Wohlbefinden (engl.: Social/Family Well-Being); SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (Hedge's g); TOI = Subskalen PWB; FWB und PCS (engl.: Trial Outcome Index); OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference

Tabelle 4-150: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzintensität (BPI3; LATITUDE; OD, RR, RD)

	<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>		
<b>Subgruppen</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI] p-Wert</b>
<b>MID 4</b>			
<b>Schmerzintensität – Zeit bis zur Verbesserung des schlimmsten Schmerzes (BPI3)</b>			
Gesamt- population	1,317 [0,948; 1,829] 0,1011	1,267 [0,954; 1,683] 0,1129	0,033 [-0,0063; 0,0720] 0,1002
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung			Interaktions-p-Wert = 0,0377
Ja	2,530 [1,234; 5,186] 0,0113	2,154 [1,177; 3,942] 0,0151	0,132 [0,0334; 0,2298] 0,0087

Nein	1,089 [0,748; 1,583] 0,6571	1,077 [0,777; 1,491] 0,7027	0,010 [-0,0327; 0,0519] 0,6571
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI = Brief Pain Inventory; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			

Tabelle 4-151:: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzintensität (BPI3-6; LATITUDE; OD, RR, RD)

AA-P-ADT vs. Placebo-ADT			
Subgruppen	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>MID 1</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>			
Gesamt- population	0,702 [0,553; 0,892] 0,0038	0,885 [0,815; 0,962] 0,0043	-0,080 [-0,1333; -0,0260] 0,0036
ECOG Performance Status		Interaktions-p-Wert = 0,0448	
0/1	0,673 [0,527; 0,859] 0,0015	0,873 [0,803; 0,950] 0,0016	-0,089 [-0,1432; -0,0344] 0,0014
2	2,571 [0,699; 9,456] 0,1552	1,524 [0,817; 2,843] 0,1991	0,229 [-0,0785; 0,5368] 0,1443
<b>MID 3</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>			
Gesamt- population	0,738 [0,579; 0,939] 0,0135	0,816 [0,694; 0,959] 0,0142	-0,067 [-0,1205; -0,0141] 0,0131
Region		Interaktions-p-Wert = 0,0478	
Ost-EU	0,508 [0,336; 0,770] 0,0014	0,628 [0,470; 0,839] 0,0013	-0,144 [-0,2307; -0,0575] 0,0011

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

West-EU	0,677 [0,423; 1,084] 0,1046	0,771 [0,562; 1,058] 0,1217	-0,086 [-0,1895; 0,0171] 0,1019
Asia-Pazifik	0,929 [0,554; 1,556] 0,7783	0,955 [0,693; 1,315] 0,7937	-0,017 [-0,1390; 0,1041] 0,7782
übrige Welt	1,341 [0,739; 2,432] 0,3346	1,226 [0,809; 1,857] 0,3664	0,062 [-0,0635; 0,1875] 0,3326
<b>MID 4</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>			
Gesamt- population	0,719 [0,542; 0,954] 0,0223	0,769 [0,613; 0,964] 0,0263	-0,053 [-0,0989; -0,0078] 0,0217
Gleason-Score		Interaktions-p-Wert = 0,0088	
<8	0,000 [0,000; 12E130] 0,9393	0,800 [0,637; 1,005] 0,0205	-0,375 [-0,6122; -0,1378] 0,0019
≥8	0,755 [0,568; 1,005] 0,0542	p=0,0593	-0,045 [-0,0916; 0,0007] 0,0534
<b>Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzintensität (BPI3-6)</b>			
Gesamt- population	0,958 [0,611; 1,500] 0,8496	0,960 [0,632; 1,459] 0,9091	-0,003 [-0,0313; 0,0258] 0,8495
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen		Interaktions-p-Wert = 0,0148	
≤10	1,925 [0,922; 4,018] 0,0811	1,833 [0,925; 3,631] 0,1020	0,045 [-0,0050; 0,0955] 0,0777
>10	0,606 [0,335; 1,096] 0,0975	0,625 [0,358; 1,091] 0,1052	-0,030 [-0,0641; 0,0051] 0,0945
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung		Interaktions-p-Wert = 0,0297	
Ja	2,163 [0,887; 5,279] 0,0900	2,000 [0,891; 4,487] 0,1296	0,070 [-0,0090; 0,1493] 0,0823

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

Nein	0,698 [0,408; 1,196] 0,1910	0,713 [0,429; 1,184] 0,2231	-0,020 [-0,0497; 0,0098] 0,1882
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI = Brief Pain Inventory; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			

Tabelle 4-152: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zur Schmerzbeeinträchtigung (BPI 9a-9g; LATITUDE OD, RR, RD)

	AA-P-ADT vs. Placebo-ADT		
Subgruppen	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>MID 1</b>			
<b>Schmerzbeeinträchtigung – Zeit bis zur Verschlechterung (BPI9a-9g)</b>			
Gesamt- population	0,719 [0,572; 0,905] 0,0050	0,870 [0,789; 0,959] 0,0051	-0,080 [-0,1360; -0,0245] 0,0048
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen			Interaktions-p-Wert = 0,0476
≤10	0,970 [0,665; 1,417] 0,8767	0,986 [0,828; 1,174] 0,9232	-0,007 [-0,1015; 0,0866] 0,8767
>10	0,599 [0,448; 0,802] 0,0006	0,814 [0,724; 0,916] 0,0007	-0,123 [-0,1914; -0,0537] 0,0005
Patienten; deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert			Interaktions-p-Wert = 0,0045
Ja	0,662 [0,475; 0,924] 0,0152	0,843 [0,733; 0,968] 0,0181	-0,100 [-0,1797; -0,0198] 0,0144
Nein	0,724 [0,525; 0,999] 0,0492	0,870 [0,756; 1,000] 0,0499	-0,079 [-0,1576; -0,0006] 0,0484

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

Unbekannt	I [0,000; I ] 0,9445	3,500 [1,085; 11,292] 0,0210	0,714 [0,3796; 1,0000] <0,0001
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; BPI = Brief Pain Inventory; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A.= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			

Tabelle 4-153: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-5L (VAS; LATITUDE; OD, RR, RD)

	AA-P-ADT vs. Placebo-ADT		
Subgruppen	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>MID 7</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-5L (VAS)</b>			
Gesamt- population	0,765 [0,604; 0,970] 0,0268	0,909 [0,835; 0,989] 0,0300	-0,061 [-0,1155; -0,0072] 0,0264
Patienten; deren Baseline-PSA-Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert			Interaktions-p-Wert = 0,0195
Ja	1,016 [0,730; 1,415] 0,9229	1,006 [0,888; 1,140] 0,9329	0,004 [-0,0739; 0,0816] 0,9229
Nein	0,577 [0,410; 0,812] 0,0016	0,830 [0,738; 0,933] 0,0019	-0,123 [-0,1979; -0,0473] 0,0014
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; VAS = visuelle Analogskala; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A.= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			

Tabelle 4-154: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen zu Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß FACT-P Zeit bis zur Verbesserung (MID 3 Punkte) – PCS (LATITUDE; OD, RR, RD)

	AA-P-ADT vs. Placebo-ADT		
Subgruppen	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>MID 3</b>			
<b>Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PCS</b>			
Gesamt- population	1,296 [1,018; 1,650] 0,0351	1,089 [1,006; 1,180] 0,0369	0,057 [0,0042; 0,1104] 0,0346
viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung			Interaktions-p-Wert = 0,0323
Ja	2,260 [1,278; 3,999] 0,0051	1,299 [1,080; 1,562] 0,0070	0,175 [0,0560; 0,2948] 0,0040
Nein	1,143 [0,875; 1,493] 0,3284	1,045 [0,957; 1,142] 0,3404	0,030 [-0,0296; 0,0887] 0,3280
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; VAS = visuelle Analogskala; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A.= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			

Tabelle 4-155: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS (LATITUDE; OD, RR, RD)

	AA-P-ADT vs. Placebo-ADT		
Subgruppen	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>MID 2</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS</b>			
Gesamt- population	0,749 [0,591; 0,949] 0,0167	0,902 [0,828; 0,982] 0,0188	-0,066 [-0,1206; -0,0122] 0,0163

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

Patienten; deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert			Interaktions-p-Wert = 0,0188
Ja	0,603 [0,430; 0,847] 0,0035	0,826 [0,726; 0,939] 0,0036	-0,118 [-0,1969; -0,0398] 0,0031
Nein	0,892 [0,638; 1,248] 0,5062	0,962 [0,858; 1,079] 0,5491	-0,026 [-0,1009; 0,0498] 0,5062
Unbekannt	I [0,000; 24E120] 0,9339	1,750 [0,921; 3,324] 0,1923	0,429 [0,0620; 0,7952] 0,0219
<b>Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS</b>			
Gesamt- population	1,125 [0,897; 1,411] 0,3087	1,058 [0,949; 1,179] 0,3258	0,029 [-0,0271; 0,0859] 0,3082
Alter			Interaktions-p-Wert = 0,0456
<65	1,519 [1,048; 2,203] 0,0273	1,212 [1,021; 1,437] 0,0304	0,103 [0,0123; 0,1947] 0,0261
≥65	0,942 [0,706; 1,255] 0,6821	0,971 [0,844; 1,117] 0,7141	-0,015 [-0,0868; 0,0568] 0,6820
<b>MID 3</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – PRS</b>			
Gesamt- population	0,756 [0,601; 0,950] 0,0166	0,885 [0,801; 0,978] 0,0170	-0,069 [-0,1247; -0,0127] 0,0162
Baseline-Anzahl Knochenmetastasen			Interaktions-p-Wert = 0,0246
≤10	1,066 [0,730; 1,556] 0,7414	1,030 [0,866; 1,225] 0,7724	0,016 [-0,0782; 0,1098] 0,7413
>10	0,618 [0,463; 0,824] 0,0011	0,816 [0,722; 0,922] 0,0013	-0,117 [-0,1865; -0,0476] 0,0010

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

Patienten; deren LDH- (Laktat-Dehydrogenase) Wert höher ist als der mediane Baseline-Wert			Interaktions-p-Wert = 0,0213
Ja	0,617 [0,444; 0,859] 0,0042	0,802 [0,689; 0,933] 0,0045	-0,119 [-0,1998; -0,0385] 0,0038
Nein	0,887 [0,643; 1,224] 0,4659	0,951 [0,830; 1,089] 0,5108	-0,029 [-0,1077; 0,0493] 0,4657
Unbekannt	I [0,000; 24E120] 0,9339	1,750 [0,921; 3,324] 0,1923	0,429 [0,0620; 0,7952] 0,0219

AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MID = minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (engl.: minimal clinical important difference); N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A.= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; PRS = Pain related subscale; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference

Tabelle 4-156: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI (LATITUDE; OD, RR, RD)

AA-P-ADT vs. Placebo-ADT			
Subgruppen	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
<b>MID 5</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI</b>			
Gesamt- population	0,770 [0,605; 0,980] 0,0336	0,917 [0,847; 0,993] 0,0369	-0,058 [-0,1110; -0,0046] 0,0331
Alter			Interaktions-p-Wert = 0,0225
<75	0,669 [0,511; 0,877] 0,0036	0,874 [0,798; 0,957] 0,0040	-0,089 [-0,1490; -0,0296] 0,0034
≥75	1,359 [0,787; 2,346] 0,2717	1,099 [0,928; 1,301] 0,3310	0,065 [-0,0507; 0,1812] 0,2701



<b>MID 9</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – TOI</b>			
Gesamt- population	0,726 [0,577; 0,912] 0,0061	0,869 [0,787; 0,961] 0,0062	-0,079 [-0,1347; -0,0227] 0,0059
Alter		Interaktions-p-Wert = 0,0067	
<75	0,618 [0,478; 0,799] 0,0002	0,805 [0,717; 0,905] 0,0003	-0,118 [-0,1811; -0,0558] 0,0002
≥75	1,378 [0,819; 2,318] 0,2275	1,129 [0,926; 1,376] 0,2368	0,075 [-0,0465; 0,1969] 0,2257
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; TOI = Trial Outcome Index; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A.= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			

Tabelle 4-157: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total (LATITUDE; OD, RR, RD)

<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>			
<b>Subgruppen</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI] p-Wert</b>
<b>MID 10</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total</b>			
Gesamt- population	0,876 [0,696; 1,104] 0,2630	0,948 [0,864; 1,041] 0,2640	-0,032 [-0,0872; 0,0238] 0,2627
Alter		Interaktions-p-Wert = 0,0273	
<75	0,769 [0,594; 0,996] 0,0467	0,898 [0,807; 0,999] 0,0488	-0,063 [-0,1256; -0,0011] 0,0461

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

≥75	1,482 [0,878; 2,502] 0,1407	1,157 [0,952; 1,405] 0,1465	0,091 [-0,0295; 0,2124] 0,1384
<b>Zeit bis zur Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P – total</b>			
Gesamt- population	1,305 [1,037; 1,643] 0,0230	1,119 [1,015; 1,233] 0,0262	0,065 [0,0091; 0,1206] 0,0226
Viszerale Metastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung		Interaktions-p-Wert = 0,0257	
Ja	2,272 [1,319; 3,913] 0,0031	1,379 [1,111; 1,713] 0,0043	0,193 [0,0686; 0,3174] 0,0024
Nein	1,153 [0,894; 1,487] 0,2741	1,063 [0,953; 1,185] 0,2993	0,035 [-0,0275; 0,0969] 0,2737
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; TOI = Trial Outcome Index; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A.= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			

Tabelle 4-158: Darstellung der Ereigniszeitanalysen der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G (LATITUDE; OD, RR, RD)

	<b>AA-P-ADT vs. Placebo-ADT</b>		
<b>Subgruppen</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RR [95%-KI] p-Wert</b>	<b>RD [95%-KI] p-Wert</b>
<b>MID 5</b>			
<b>Zeit bis zur Verschlechterung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-G</b>			
Gesamt- population	0,800 [0,626; 1,023] 0,0747	0,933 [0,865; 1,007] 0,0803	-0,048 [-0,0999; 0,0047] 0,0742
Region		Interaktions-p-Wert = 0,0482	
Ost-EU	0,768 [0,508; 1,162] 0,2113	0,924 [0,817; 1,046] 0,2472	-0,055 [-0,1416; 0,0311] 0,2101

---

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

---

West-EU	0,507 [0,318; 0,809] 0,0043	0,784 [0,662; 0,929] 0,0049	-0,155 [-0,2593; -0,0502] 0,0037
Asia-Pazifik	1,435 [0,784; 2,626] 0,2412	1,084 [0,947; 1,242] 0,2843	0,063 [-0,0417; 0,1670] 0,2392
übrige Welt	0,988 [0,558; 1,748] 0,9662	0,996 [0,813; 1,219] 1,0000	-0,003 [-0,1335; 0,1278] 0,9662
AA-P-ADT = Abirateron in Kombination mit Prednison und ADT; ADT = Androgenentzugstherapie; FACT-G = Functional Assessment of Cancer Therapy-Gesamt; N = Anzahl der randomisierten Patienten; N.A.= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; OD = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference			