

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

*Apalutamid (Erleada<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

**Modul 4 A**

*Erleada<sup>®</sup> zur Behandlung erwachsener  
Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem  
Prostatakarzinom mit einem hohen Risiko für die  
Entwicklung von Metastasen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>15</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>18</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>20</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	21
4.1.1 Fragestellung .....	21
4.1.2 Datenquellen.....	21
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	21
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen .....	21
4.1.5 Informationssynthese und -analyse .....	22
4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen .....	22
4.1.6.1 Mortalität .....	25
4.1.6.1.1 Gesamtüberleben (OS) .....	26
4.1.6.1.2 Metastatenfreies Überleben (MFS).....	26
4.1.6.2 Morbidität .....	27
4.1.6.2.1 Zeit bis zur Metastasierung (TTM) .....	28
4.1.6.2.2 Zeit bis zur symptomatischen Progression.....	28
4.1.6.2.3 Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie .....	29
4.1.6.2.4 EQ-5D VAS .....	29
4.1.6.2.5 Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS).....	30
4.1.6.2.6 PSA-Ansprechrage .....	30
4.1.6.2.7 Zeit bis zur PSA-Progression .....	31
4.1.6.2.8 Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2).....	31
4.1.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P.....	32
4.1.6.4 Verträglichkeit .....	33
4.1.6.4.1 Jegliche UE .....	33
4.1.6.4.2 Schwerwiegende UE .....	34
4.1.6.4.3 Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	34
4.1.6.4.4 UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen .....	34
4.1.6.4.5 UE, die zum Tod führen .....	34
4.1.6.4.6 UE von speziellem Interesse .....	35
4.1.6.4.6.1 Hautausschlag .....	35
4.1.6.4.6.2 Stürze .....	36
4.1.6.4.6.3 Frakturen.....	36
4.1.6.4.6.4 Krampfanfälle .....	37
4.1.6.4.6.5 Hypothyreose .....	37
4.1.6.4.7 Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC .....	38
4.1.6.4.7.1 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort .....	38
4.1.6.4.7.2 SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.....	38
4.1.6.4.7.3 SOC Gefäßerkrankungen.....	39

4.1.6.4.7.4	SOC Erkrankungen des Nervensystems .....	39
4.1.6.4.7.5	SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen .....	40
4.1.6.4.7.6	SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege .....	40
4.1.6.4.7.7	SOC Untersuchungen .....	41
4.1.6.4.8	Zusammenfassung Verträglichkeit.....	42
4.1.6.5	Gesamtschau .....	43
4.2	Methodik .....	46
4.2.1	Fragestellung .....	46
4.2.2	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	47
4.2.3	Informationsbeschaffung.....	49
4.2.3.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	49
4.2.3.2	Bibliografische Literaturrecherche .....	49
4.2.3.3	Suche in Studienregistern .....	50
4.2.3.4	Selektion relevanter Studien .....	51
4.2.4	Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	51
4.2.5	Informationssynthese und -analyse .....	54
4.2.5.1	Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	54
4.2.5.2	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	54
4.2.5.2.1	Patientencharakteristika .....	55
4.2.5.2.2	Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte und deren Operationalisierung .....	56
4.2.5.2.2.1	Endpunkte .....	56
4.2.5.2.2.2	Darstellung der Endpunkte im Dossier.....	71
4.2.5.2.3	Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik .....	75
4.2.5.2.4	Analysierte Patientengruppen .....	76
4.2.5.3	Meta-Analysen.....	77
4.2.5.4	Sensitivitätsanalysen .....	78
4.2.5.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	80
4.2.5.6	Indirekte Vergleiche .....	82
4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	83
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	83
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	85
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	87
4.3.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	88
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	97
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	98
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT .....	100
4.3.1.3.1.1	Mortalität – Gesamtüberleben (OS) .....	101
4.3.1.3.1.2	Mortalität – Metastasenfreies Überleben (MFS) .....	106

4.3.1.3.1.3	Morbidität – Zeit bis zur Metastasierung (TTM) .....	114
4.3.1.3.1.4	Morbidität – radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS).....	119
4.3.1.3.1.5	Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression .....	125
4.3.1.3.1.6	Morbidität – Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie .....	133
4.3.1.3.1.7	Morbidität – EQ-5D – Visuelle Analogskala (VAS).....	137
4.3.1.3.1.8	Morbidität – PSA-Ansprechrage .....	146
4.3.1.3.1.9	Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression .....	150
4.3.1.3.1.10	Morbidität – Zeit bis zum zweiten Progressionsfreien Überleben (PFS2).....	154
4.3.1.3.1.11	Gesundheitsbezogene Lebensqualität - FACT-P.....	159
4.3.1.3.1.12	Verträglichkeit .....	177
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	233
4.3.1.3.2.1	Subgruppenauswertung Mortalität .....	234
4.3.1.3.2.2	Subgruppenauswertung Morbidität .....	238
4.3.1.3.2.3	Subgruppenauswertung der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	250
4.3.1.3.2.4	Subgruppenauswertung der Kategorie Verträglichkeit .....	268
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	272
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	280
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	280
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	280
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	281
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	281
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx>– indirekte Vergleiche aus RCT.....	281
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	284
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	284
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	284
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	284
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	285
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien .....	285
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	286
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	286
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	286
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	287
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	287
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx>– weitere Untersuchungen.....	287
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	288
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	288
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	289
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	289
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	289
4.4.2.1	Mortalität .....	293
4.4.2.1.1	Gesamtüberleben (OS) .....	293

4.4.2.1.2	Metastasenfreies Überleben (MFS).....	293
4.4.2.2	Morbidität .....	295
4.4.2.2.1	Zeit bis zur Metastasierung (TTM).....	295
4.4.2.2.2	Zeit bis zur symptomatischen Progression.....	296
4.4.2.2.3	Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie .....	297
4.4.2.2.4	EQ-5D VAS .....	297
4.4.2.2.5	Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS).....	298
4.4.2.2.6	PSA-Ansprechrates.....	299
4.4.2.2.7	Zeit bis zur PSA-Progression .....	299
4.4.2.2.8	Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2).....	299
4.4.2.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P.....	301
4.4.2.4	Verträglichkeit .....	302
4.4.2.4.1	Jegliche UE .....	302
4.4.2.4.2	Schwerwiegende UE .....	302
4.4.2.4.3	Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	302
4.4.2.4.4	UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen.....	303
4.4.2.4.5	UE, die zum Tod führen.....	303
4.4.2.4.6	UE von speziellem Interesse .....	303
4.4.2.4.6.1	Hautausschlag .....	303
4.4.2.4.6.2	Stürze .....	304
4.4.2.4.6.3	Frakturen.....	305
4.4.2.4.6.4	Krampfanfälle .....	305
4.4.2.4.6.5	Hypothyreose.....	306
4.4.2.4.7	Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC .....	306
4.4.2.4.7.1	SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort .....	306
4.4.2.4.7.2	SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen.....	307
4.4.2.4.7.3	SOC Gefäßerkrankungen.....	308
4.4.2.4.7.4	SOC Erkrankungen des Nervensystems .....	308
4.4.2.4.7.5	SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen .....	309
4.4.2.4.7.6	SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege .....	309
4.4.2.4.7.7	SOC Untersuchungen .....	310
4.4.2.4.8	Zusammenfassung Verträglichkeit.....	310
4.4.2.5	Gesamtschau .....	310
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	313
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	313
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	313
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	314
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	314
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	314
4.5.4.1.1	Fragestellung .....	316
4.5.4.1.2	Kriterien für den Einschluss von Studien.....	317
4.5.4.1.3	Informationsbeschaffung.....	320
4.5.4.1.4	Statistische Methodik .....	321

4.5.4.2	Ergebnisse der Surrogatvalidierung.....	323
4.5.4.2.1	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	323
4.5.4.2.2	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	324
4.5.4.2.3	Resultierender Studienpool: RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten .....	326
4.5.4.2.4	Charakteristika der eingeschlossenen Studien – RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten .....	328
4.5.4.2.5	Übersicht der Studienergebnisse .....	341
4.5.4.2.6	Verzerrungspotential auf Studienebene .....	345
4.5.4.2.7	Ergebnisse der statistischen Analysen .....	348
4.5.4.3	Fazit zur Verwendung von Surrogatendpunkten .....	355
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	357
4.7	Referenzliste.....	358
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>368</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>379</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>383</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>407</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>578</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>699</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Analysen zur Verträglichkeit .....</b>		<b>823</b>
<b>Anhang 4-H : Kaplan-Meier Kurven der UE von speziellem Interesse.....</b>		<b>853</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf der Studie SPARTAN .....	23
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN.....	25
Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN.....	43
Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN.....	43
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für nutzenbewertungsrelevante Studien .....	47
Tabelle 4-6: Tabelle zur Darstellung der Endpunkte im Dossier.....	71
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-16: Operationalisierung von OS.....	101
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-18: Ergebnisse für das OS mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN.....	103
Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt OS aus SPARTAN.....	105
Tabelle 4-20: Operationalisierung von MFS.....	106
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das MFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-22: Ergebnisse für das MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN.....	109

Tabelle 4-23: Ergebnisse für das MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN.....	109
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt MFS aus SPARTAN.....	113
Tabelle 4-25: Operationalisierung von TTM .....	114
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die TTM in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-27: Ergebnisse für die TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN .....	116
Tabelle 4-28: Ergebnisse für die TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN.....	116
Tabelle 4-29: Operationalisierung von radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS) .....	119
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das rPFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-31: Ergebnisse für das rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN .....	122
Tabelle 4-32: Ergebnisse für das rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN.....	122
Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zur symptomatischen Progression.....	125
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur symptomatischen Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur symptomatischen Progression mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN.....	127
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die einzelnen Ereignisse der Zeit bis zur symptomatischen Progression des zu bewertenden Arzneimittels aus SPARTAN .....	128
Tabelle 4-37: Operationalisierung Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie .....	133
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittelaus aus SPARTAN.....	135
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D (VAS) .....	137
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand gemäß dem EQ-5D- des zu bewertenden Arzneimittels.....	138
Tabelle 4-42: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-E5 (VAS) nach Erhebungszeitpunkt..	140
Tabelle 4-43: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN (Responderanalyse) .....	142
Tabelle 4-44: Operationalisierung der PSA-Ansprechrates.....	146
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die PSA-Ansprechrates mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147



Tabelle 4-46: Ergebnisse für die PSA-Ansprechrates mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN .....	148
Tabelle 4-47: Operationalisierung der Zeit bis zur PSA-Progression.....	150
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur PSA-Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur PSA-Progression mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN .....	152
Tabelle 4-50: Operationalisierung des PFS2.....	154
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das PFS2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Tabelle 4-52: Ergebnisse für das PFS2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN.....	156
Tabelle 4-53: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß Fact-P.....	159
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P.....	160
Tabelle 4-55: Ergebnisse zum Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt.....	161
Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P aus SPARTAN (Responderanalyse).....	163
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Verträglichkeit .....	177
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Hauptkategorien zur Verträglichkeit aus SPARTAN .....	182
Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Jegliche UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ aus SPARTAN.....	186
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende UE auf SOC und PT-Ebene mit Häufigkeit $\geq 1\%$ aus SPARTAN .....	197
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) auf SOC und PT-Ebene mit Häufigkeit $\geq 1\%$ aus SPARTAN .....	204
Tabelle 4-63: Ergebnisse zu den UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen mit einer Häufigkeit $\geq 1\%$ aus SPARTAN .....	212
Tabelle 4-64: Ergebnisse zu den UE, die zum Tod führen aus SPARTAN.....	215
Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Hautausschlag, UE von speziellem Interesse aus SPARTAN..	220
Tabelle 4-66: Ergebnisse zu Stürzen, UE von speziellem Interesse aus SPARTAN.....	222
Tabelle 4-68: Ergebnisse zu Krampfanfälle, UE von speziellem Interesse aus SPARTAN..	226
Tabelle 4-69: Ergebnisse zu Hypothyreose, UE von speziellem Interesse aus SPARTAN ..	227
Tabelle 4-70: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien; Hautausschlag.	228
Tabelle 4-71: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien: Stürze.....	229

Tabelle 4-72: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien: Frakturen.....	230
Tabelle 4-73: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien: Krampfanfälle.	231
Tabelle 4-74: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptanalysen: Hypothyreose.....	232
Tabelle 4-75: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Mortalität und die Endpunkte OS und MFS aus SPARTAN.....	235
Tabelle 4-76: Subgruppenauswertung für MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	236
Tabelle 4-77: Subgruppenauswertung für MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	237
Tabelle 4-78: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunkte TTM (gemäß US und Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung), rPFS (gemäß US und Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung), Zeit bis zur symptomatischen Progression und Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN .....	239
Tabelle 4-79: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunkte EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 7 Punkte und MID 10 Punkte), Zeit bis zur PSA-Progression und PFS2 aus SPARTAN.....	240
Tabelle 4-80: Subgruppenauswertung für TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	242
Tabelle 4-81: Subgruppenauswertung für TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	243
Tabelle 4-82: Subgruppenauswertung für rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	244
Tabelle 4-83: Subgruppenauswertung für rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-84: Subgruppenauswertung für Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	246
Tabelle 4-85: Subgruppenauswertung für das PFS2 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	248
Tabelle 4-86: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt FACT-P und dessen Subskalen PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 3 Punkte) aus SPARTAN.....	250
Tabelle 4-87: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt FACT-P und dessen Subskalen PRS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 2 Punkte und MID 3 Punkte), TOI (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 5 Punkte, MID 6 Punkte, MID 9 Punkte) und FACT-P Total (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 10 Punkte) aus SPARTAN .....	252
Tabelle 4-88: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt FACT-P und dessen Subskalen FACT-P total (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 10 Punkte) und FACT-G (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 5 Punkte, MID 7 Punkte, MID 9 Punkte) aus SPARTAN .....	254

Tabelle 4-89: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskalen PWB, SFWB, EWB, FWB, PCS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 3 Punkte) aus SPARTAN.....	256
Tabelle 4-90: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskala PRS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 2 Punkte und MID 3 Punkte) aus SPARTAN.....	259
Tabelle 4-91: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskala TOI (Zeit bis zur Verschlechterung: MID 5 Punkte und MID 6 Punkte) aus SPARTAN .....	262
Tabelle 4-92: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskala FACT-P total (Zeit bis zur Verschlechterung: MID 10 Punkte) aus SPARTAN .....	264
Tabelle 4-93: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskala FACT-G (Zeit bis zur Verschlechterung: MID 7 Punkte und MID 9 Punkte) aus SPARTAN.....	265
Tabelle 4-94: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Verträglichkeits-Endpunkte .....	269
Tabelle 4-95: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jeglichen UE (ANY TEAE) aus SPARTAN.....	270
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	281
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	282
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	282
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>in RCT für indirekte Vergleiche .....	283
Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx>aus RCT für indirekte Vergleiche.....	283
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	285
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	285
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien .....	286
Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– weitere Untersuchungen.....	287
Tabelle 4-105: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf der Studie SPARTAN .....	290
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN.....	292
Tabelle 4-107: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN .....	311

Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN.....	311
Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	313
Tabelle 4-110: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Validierung von MFS als Surrogat für OS .....	317
Tabelle 4-111: Übersicht der durchgeführten Analysen .....	322
Tabelle 4-112: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCTs zur Validierung von MFS als Surrogat für OS .....	324
Tabelle 4-113: Studienpool – RCTs zur Validierung von MFS als Surrogat für OS.....	327
Tabelle 4-114: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs zur Validierung von MFS als Surrogat für OS .....	330
Tabelle 4-115: Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten OS und MFS.....	342
Tabelle 4-116: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs zur Validierung von MFS als Surrogat für OS .....	345
Tabelle 4-117: Regressionsgerade aus der Metaregression mit zufälligen Effekten über den gesamten Studienpool.....	349
Tabelle 4-118: Charakteristika auf Studienebene für die Untersuchung der Heterogenität... 350	
Tabelle 4-119: Einfluss von CRPC Studienpopulation für die Vorhersage des Effektes auf OS.....	352
Tabelle 4-120: Einfluss von Langzeit-ADT für die Vorhersage des Effektes auf OS .....	352
Tabelle 4-121: Einfluss von Strahlentherapie für die Vorhersage des Effektes auf OS .....	353
Tabelle 4-122: Einfluss von Strahlentherapie und CRPC für die Vorhersage des Effektes auf OS.....	354
Tabelle 4-123: Einfluss von Chemotherapie für die Vorhersage des Effektes auf OS .....	354
Tabelle 4-124: Einfluss von Publikationsjahr für die Vorhersage des Effektes auf OS .....	355
Tabelle 4-125: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in EMBASE .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Tabelle 4-126: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in MEDLINE .....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Tabelle 4-127: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library.....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Tabelle 4-128: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov.....	379
Tabelle 4-129: Dokumentation der Recherche in EU-CTR .....	379
Tabelle 4-130: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP .....	380
Tabelle 4-131: Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund.....	380
Tabelle 4-132: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov.....	381
Tabelle 4-133: Dokumentation der Recherche in EU-CTR .....	381
Tabelle 4-134: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP.....	381

Tabelle 4-135: Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund.....	382
Tabelle 4-136: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>	578
Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EORTC 22863 (Bolla et al., 2010) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	596
Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPARTAN (Smith et al., 2018) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	602
Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROSPER (Hussain et al., 2018) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	603
Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STAMPEDE (Sydes et al., 2018) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	609
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MRC RT01 (Dearnaley et al., 2014) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	616
Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DART01 / 05 GICOR (Zapatero et al., 2015) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	621
Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 9902 (Rosenthal et al., 2015) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	627
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EORTC 22961 (Bolla et al., 2009) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	634
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 9202 (Lawton et al., 2017 und Horwitz et al. 2008) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)..	640
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 9408 (Jones et al., 2011) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	645
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TROG 9601 (Denham et al., 2011 und Denham et al., 2005) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	652
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ICORG 97-01 (Armstrong et al., 2011) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	659
Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 9202 (Warde et al., 2011) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	665
Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 94-13 (Lawton et al., 2007) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	670
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Mottet et al., 2012 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	676
Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EORTC 22991 (Bolla et al., 2016) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	681
Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Chin et al., 2012 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	687
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Denham et al., 2018 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten).....	691
Tabelle 155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPARTAN (ARN-509-003).....	700

Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EORTC 22863 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	721
Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie SPARTAN (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	726
Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie PROSPER (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	727
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie STAMPEDE (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	732
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie MRC RT01 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	737
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie DART01/05 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	742
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RTOG 9902 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	747
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EORTC 22863 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	752
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RTOG 9202 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	757
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RTOG 9408 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	762
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie TROG9601 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	767
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ICORG 97-01 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	772
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie PR.3/UK PR07 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	777
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RTOG 94-13 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	782
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Mottet et al., 2012 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	787
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EORTC 22991 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	792
Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Chin et al 2012 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	797
Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Denham et al., 2018 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten) .....	802
Tabelle 4-174: Hauptkategorien Verträglichkeit ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE .....	823
Tabelle 4-175: Jegliche UE ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT $\geq$ 5%) .....	825

Tabelle 4-176: Schwerwiegende UE ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT $\geq 1\%$ ).....	835
Tabelle 4-177: Schwere UE (CTCAE $\geq$ Grad 3) ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT $\geq 1\%$ ).....	840
Tabelle 4-178: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führten, ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT $\geq 1\%$ ) .....	848
Tabelle 4-179: UE, die zum Tod führen, ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT) .....	849

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des OS aus SPARTAN .....	104
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des MFS (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN.....	110
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN.....	111
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der TTM (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN.....	117
Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve der TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN.....	118
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des rPFS (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN.....	123
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN.....	124
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN.....	129
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Einzelereignisses SRE des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN .....	131
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Einzelereignisses Schmerzprogression des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN .....	131
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des Einzelereignisses klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN .....	132
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN.....	136
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN .....	145
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN .....	145
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN .....	145
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN .....	145
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur PSA-Ansprechrade aus SPARTAN ....	149
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve der PSA-Progression aus SPARTAN.....	153
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des PFS2 aus SPARTAN .....	157



Abbildung 21: FACT-P (PWB; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung .....	170
Abbildung 22: FACT-P (PWB; MID3) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	170
Abbildung 23: FACT-P (SFWB; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung .....	170
Abbildung 24: FACT-P (SFWB; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	170
Abbildung 25: FACT-P (EWB; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung .....	171
Abbildung 26: FACT-P (EWB; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	171
Abbildung 27: FACT-P (FWB; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung .....	171
Abbildung 28: FACT-P (FWB; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	171
Abbildung 29: FACT-P (PCS; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung .....	172
Abbildung 30: FACT-P (PCS; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	172
Abbildung 31: FACT-P (PRS; MID 2) – Zeit bis zur Verbesserung .....	172
Abbildung 32: FACT-P (PRS; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung .....	172
Abbildung 33: FACT-P (PRS; MID 2) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	173
Abbildung 34: FACT-P (PRS; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	173
Abbildung 35: FACT-P (TOI; MID 5) – Zeit bis zur Verbesserung .....	173
Abbildung 36: FACT-P (TOI; MID 6) – Zeit bis zur Verbesserung .....	173
Abbildung 37: FACT-P (TOI; MID 9) – Zeit bis zur Verbesserung .....	174
Abbildung 38: FACT-P (TOI; MID 5) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	174
Abbildung 39: FACT-P (TOI; MID 6) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	174
Abbildung 40: FACT-P (TOI; MID 9) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	174
Abbildung 41: FACT-P (total; MID 10) – Zeit bis zur Verbesserung .....	175
Abbildung 42: FACT-P (total; MID 10) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	175
Abbildung 43: FACT-P (FACT-G; MID 5) – Zeit bis zur Verbesserung .....	175
Abbildung 44: FACT-P (FACT-G; MID 7) – Zeit bis zur Verbesserung .....	175
Abbildung 45: FACT-P (FACT-G; MID 9) – Zeit bis zur Verbesserung .....	176
Abbildung 46: FACT-P (FACT-G; MID 5) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	176
Abbildung 47: FACT-P (FACT-G; MID 7) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	176
Abbildung 48: FACT-P (FACT-G; MID 9) – Zeit bis zur Verschlechterung .....	176
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve der jeglichen UE aus SPARTAN .....	184
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE aus SPARTAN .....	195
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) in SPARTAN ...	202
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN .....	210
Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve der UE, die zum Tod führen aus SPARTAN .....	214
Abbildung 4-54: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur Validierung von Surrogatendpunkten .....	323

Abbildung 55: Ableitung des STE aus der Metaregression mit zufälligen Effekten über den gesamten Studienpool.....	349
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Hautausschlag.....	853
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Hautausschlag .....	853
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (von speziellem Interesse) Hautausschlag .....	854
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Hautausschlag .....	854
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Stürze .....	855
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Stürze .....	855
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (von speziellem Interesse) Stürze .....	856
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Stürze .....	856
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Frakturen .....	857
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Frakturen .....	857
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (von speziellem Interesse) Frakturen.....	858
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Frakturen.....	858
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Krampfanfälle.....	859
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Krampfanfälle .....	859
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (von speziellem Interesse) Krampfanfälle .....	860
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Krampfanfälle .....	860
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Hypothyreose .....	861
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Hypothyreose .....	861
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ ) (von speziellem Interesse) Hypothyreose.....	862
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Hypothyreose.....	862

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADT	Androgendeprivationstherapie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BICR	Blinded Independent Central Review
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Technology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Registry
FACT	Functional assessment of cancer therapy
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HRM0CRPC	Hochrisiko nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
ITT	Intention To Treat
IVRS	Interactive Voice Response System
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFS	Metastasenfreies Überleben (engl. Metastasis Free Survival)

MID	Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference)
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall Survival)
PCWG2	Prostate Cancer Working Group 2
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSADT	Prostata-spezifisches Antigen Verdopplungszeit
PT	Präferierter Term (engl. Preferred Term)
PRO	Patient Reported Outcomes
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
rPFS	Radiographisches Progressionsfreies Überleben
SAE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Events)
SAP	Statistischer Analyseplan
SEER	United States Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (engl. System Organ Class)
SRE	Skelettbezogene Ereignisse (engl. Skeletal Related Events)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTM	Zeit bis zur Metastasierung (engl. Time to Metastasis)
UE	Unerwünschte Ereignisse
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.*

### **4.1.1 Fragestellung**

Gemäß § 35a Sozialgesetzbuch Fünftes Buch (SGB V) soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Apalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) gegenüber der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte bei erwachsenen Männern mit Hochrisiko nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HRM0CRPC) auf Basis von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) bewertet werden.

Die zVT wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA (1) wie folgt definiert:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT.

### **4.1.2 Datenquellen**

Informationsquellen sind interne Informationssysteme und Datenbanken der Janssen-Cilag GmbH. Zusätzlich wird gemäß Verfahrensordnung (VerfO) eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Eine Suche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP) und PharmNet.Bund Klinische Prüfungen komplettiert die Informationsbeschaffung.

### **4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sollen prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien eingeschlossen werden, die Apalutamid und ADT im zu bewertenden Anwendungsgebiet untersuchen. Die Dosierung der Substanzkombination richtet sich nach der Fachinformation von Apalutamid. In Frage kommende Studien liefern Ergebnisse in den Endpunktkategorien Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine Einschränkung der Studiendauer wird nicht vorgenommen. Die Studien können abgeschlossen oder noch laufend sein, es müssen jedoch Ergebnisse in Form von Vollpublikationen oder Berichten vorliegen, die eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglichen.

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

Die Aussagekraft der vorliegenden Studie SPARTAN wird gemäß den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotentials bewertet. Die Bewertungsgrundlage bilden das Studienprotokoll, der statistische Analyseplan (SAP), der Studienbericht (CSR) sowie der Registereintrag zur Studie SPARTAN.

#### Methodische Qualität (Anhang 4-F)

- Auf Studienebene (Verzerrungspotenzial nach Einschätzung der Randomisierungssequenz, zeitlicher Parallelität der Patientengruppen, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)
- Auf Endpunktebene (Verzerrungspotenzial je Endpunkt nach Einschätzung der Verblindung, Umsetzung des Intention to treat-(ITT)-Prinzips, Berichterstattung und sonstiger Verzerrungsaspekte)

Das Verzerrungspotenzial wird als niedrig eingestuft, wenn eine Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich erscheint und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden sind, bei deren Behebung die Grundaussage der Ergebnisse in relevanter Weise verändert worden wäre.

#### **4.1.5 Informationssynthese und -analyse**

In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien werden anhand eines Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E). Es erfolgt die Beschreibung von Studienziel, Methodik (Design, Charakteristika der Studienteilnehmer, Intervention(en), Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung der Behandlungsfolge, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation Concealment), Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und der Ergebnisdarstellung (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung). Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studien werden berichtet. Die Ergebnisse der in die Bewertung einbezogenen Endpunkte werden den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zugeordnet und zusammenfassend beschrieben.

#### **4.1.6 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Fortsetzung einer alleinigen ADT im zu bewertenden Anwendungsgebiet HRM0CRPC ergibt sich aus den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte, die in der Studie SPARTAN erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene. Diese Bewertung lässt sich den Tabelle 4-1 bis Tabelle 4-5 entnehmen.

Die Analysen der Endpunkte *MFS*, *TTM* und *rPFS* sind sowohl gemäß den Anforderungen der FDA (FDA – US regulatorische Leitlinien der Zensierung) als auch gemäß denen der EMA (EMA – Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) durchgeführt worden. Im Folgenden werden beide Analysen dargestellt.

Tabelle 4-1: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	
<b>Mortalität - Verlängerung des OS</b>		
Zeit bis zum Tod	0,70 [0,47; 1,04], p=0,0757	
<b>Mortalität - Verlängerung des MFS<sup>b</sup></b>		
MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,35], p<0,0001	
MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,24; 0,36], p<0,0001	
<b>Morbidität – Verlängerung der TTM</b>		
TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,27 [0,22; 0,34], p<0,0001	
TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,34], p<0,0001	
<b>Morbidität – Verlängerung des rPFS</b>		
rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,29 [0,24; 0,36], p<0,0001	
rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,25; 0,36], p<0,0001	
<b>Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression</b>		
Zeit bis zur symptomatischen Progression	0,45 [0,32; 0,63], p<0,0001	
<b>Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</b>		
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	0,44 [0,29; 0,66], p<0,0001	
<b>Morbidität – EQ-5D (VAS)</b>		
Zeit bis zur Verbesserung	<b>MID</b>	
	7	1,11 [0,92; 1,34], p=0,2613
	10	1,06 [0,87; 1,30], p =0,5481
Zeit bis zur Verschlechterung	<b>MID</b>	
	7	0,96 [0,81; 1,14], p=0,6177
	10	0,93 [0,78; 1,11], p=0,4281
<b>Morbidität – PSA-Ansprechrage</b>		
PSA-Ansprechrage	RR: 40,09 [20,99; 76,58], p<0,0001 HR: 88,94 [45,85; 172,54], p<0,001	
<b>Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression</b>		
Zeit bis zur PSA-Progression	0,06 [0,05; 0,08], p<0,0001	
<b>Morbidität – Verlängerung des PFS2</b>		
PFS2	0,48 [0,35; 0,65], p<0,0001	



Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	
<b>Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</b>		
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>		
	<b>MID</b>	
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3146
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,08 [0,90; 1,29] p=0,4274
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,03 [0,87; 1,23] p=0,7011
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,04 [0,86; 1,26] p=0,6592
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,07 [0,91; 1,25] p=0,4334
Schmerzspezifische Subskala (PRS) – Zeit bis zur Verbesserung	2	1,31 [1,08; 1,58], p=0,0064
	3	1,34 [1,07; 1,68] p=0,0109
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9031
	6	1,03 [0,87; 1,24] p=0,7087
	9	1,13 [0,91; 1,41] p=0,2592
FACT-P total – Zeit bis zur Verbesserung	10	1,02 [0,84; 1,22] p=0,8748
FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,95 [0,81; 1,12] p=0,5675
	7	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9955
	9	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5610
<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>		
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7782
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,88 [0,75; 1,04] p=0,1470
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,08 [0,90; 1,29] p=0,3957
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,17 [1,00; 1,37] p=0,0533
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,98 [0,84; 1,14] p=0,7681

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	
Schmerzspezifische Subskala (PRS) – Zeit bis zur Verschlechterung	2	0,92 [0,79; 1,08] p=0,3042
	3	0,93 [0,78; 1,10] p=0,3781
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,08 [0,93; 1,24] p=0,3246
	6	1,05 [0,90; 1,22] p=0,5520
	9	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1763
FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung	10	1,06 [0,90; 1,25] p=0,4653
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,00 [0,87; 1,16] p=0,9612
	7	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9629
	9	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4519
<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (<math>\leq 6</math> Monate vs. <math>&gt;6</math> Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>b: MFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Kapitel 4.5)</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)</p>		

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>
Zeit bis zu Jegliche UE	1,13 [0,99; 1,28] p=0,0603
Schwerwiegende UE	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0640
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	1,13 [0,92; 1,37] p=0,2456
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	1,33 [0,87; 2,04] p=0,1932
UE, die zum Tod führen	3,53 [0,45; 27,87] p=0,2323
<p>a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (<math>\leq 6</math> Monate vs. <math>&gt;6</math> Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)</p>	

#### 4.1.6.1 Mortalität

Der lebensverlängernde Effekt von Apalutamid und ADT wird in der Endpunktkategorie Mortalität über den Endpunkt OS und über den validierten Surrogatendpunkt MFS dargestellt.

#### 4.1.6.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt *OS* zeigt sich in der Studie SPARTAN **kein statistisch signifikanter Unterschied** zwischen dem Interventionsarm Apalutamid und ADT (HR 0,70 [0,47; 1,04],  $p=0,0757$ ) und dem Kontrollarm Placebo und ADT. Es zeigt sich ein Trend für ein verlängertes Überleben, mit einem um 30% gesenkten Mortalitätsrisiko. Das mediane Überleben beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,0 Monate, wohingegen es in der Gruppe Apalutamid und ADT noch nicht erreicht wird.

Die im Studienzeitraum noch nicht erreichte statistische Signifikanz für das *Gesamtüberleben* ist vor dem Hintergrund der benötigten langen Beobachtungszeiträume in nicht-metastasierten Erkrankungsstadien des Prostatakarzinoms zu interpretieren. Daraus resultiert die Notwendigkeit, einen geeigneten intermediären Endpunkt für das *Gesamtüberleben* zu identifizieren, um den Nachweis eines Mortalitätsvorteils zu ermöglichen und damit Patienten frühzeitig eine wirksame Therapieoption mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Verfügung zu stellen. Vor dem Hintergrund des aktuellen Stands der medizinischen Erkenntnisse eignet sich der Endpunkt *MFS* besonders, um als Surrogatendpunkt für das *OS* im M0 Erkrankungsstadium herangezogen zu werden (3). Zum Nachweis der Eignung des Endpunkts *MFS* als Surrogat für das *Gesamtüberleben* wurde in diesem Dossier eine Validierung durchgeführt, um aus den Ergebnissen für den Endpunkt *MFS* einen Zusatznutzen zugunsten von Apalutamid und ADT in der Kategorie Mortalität abzuleiten.

#### 4.1.6.1.2 Metastasenfreies Überleben (MFS)

Für den primären Endpunkt *MFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,35],  $p<0,0001$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,24; 0,36],  $p<0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase oder den Eintritt des Todes durch die Gabe von Apalutamid um 72% bzw. 70% gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 41,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,2 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monaten (Ex-US regulatorische Leitlinien) vorliegt.

Die Ergebnisse in Abschnitt 4.5.4 zeigen, dass *MFS* als validiertes Surrogat für das *Gesamtüberleben* angesehen werden kann. Xie et al. zeigen dies im lokalisierten Prostatakarzinom und die hier durchgeführten Analysen lassen mit ausreichender Sicherheit den Schluss zu, dass die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* für das *Gesamtüberleben* insgesamt für das nicht-metastasierte Prostatakarzinom vorhanden ist, d. h. insbesondere auch im HRMOCRPC.

Für die Betrachtung der Aussagesicherheit der vorliegenden Surrogatvalidierung gemäß IQWiG Rapid Report (4) kann festgehalten werden, dass das verwendete Verfahren in der Fachliteratur beschrieben ist und ein konservatives Verfahren darstellt. Es werden Analysen zur Robustheit und Generalisierbarkeit durchgeführt. Zur Identifikation von geeigneten Studien

erfolgte eine systematische Literaturrecherche und es wurden nur RCT in die Validierungsstudie eingeschlossen. Außerdem werden eindeutige Endpunktdefinitionen verwendet und mit den Operationalisierungen in den identifizierten Studien abgeglichen. Die vorliegende Validierungsstudie erfolgt nicht wirkstoff-spezifisch und enthält deshalb verschiedene Interventionen. Die durchgeführten Heterogenitätsuntersuchungen ergeben keinen Hinweis, dass die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* dadurch beeinflusst wird. Die Beurteilung des Einflusses einer CRPC Studienpopulation auf die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* ist hierbei erschwert, da momentan nur zwei Studien mit CRPC Studienpopulationen für die Validierungsstudie vorliegen. Damit ergibt sich in der Gesamtbewertung formal eine moderate Aussagesicherheit der vorliegenden Validierungsstudie. Bei Vorliegen einer mittleren Korrelation auf Studienebene kann damit anhand des berechneten STE maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Aus den in Abschnitt 4.5.4 dargestellten Analysen ergibt sich ein STE von 0,97. Das bedeutet, dass bei einem HR für das *MFS*  $< 0,97$  ein signifikanter Effekt auch im *OS* vorhergesagt wird. Mit der oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für das *MFS* HR in SPARTAN von 0,35 (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) bzw. 0,36 (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) kann daher mit ausreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es im Vergleich zu Placebo und ADT unter einer Behandlung mit Apalutamid und ADT zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos bei HRM0CRPC Patienten kommt.

### Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Mortalität

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich unter Berücksichtigung der Reduktion des Sterberisikos um 30% im Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT und unter Berücksichtigung der Ergebnisse für *MFS* als validiertem Surrogatendpunkt für das *Gesamtüberleben* eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und dadurch eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens, wodurch von einem **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen ist.

#### 4.1.6.2 Morbidität

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur Metastasierung (TTM)*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* und dem *Gesundheitszustand nach der EQ-5D (VAS)* abgeleitet.

Der aus den genannten patientenrelevanten Endpunkten abgeleitete medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT wird weiterführend mit Ergebnissen durch die im Indikationsgebiet klinisch relevanten Endpunkte *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)*, *PSA-Ansprechrates*, *Zeit bis zur PSA-Progression* und *PFS2* untermauert, die zu diesem Zweck als unterstützende Evidenz herangezogen werden.

## Patientenrelevante Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

### 4.1.6.2.1 Zeit bis zur Metastasierung (TTM)

Wie auch in Modul 3 dieses Dossiers dargelegt, stellt das Auftreten von Fernmetastasen die zweite bedeutende Zäsur – nach dem Erhalt der Diagnose eines unheilbaren Prostatakarzinoms – im Krankheitsverlauf des Patienten dar und markiert den Zeitpunkt der Eskalation der Erkrankung. Für den Endpunkt *TTM* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,27 [0,22; 0,34],  $p < 0,0001$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,34],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase wird durch die Intervention mit Apalutamid und ADT um 73% bzw. 72% gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,59 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monate (Ex-US regulatorische Leitlinien) zu beobachten ist.

Damit ist die mediane Zeit bis zur Metastasierung und dementsprechend die Zeit bis zur Erkrankungseskalation um rund 2 Jahre verlängert. Aufgrund dieser ausgeprägten, durch die Verlängerung der Zeit bis zur Fernmetastasierung unerreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Aufrechterhaltung eines stabilen, eskalationsfreien Erkrankungsstadiums ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

### 4.1.6.2.2 Zeit bis zur symptomatischen Progression

Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* erfasst im Erkrankungsverlauf absehbar auftretende, für die Patienten mit hohem Leidensdruck assoziierte Symptome sowie symptomatische Komplikationen. Aus diesem Grund ermöglichen die Ergebnisse zu diesem Endpunkt eine umfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT hinsichtlich der Aufrechterhaltung einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten, da symptom- und komplikationsfreien Lebensweise.

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,45 [0,32; 0,63],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko einer symptomatischen Progression im Behandlungsbereich mit Apalutamid um 55% gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsbereichen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantils zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 29,7 Monaten. Im Interventionsbereich Apalutamid und ADT wird auch das 25%-Quantil nicht erreicht.

Es ergibt sich somit für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* im Interventionsarm der Studie SPARTAN eine Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen. Daher ist von einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten Verbesserung des therapierelevanten Nutzens zu sprechen, was für die Patienten konkret die Aufrechterhaltung eines stabilen und von der Erkrankung weitgehend beeinträchtigungsfrei gestaltbaren Lebens bedeutet.

Aufgrund der durch den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* nachgewiesenen Verzögerung schwerwiegender Symptome sowie symptomatischer Komplikationen durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

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

Für Patienten, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, ist die Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie insbesondere mit einer Myelosuppression sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden. Für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,44 [0,29; 0,66],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm mit Apalutamid um 56% gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

Aufgrund der nachweisbaren Verzögerung von belastenden Konsequenzen sowie relevanten, potentiell auftretenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie, die bei Auftreten unbestritten den Gesundheitszustand der Patienten schwer beeinträchtigen können, ergibt sich durch die Verlängerung der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

#### 4.1.6.2.4 EQ-5D VAS

Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* zeigen sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von sieben und zehn Punkten, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Klinisch relevante Ergebnisse als unterstützende Evidenz in der Kategorie Morbidität**4.1.6.2.5 Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)**

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,29 [0,24; 0,36],  $p < 0,0001$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,25; 0,36],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastasierung oder einer lokoregionären Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid um 71% bzw. 70% gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 14,72 bzw. 14,65 Monaten vorliegt.

Damit ist die mediane Zeit bis zum *rPFS* um über 2 Jahre verlängert. Diese ausgeprägte Verzögerung einer lokoregionären Erkrankungsprogression oder Fernmetastasierung untermauert damit den substantiellen Therapieerfolg, der durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT hinsichtlich einer Aufrechterhaltung eines stabilen, eskalationsfreien Erkrankungsstadiums und der damit einhergehenden Verhinderung von Prostatakarzinombedingter Morbidität erreicht wird und zuvor bereits im Kontext der patientenrelevanten Endpunkte *MFS* und *TTM* dargelegt wurde.

**4.1.6.2.6 PSA-Ansprechrates**

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (RR 40,09 [20,99; 76,58],  $p < 0,0001$  bzw. HR 88,94 [45,85; 172,54],  $p < 0,0001$ ). Dies bedeutet, dass im Interventionsarm die Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Ansprechen 40-fach höher ist bzw. die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens um 88-fach schneller erfolgt als unter der Gabe von Placebo und ADT, wodurch von einer hohen initialen Antitumoraktivität von Apalutamid ausgegangen werden kann.

#### 4.1.6.2.7 Zeit bis zur PSA-Progression

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,06 [0,05; 0,08],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der PSA-Progression durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT um 94% gegenüber der alleinigen Behandlung mit Placebo und ADT verringert wird. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression ist im Behandlungsarm mit Apalutamid zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht, während sie im Placebo Behandlungsarm bei ca. 3,7 Monaten liegt.

Die *Zeit bis zur PSA-Progression* demonstriert eine bedeutende Antitumoraktivität in der großen Mehrheit der mit Apalutamid und ADT behandelten Patienten und damit eine langanhaltende Freiheit von einem biochemischen Fortschreiten der Erkrankung.

#### 4.1.6.2.8 Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)

Der explorative Endpunkt *PFS2* ermöglicht die Ableitung erster wichtiger Rückschlüsse bezüglich eines potentiellen Einflusses der frühen Behandlung mit Apalutamid und ADT bei HRM0CRPC Patienten auf die Wirksamkeit der im Studiensetting applizierten Folgetherapien und damit hinsichtlich des Einflusses einer frühen Behandlung auf den Erfolg der gesamten Therapiestrategie. Für den Endpunkt *PFS2* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,48 [0,35; 0,65],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das bedeutet, dass das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder das Risiko zu versterben (aus jeglichem Grund nach Beginn der ersten Folgetherapie) um 52% gesenkt wird, im Vergleich zu Placebo und ADT. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum *PFS2* beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,03 Monate, wohingegen diese in der Gruppe Apalutamid und ADT nicht erreicht worden ist.

Dieses Ergebnis gibt klinisch relevante Hinweise darauf, dass die Therapiestrategie einer frühen Behandlung mit Apalutamid und ADT im HRM0CRPC Erkrankungsstadium auch unter Berücksichtigung nachfolgender systemischer Therapien gegenüber dem derzeitigen Behandlungsstandard, dem abwartenden Vorgehen mit einem Start der aktiven Therapie nach Progress zum M1CRPC Stadium, überlegen ist.

Ergänzend können diese Hinweise durch weitere explorative Analysen von Biomarkerdaten untermauert werden, welche die Häufigkeit von Androgenrezeptor (AR)-Anomalien vor und nach der Gabe von Apalutamid und ADT untersuchen (5). In der Literatur werden AR-Anomalien mit potentiellen Therapieresistenzen gegenüber Androgensignal-Inhibitoren bei M1CRPC Patienten in Verbindung gebracht (6-10). Auf Grundlage der vorliegenden explorativen Biomarkerdaten kann festgehalten werden, dass die frühe Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur alleinigen konventionellen ADT mit keinem erhöhten Risiko für das Auftreten von Anomalien des AR als Resistenzmechanismen assoziiert ist. Ergänzend und konsistent zu den *PFS2* Ergebnissen ist somit nicht von einem ungünstigen Einfluss von Apalutamid und ADT auf Folgetherapien auszugehen (5).



## Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine deutliche Risikoreduktion um 55% zugunsten des Behandlungsarmes mit Apalutamid und ADT. Aufgrund der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Der Endpunkt *TTM* zeigt eine deutliche Risikoreduktion um 73% (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) bzw. 72% (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) zugunsten des Behandlungsarmes mit Apalutamid und ADT. Aufgrund der Verzögerung von durch die Metastasierung absehbaren erkrankungsbedingten Komplikationen und Beschwerden durch die Verlängerung der *TTM* ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**. Des Weiteren wird auch in dem Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* eine Risikoreduktion um 56% unter einer Therapie mit Apalutamid und ADT erreicht. Aufgrund der Verzögerung potentiell schwerwiegender Nebenwirkungen durch die Chemotherapie ergibt sich durch die Verlängerung der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. In der *EQ-5D VAS* zeigt sich, dass der Gesundheitszustand erhalten bleibt und sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt, folglich **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt ist. Die in diesem Dossier als unterstützende Evidenz herangezogenen Endpunkte *rPFS*, *PFS2*, *PSA-Ansprechrates* und der *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigen im Kontext der patientenrelevanten Morbiditätsvorteile konsistente Ergebnisse, wodurch in der Gesamtschau die Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Apalutamid und ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untermauert werden können.

Insgesamt ergibt sich damit in der Nutzenkategorie **Morbidität** aufgrund der Verzögerung von schwerwiegenden Symptomen durch die Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, der *TTM* und der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

### 4.1.6.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P

Der Erhalt einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für Patienten in frühen Phasen einer Prostatakarzinomerkrankung, in denen das erstmalige Auftreten von erkrankungsbedingten Komplikationen und Schmerzen noch bevorsteht, von besonderer Bedeutung.

In der Studie SPARTAN kann im Kontext der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß *FACT-P* eine Vergleichbarkeit beider Behandlungsarme mit einer tendenziellen Überlegenheit des Interventionsarms demonstriert werden. Diese tendenzielle Überlegenheit der Gruppe Apalutamid und ADT zeigt sich statistisch signifikant bei der Zeit zur Verbesserung der Schmerzen, gemessen mit der schmerzspezifischen Subskala (PRS) des *FACT-P* sowohl bei einer MID von 2 Punkten, als auch bei einer MID von 3 Punkten (HR 1,31 [1,08; 1,58],  $p=0,0064$  bzw. 1,34 [1,07; 1,68],  $p=0,0109$ ). Somit ist eine um 31% bzw. 34% erhöhte Wahrscheinlichkeit festzustellen, eine Verbesserung in der schmerzbedingten Subskala bei der Gruppe Apalutamid und ADT zu beobachten.

In der Gesamtschau bedeuten diese Ergebnisse, dass die derzeitige Standardbehandlung von HRMOCRPC Patienten durch Apalutamid um eine wirksame Therapieoption ergänzt werden kann, die zu einer patientenrelevanten Verbesserung in Mortalitäts- und Morbiditätspunkten führt und gleichzeitig die Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität ermöglicht. Da sich in der Studie SPARTAN in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** in dem *FACT-P*, mit Ausnahme der schmerzspezifischen Subskala (PRS), zwischen den Studienarmen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

#### 4.1.6.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Apalutamid und ADT in den Hauptkategorien dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der *UE von speziellem Interesse* vorgenommen. Abschließend erfolgt ergänzend dazu die Betrachtung weiterer, statistisch signifikanter UE auf SOC Ebene, welche für jede Hauptkategorie der Verträglichkeit dargestellt und diskutiert werden.

##### 4.1.6.4.1 Jegliche UE

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *Jeglichen UE*. In dieser Kategorie werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Daher werden *Jegliche UE* nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

#### 4.1.6.4.2 Schwerwiegende UE

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *Schwerwiegenden UE*.

Trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT als Standardtherapie kommt es für die HRM0CRPC Patientenpopulation zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

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

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *Schweren UE*.

Trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT als Standardtherapie kommt es für die HRM0CRPC Patientenpopulation zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von schweren Nebenwirkungen, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

#### 4.1.6.4.4 UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich, dass es trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT zu keinem gehäuften oder verminderten Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen kommt, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

#### 4.1.6.4.5 UE, die zum Tod führen

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *UE, die zum Tod führen*.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich, dass es trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT zu keinem gehäuften oder verminderten Auftreten von Todesfällen aufgrund von Nebenwirkungen kommt, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

#### 4.1.6.4.6 UE von speziellem Interesse

Die Analyse der *UE von speziellem Interesse* basiert gemäß Studienprotokoll auf SMQs, welche eine definierte Zusammenstellung von MedDRA darstellen. Sofern zu den *UE von speziellem Interesse* keine entsprechenden SMQs in MedDRA vorhanden sind, wurde eine Zusammenstellung von PT im SAP präspezifiziert. Weiterhin werden zu den *UE von speziellem Interesse* korrespondierende SOCs ergänzend dargestellt, sofern in mindestens einer der Hauptkategorien zur Verträglichkeit statistische signifikante Ergebnisse vorliegen. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studienarmen werden die zeitadjustierten Auswertungen herangezogen.

##### 4.1.6.4.6.1 Hautausschlag

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

In der zeitadjustierten Analyse zeigen sich statistisch signifikante **Unterschiede zuungunsten** von Apalutamid und ADT für *Jegliche UE* (HR 4,31 [2,77; 6,70],  $p < 0,0001$ ), *Schwere UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR 19,885 [2,735; 144,56],  $p = 0,0031$ ) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR nicht berechenbar). Bei *Schwerwiegenden UE* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten.

*Ergebnisse der korrespondierenden SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:*

In der korrespondierenden SOC Erkrankungen Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 2,56 [1,95; 3,35],  $p < 0,0001$ ) und *Schweren UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR 23,48 [3,24; 170,03],  $p = 0,0018$ ).

##### Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Hautausschlag

Unabhängig vom Schweregrad stellt Hautausschlag in der Studie SPARTAN die häufigste mit der Behandlung von Apalutamid und ADT assoziierte Nebenwirkung dar, welche in der Regel in den ersten Monaten nach Beginn der Therapie in einem niedrigen Schweregrad auftritt und in der Mehrheit der Fälle innerhalb von etwa zwei Monaten abklingt (11). Sowohl bei leichten als auch schweren Ausprägungen dieses UE werden in der Studie SPARTAN keine lebensbedrohlichen, langfristigen oder bleibenden Risiken für die Gesundheit der Patienten festgestellt. Bei dem UE Hautausschlag ist in der Regel von einer reversiblen Nebenwirkung auszugehen, die keine gesonderten Erwägungen bei Therapiebeginn erfordert.

Durch das beschriebene, gehäufte Auftreten dieses UE konnten während der Studie SPARTAN Maßnahmen für den Umgang mit Hautausschlag definiert werden, um den behandelnden Ärzten beim reaktiven Nebenwirkungsmanagement effektive und zugleich leicht umsetzbare Empfehlungen an die Hand zu geben. Als geeignete Maßnahmen wurden u.a. neben einer lokalen Behandlung des Ausschlags mit topischen Kortikosteroiden eine temporäre Dosisreduktion oder eine kurzfristige Dosisunterbrechung empfohlen (11). In diesem Zusammenhang kann festgehalten werden, dass eine allgemein mögliche, temporäre Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung die langfristige Wirksamkeit der Therapie mit Apalutamid nicht vermindert (12). Die beschriebenen Maßnahmen können, sofern notwendig, zusätzlich für eine gute Beherrschbarkeit des Hautausschlags für die regelhaft vorübergehende Zeit des Auftretens dieser Nebenwirkung sorgen.

#### 4.1.6.4.6.2 Stürze

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Die zeitadjustierte Analyse des UE von *speziellem Interesse* Stürze ergibt in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

#### 4.1.6.4.6.3 Frakturen

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Für Frakturen als UE von *speziellem Interesse* ergibt sich ein **statistisch signifikanter Nachteil** für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie *Schwerwiegende UE* (HR 3,366 [1,015; 11,166], p=0,0473). In den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zeigen sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den beiden Behandlungsarmen

*Ergebnisse der korrespondierenden SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:*

In der korrespondierenden SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, die das Ereignis Sturz mit enthalten, zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,33 [1,01; 1,74] p=0,0391) und *Schwerwiegenden UE* (HR 3,05 (1,20; 7,75] p=0,0193).

#### Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Frakturen

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Erfahrung bei der Therapie des Prostatakarzinoms mit verschiedenen potenten antihormonellen Substanzen in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung gelten Frakturen bei älteren Patientenpopulationen mit Prostatakrebs als ein mögliches, prognostizierbares Risiko der Testosteron-Supprimierung durch eine langjährige konventionelle ADT, welches in Kombination mit einem innovativen, potenten antihormonellen Arzneimittel erhöht sein kann. Bei zutreffender Indikation kann durch eine gemäß Fachinformationen und Richtlinien initiierte Gabe von knochenerhaltenden Substanzen das Risiko zusätzlich aktiv reduziert werden. Unter Berücksichtigung dieser protektiven Maßnahme ist das in der Studie SPARTAN festzustellende Frakturrisiko als beherrschbar einzuordnen. Zur Einordnung der klinischen Relevanz ist zudem zu beachten, dass für die Gruppe Apalutamid und ADT lediglich ein Fraktur-Ereignis berichtet ist, das zum Therapieabbruch geführt hat.

##### **4.1.6.4.6.4 Krampfanfälle**

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Die zeitadjustierte Analyse der Krampfanfälle als *UE von speziellem Interesse* ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

##### **4.1.6.4.6.5 Hypothyreose**

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQ*

Die zeitadjustierte Analyse ergibt für *Jegliche UE* mit einem HR von 3,62 [1,73; 7,55],  $p=0,0006$  einen **statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten** von Apalutamid und ADT. In den weiteren Hauptkategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* **treten keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen auf.

*Ergebnisse der korrespondierenden SOC Endokrine Erkrankungen:*

In der korrespondierenden SOC Endokrine Erkrankungen zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 2,90 [1,38; 6,11]  $p=0,0050$ ).

#### Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Hypothyreose

Alle Hypothyreose Ereignisse haben maximal einen CTCAE-Grad von 2 erreicht. Bei Hypothyreose handelt es sich um ein beherrschbares UE, weswegen das zuvor dargestellte Ergebnis als ein das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid nicht relevant beeinflussender Faktor gewertet wird.

#### 4.1.6.4.7 Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC

Ergänzend zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit werden in diesem Abschnitt weitere statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des HR zwischen den Studienarmen auf SOC Ebene je Hauptkategorie dargestellt und diskutiert.

##### 4.1.6.4.7.1 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 7,785 [1,04; 58,49],  $p=0,0461$ ) auf. Bei einer Sensitivitätsanalyse, in der UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden, zeigt sich dieses Ergebnis auch bei *Jeglichen UE* (HR 1,204 [1,000; 1,450],  $p=0,0497$ ). In den weiteren Kategorien (*Schwerwiegende UE, Therapieabbruch aufgrund von UE*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

##### Klinische Betrachtung: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei den unter der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort subsumierten *Schweren UE* handelt es sich um sehr selten auftretende ( $<1\%$ ), reversible Nebenwirkungen wie Fieber (insgesamt 5 Ereignisse) oder Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (insgesamt 4 Ereignisse), die regelhaft keine lebensbedrohlichen, langfristigen oder bleibenden Risiken für die Gesundheit der Patienten bedeuten und damit ein reaktives Nebenwirkungsmanagement erlauben, ohne dass gesonderte Erwägungen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils bei Therapiebeginn erforderlich sind. Bei dem UE Ermüdung, das in der Studie SPARTAN überwiegend im Schweregrad  $\leq 2$  berichtet wurde, handelt es sich um eine vielschichtige Herausforderung in der Therapie von Krebserkrankungen im Allgemeinen und des Prostatakarzinoms im Spezifischen, weshalb diese Nebenwirkung eine wichtige Rolle im Therapiemanagement der Patienten einnehmen kann. In der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms existieren auch wirkstoffklassenspezifische Vorerfahrungen mit dieser unerwünschten Begleitsymptomatik. Eine Ermüdungs-Symptomatik geringeren Ausmaßes, wie im vorliegenden Fall, kann durch multimodale Therapieansätze ambulant behandelt werden. Die in der Studie SPARTAN mit insgesamt 9 Ereignissen berichteten niedrigen Abbruchquoten der Studienmedikation aufgrund von Ermüdung geben Hinweise auf eine insgesamt beherrschbare Ausprägung dieser Nebenwirkung.

##### 4.1.6.4.7.2 SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 0,46 [0,22; 0,96],  $p=0,0371$ ) auf. Dieser Vorteil entfällt, wenn in einer Sensitivitätsanalyse solche UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse

ausgeschlossen werden. In den weiteren Kategorien (*Jegliche UE, schwerwiegende UE, Therapieabbruch aufgrund von UE*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

#### Klinische Betrachtung: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Das für die Gruppe Apalutamid und ADT beobachtete, signifikant reduzierte Risiko für schwere Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen liefert konsistente Ergebnisse für die Feststellung, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur alleinigen Gabe der konventionellen ADT eine Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen erreicht wird.

#### **4.1.6.4.7.3 SOC Gefäßerkrankungen**

In der SOC Gefäßerkrankungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,29 [1,04; 1,59] p=0,0204) auf. In den weiteren Kategorien (*Schwere AE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegende UE, Therapieabbruch aufgrund von UE*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

#### Klinische Betrachtung: SOC Gefäßerkrankungen

Bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich regelhaft keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, sodass für diese UE auch keine klinische Relevanz abgeleitet werden kann. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnenden Hitzewallungen zeigen sich mit Apalutamid klinisch manifeste Ergebnisse. In diesem Kontext ist festzuhalten, dass es sich bei Hitzewallungen um eine bekannte und häufig bei einer Behandlung mit GnRH-Analoga beschriebene Nebenwirkung handelt, welche durch die Testosteron-Supprimierung klinisch erklärbar ist. Vor diesem Hintergrund ist es denkbar, dass das durch die Gabe eines innovativen, potenten antihormonellen Arzneimittels verfolgte Therapieziel einer umfassenderen Testosteron-Supprimierung mit einer Verstärkung des Effektes assoziiert ist. Hitzewallungen stellen somit eine bei der Therapie des Prostatakarzinoms grundsätzlich bekannte und nicht unmittelbare lebensbedrohliche Nebenwirkung dar, die größtenteils keinen negativen Einfluss auf die Adhärenz der onkologischen Therapie hat, sodass dieses UE insgesamt als beherrschbar einzuordnen ist.

#### **4.1.6.4.7.4 SOC Erkrankungen des Nervensystems**

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,53 [1,21; 1,94], p=0,0005). In den weiteren Kategorien (*Schwere AE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegende UE, Therapieabbruch aufgrund von UE*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.



### Klinische Betrachtung: SOC Erkrankungen des Nervensystems

Bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich regelhaft keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die in der internistischen Versorgung nicht leicht zu kontrollieren sind oder denen ein die Morbidität unmittelbar erhöhender Effekt zugesprochen werden kann. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnenden Geschmacksstörungen zeigen sich mit Apalutamid klinisch manifeste, jedoch selten auftretende Ereignisse. Insgesamt kann bei dieser SOC keine klinische Einordnung abgeleitet werden, aus der sich eine relevante therapeutische Konsequenz für die onkologische Therapie ergibt.

#### **4.1.6.4.7.5 SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,59 [1,244; 2,04], p=0,0002). In den weiteren Kategorien (*Schwere AE (CTCAE Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegende UE, Therapieabbruch aufgrund von UE*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

### Klinische Betrachtung: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Auch bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich, mit Ausnahme der Hypercholesterinämie, regelhaft keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Hypercholesterinämie ist eine in der internistischen Versorgung leicht zu kontrollierende Nebenwirkung, welcher kein die Morbidität unmittelbar erhöhender Effekt zugesprochen werden kann. Insgesamt kann demnach bei dieser SOC keine klinische Einordnung abgeleitet werden, aus der sich eine therapeutische Konsequenz für die onkologische Therapie ergibt.

#### **4.1.6.4.7.6 SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

In der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 0,66 [0,53; 0,81], p<0,0001), *Schwerwiegenden UE* (0,38 [0,24; 0,60], p<0,0001), *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 0,38 [0,24; 0,60], p<0,0001) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR 0,07 [0,008; 0,57], p=0,013). Diese Vorteile in allen Hauptkategorien bleiben auch dann bestehen, wenn in einer Sensitivitätsanalyse solche UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

### Klinische Betrachtung: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Das für die Gruppe Apalutamid und ADT signifikant reduzierte Risiko von Nieren und Harnwege betreffenden UE untermauert den patientenrelevanten Vorteil, der sich im Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt und demonstriert somit ergänzend den Vorteil von Apalutamid und ADT bei der Verzögerung von Prostatakarzinom-assoziiierter Morbidität. Dies unterstützt die Feststellung, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur alleinigen Gabe der konventionellen ADT eine substanzielle Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen erreicht wird.

#### **4.1.6.4.7.7 SOC Untersuchungen**

In der SOC Untersuchungen gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,64 [1,23; 2,17], p=0,0007) auf. In den weiteren Kategorien (*Schwere AE (CTCAE Grad  $\geq$  3), schwerwiegende UE, Therapieabbruch aufgrund von UE*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

### Klinische Betrachtung: SOC Untersuchungen

Für die diese SOC treibenden Ereignisse – bei denen es unter anderem um Laborparameter ohne eine unmittelbare klinische Relevanz handelt – lassen sich regelhaft keine relevanten, klinisch erklärbaren Muster erkennen, die eine medizinische Einordnung ermöglichen. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnende Gewichtsreduktion zeigen sich statistisch signifikante und mit Apalutamid assoziierbare Unterschiede. In diesem Kontext ist anzumerken, dass Patienten mit einem Prostatakarzinom in der Regel nicht kachektisch sind und es sich hierbei um niedrige Schweregrade handelt, sodass dieses UE für die Patienten regelhaft keine Gefahr darstellen sollte.

#### 4.1.6.4.8 Zusammenfassung Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich für *Jegliche UE, Schwerwiegende UE, Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation und UE, die zum Tod führen* zwischen den Behandlungsarmen keine Unterschiede. In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Apalutamid und ADT, unter Abwägung der positiven und negativen Effekte und deren klinischer Einordnung, ein gut verträgliches und auch vor dem Hintergrund statistisch signifikant gehäuft auftretender, klinisch relevanter Nebenwirkungen wie Hautausschlag und Frakturen ein insgesamt beherrschbares und in der Regel reversibles Verträglichkeitsprofil. Auch unter Berücksichtigung der *UE von speziellem Interesse* sowie der Detailanalysen auf SOC Ebene ergibt sich keine von den Hauptkategorien abweichende Einschätzung für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT. Apalutamid und ADT ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als eine verträgliche, hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils mit der alleinigen konventionellen ADT vergleichbare, Behandlungsoption einzustufen. Daher resultiert aus diesen Ergebnissen **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

**4.1.6.5 Gesamtschau**

Die nachfolgende Tabelle 4-3 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT auf Endpunktebene aus der Studie SPARTAN zusammen. Nachstehend folgt eine zusammenfassende Darstellung dieser Einschätzung.

Tabelle 4-3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN

<b>Endpunkt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Endpunktkategorie Mortalität</b>		
Verlängerung des OS	Anhaltspunkt	beträchtlich
Verlängerung des MFS <sup>a</sup>		
<b>Fazit Endpunktkategorie Mortalität</b>	<b>Anhaltspunkt</b>	<b>beträchtlich</b>
<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>		
Verlängerung der TTM	Hinweis	erheblich
Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression	Hinweis	beträchtlich
Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	Hinweis	beträchtlich
EQ-5D (VAS)	Hinweis	kein Zusatznutzen
<b>Fazit Endpunktkategorie Morbidität</b>	<b>Hinweis</b>	<b>beträchtlich</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P		Kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
a: MFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Kapitel 4.5)		

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN

<b>Endpunkt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Zeit bis zu Jegliche UE		ergänzend dargestellt
Schwerwiegende UE		kein Zusatznutzen oder Schaden
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )		kein Zusatznutzen oder Schaden
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen		kein Zusatznutzen oder Schaden
UE, die zum Tod führen		kein Zusatznutzen oder Schaden

Für die Kategorie Mortalität wird der Effekt von Apalutamid und ADT in diesem Dossier durch den Endpunkt *MFS* bestimmt. Die entsprechende Surrogatvalidierung mit den Ergebnissen einer STE Analyse findet sich in diesem Modul im Abschnitt 4.5.4. Aufgrund der signifikanten Risikoreduktion im Surrogatendpunkt *MFS* für mit Apalutamid und ADT behandelten Patienten lässt sich demnach auf eine signifikante Verbesserung im *Gesamtüberleben* schließen. Unter Berücksichtigung der sich daraus zu schlussfolgernden deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer von HRM0CRPC Patienten ergibt sich in der **Nutzenkategorie Mortalität ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

In der Kategorie Morbidität bestehen signifikante, patientenrelevante Vorteile in der Reduktion von krankheitsbedingten Symptomen und Komplikationen sowie in der Verhinderung einer zytotoxischen, intravenösen Chemotherapie. So kann durch die Gabe von Apalutamid und ADT das Risiko für eine symptomatische Progression um 55% sowie für den Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um 56% reduziert werden. Durch die Behandlung mit Apalutamid gewinnen Patienten darüber hinaus im Median zwei zusätzliche metastasenfremde Lebensjahre, wodurch die Gefahr des Verlusts einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise in einem bisher unerreichten Maß reduziert wird. Aufgrund dieser großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich in der **Nutzenkategorie Morbidität ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

Diese durch eine Therapie mit Apalutamid erreichten signifikanten Vorteile im Überleben sowie bei der Reduktion bzw. Verzögerung krankheitsbedingter Morbidität werden bei einer zur konventionellen ADT vergleichbaren Lebensqualität und Verträglichkeit erzielt: Damit kann durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT für HRM0CRPC die gesundheitsbezogene Lebensqualität größtenteils aufrechterhalten werden. Für die schmerzbezogenen Subskala (PRS) zeigt sich zudem ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl bei einer MID von 2 Punkten als auch bei einer MID von 3 Punkten. Insgesamt kann in der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** zwischen den Studienarmen kein Unterschied und **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** abgeleitet werden.

Konsistent zu den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich, dass Apalutamid mit ADT gut verträglich ist und sich in den Hauptkategorien der Verträglichkeit nicht von der alleinigen Gabe einer konventionellen ADT unterscheidet. Trotz der zusätzlichen Gabe von Apalutamid zur ADT entwickeln Patienten nicht statistisch signifikant häufiger UE, die einen signifikanten, ihre Lebensqualität beeinträchtigenden Einfluss haben. Während sich bei einer Detailbetrachtung der UE stellenweise Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, führen diese Ergebnisse unter Berücksichtigung der klinischen Betrachtung zu keiner von den Hauptkategorien abweichenden Einschätzung für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT. In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigt sich demnach **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.**

In der Gesamtschau der Ergebnisse kann im Vergleich von Apalutamid und ADT mit der alleinigen ADT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich mit der Behandlung mit Apalutamid und ADT eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, die Erkrankung kontrollierende Behandlung.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Für den Wirkstoff Apalutamid soll der medizinische Nutzen und Zusatznutzen bei der Behandlung erwachsener Männer mit HRM0CRPC gemäß § 35a SGB V bewertet werden.

Die **Patientenpopulation** umfasst laut Anwendungsgebiet erwachsene Männer mit HRM0CRPC.

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

Die **zVT** wurde im Beratungsgespräch mit dem G-BA (1) wie folgt definiert:

- das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen ADT

Janssen-Cilag folgt der Festlegung des G-BA zur zVT und wählt gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV die konventionelle ADT aus.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden **patientenrelevante Endpunkte** im Anwendungsgebiet des Prostatakarzinoms betrachtet. Diese umfassen die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Die in diesem Nutzendossier zur **Bewertung des Zusatznutzens patientenrelevanten Endpunkte** sind das *Gesamtüberleben*, das *Metastasenfreies Überleben*, die *Zeit bis zur Metastasierung*, die *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*, die *EQ-5D VAS*, der *FACT-P*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*, *Schwere unerwünschte Ereignisse Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$* , *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* und *UE, die zum Tod führen*.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid im Sinne des § 35a SGB V wird anhand von **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.*

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

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für nutzenbewertungsrelevante Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
1	Patientenpopulation	Erwachsene Männer mit HRM0CRPC.	Population nicht wie definiert	Es handelt sich dabei um die Patientenpopulation laut Fachinformation von Apalutamid.



<b>Kriterium</b>		<b>Einschlusskriterium</b>	<b>Ausschlusskriterium</b>	<b>Begründung</b>
2	Intervention	Apalutamid in Kombination mit ADT (Dosierungsschema laut Fachinformation von Apalutamid)	Intervention nicht wie definiert (andere Dosierung, anderer Kombinationspartner)	Dosierung, Dosierungsschema und Kombinationspartner laut Fachinformation von Apalutamid.
3	Komparator	Konventionelle ADT	Komparator entspricht nicht der zVT	Es handelt sich um die zVT gemäß G-BA 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 G-BA VerfO bilden patientenrelevante Endpunkte u.a. eine Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität ab.
5	Studientyp	RCT	Studie ist keine RCT	Entsprechend § 5 Abs. 3 G-BA 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 G-BA VerfO).
8	Sprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Studie.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.20, 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 16.01.2019). Auf der Suchoberfläche Ovid wurde jeweils einzeln mit einer adaptierten Such-Strategie in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) recherchiert. Da Apalutamid zulassungskonform nur in der in Abschnitt 4.2.1 angegebenen Indikation eingesetzt wird, wurde in der Suchstrategie auf eine indikationsbezogene Einschränkung verzichtet. Die Suche nach RCT erfolgte in Embase mit dem Wong-Filter, in MEDLINE wurden die Zitate, die mit dem Wong-Filter identifiziert werden, mit denen vom Cochrane-Filter gefundenen kombiniert. Die Suche wird nicht auf Sprache, Publikationszeitraum oder Publikationstyp eingeschränkt (13, 14).

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

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

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

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) 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 Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Zusätzlich zur bibliographischen Literaturrecherche wurden am 16.01.2019 Recherchen nach Studien für Apalutamid indikationsunabhängig in den Studienregistern ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), auf dem WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO ICTRP Search Portal: <http://apps.who.int/trialsearch>), dem EU Clinical Trials Register (<http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search>) und im Register der Klinischen Prüfungen des PharmNet.Bund ([www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)) durchgeführt. In ClinicalTrials.gov und WHO ICTRP wurden nur Einträge für Studien der Phasen 2, 3 und 4 gesucht, ansonsten wurden in den vier Datenbanken keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die detaillierte Suchstrategie ist für jedes Studienregister getrennt in Anhang 4-B dargestellt.

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

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

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

#### Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

#### Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

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

#### Kategorisierung der Ergebnissicherheit

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

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart). Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>1</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>2</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 Apalutamid wird eine RCT zu Grunde gelegt. Somit erfolgt 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 eingeschlossenen Studie, die Intervention und die Charakteristika der Studienpopulation werden in Tabelle 4-11, Tabelle 4-12 und Tabelle 4-13 dargestellt.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

<sup>1</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>2</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie SPARTAN werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt.

- Demographische Charakteristika
  - Alter und Altersgruppe
  - Ethnie
  - Region
  - Gewicht
  - Körpergröße
- Klinische und krankheitsspezifische Charakteristika
  - ECOG Performance Status
  - PSA-Verdopplungszeit (PSADT) (in Monaten)
  - Zeit seit primärer Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)
  - Gleason-Score bei Diagnosestellung
  - Tumorstadium (T-Klassifikation) bei Diagnosestellung
  - Regionaler Lymphknotenbefall (N-Klassifikation) bei Diagnosestellung
  - Status der Metastasierung (M-Klassifikation) bei Diagnoseerstellung
  - Anzahl an vorangegangenen ADT
  - Gabe von knochenerhaltenden Substanzen (ja/ nein)
  - Vorgeschichte einer Prostatakarzinom-bezogenen chirurgischen Intervention (ja/ nein)



- Art der chirurgischen Intervention (Prostatektomie, Orchiektomie, transurethrale Resektion der Prostata , andere)
- Vorgeschichte einer Strahlentherapie im Rahmen der kurativen Behandlung des Prostatakarzinoms (ja/ nein)
- Art der Strahlentherapie
- Vorgeschichte einer adjuvanten/ neoadjuvanten Chemotherapie (ja/ nein)
- **Baseline Laborwerte**
  - Baseline PSA [ng/mL]
  - Hämoglobin [g/L]
  - Laktatdehydrogenase [(%)]
  - Alkaline Phosphatase [U/L]
  - Testosteron [nmol/L]

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

##### **4.2.5.2.2.1 Endpunkte**

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

- ***Mortalität***
  - *Gesamtüberleben*
  - *Metastasenfreies Überleben (validiertes Surrogat)*
- ***Morbidität***
  - *Zeit bis zur Metastasierung*
  - *Radiographisches Progressionsfreies Überleben*
  - *Zeit bis zur symptomatischen Progression*
  - *Zeit bis zu Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*
  - *EQ-5D VAS*
  - *PSA-Ansprechrare*

- *Zeit bis zur PSA-Progression*
- *Zweites progressionsfreies Überleben*
- ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***
  - *FACT-P*
- ***Verträglichkeit***
  - *Jegliche unerwünschte Ereignisse*
  - *Schwere unerwünschte Ereignisse Common Toxicity Criteria Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$*
  - *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*
  - *Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*
  - *Unerwünschte Ereignisse, die zum Tode führen*
  - *Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse*
  - *Unerwünschte Ereignisse assoziiert mit dem langzeigebrauch von ADT (Aufgrund fehlender Relevanz für Fragestellung nicht Bestandteil dieses Moduls / dargestellt im CSR)*

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

## **Mortalität**

### **Gesamtüberleben (OS)**

#### *Operationalisierung*

In der Studie SPARTAN wird das *Gesamtüberleben (OS)* definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten erfassten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

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

### *Darstellung/ Methodik*

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

### **Metastasenfreies Überleben (MFS)**

#### *Operationalisierung*

Das *Metastasenfreie Überleben (MFS)*, ein kombinierter Endpunkt aus den Ereignissen „Zeit bis zur Metastasierung“ und „Zeit bis zum Tod“, wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Evidenz einer *Blinded Independent Central Review (BICR)*-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Bei der BICR-Bestätigung handelt es sich um eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung der Progression, d. h. in diesem Fall der Fernmetastase, um Verzerrungspotenziale vorzubeugen und eine einheitliche Bewertung zu garantieren (15). Patienten ohne Ereignis werden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgte, werden diese Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

Das *MFS* ist der primäre Endpunkt der Studie SPARTAN. Das im Endpunkt *MFS* erfasste Ereignis „Tod“ gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig der Indikation als patientenrelevant. Die in frühen Erkrankungsstadien des Prostatakarzinoms erforderlichen, langen Beobachtungszeiträume zur Ableitung von belastbaren Aussagen über das Gesamtüberleben führen zunehmend zu Herausforderungen in der Erhebung der lebensverlängernden Wirksamkeit von Arzneimitteln. Unter solchen Rahmenbedingungen besteht der Bedarf an intermediären Endpunkten, die als Surrogat für das *Gesamtüberleben* verwendet werden können und mit deren Hilfe frühzeitig eine Aussage über die Wirksamkeit der Arzneimittel in Bezug auf das Gesamtüberleben getroffen werden kann.

Xie et al. zeigen in einer kürzlich veröffentlichten Studie, dass *MFS* im lokal begrenzten Stadium des Prostatakarzinoms ein starkes Surrogat darstellt (3). Die Autoren verwenden dabei einen zur Surrogatvalidierung anerkannten und vom IQWiG empfohlenen metaanalytischen Ansatz (16). In Abschnitt 4.5.4 dieses Moduls wird eine Surrogatvalidierung dargestellt, mit der gezeigt wird, dass *MFS* im nicht-metastasierten Prostatakarzinom ebenfalls als validiertes Surrogat für den Endpunkt *OS* angesehen werden kann. Die dabei verwendete Methodik basiert auf aggregierten Daten und verwendet eine Metaregression mit zufälligen Effekten und das Konzept des sogenannten Surrogat-Threshold-Effect (STE). Der STE entspricht dabei dem minimalen Effekt der Behandlung auf das *MFS*, der beobachtet werden muss, um mit ausreichender Sicherheit einen signifikanten Effekt auf das *Gesamtüberleben* vorhersagen zu können. Eine Simulationsstudie von Schürmann & Sieben zeigt, dass bei Fehlen von Individualdaten die Metaregression mit zufälligen Effekten eine konservative Schätzung des STE erlaubt (17). Mit den Ergebnissen der vorliegenden Surrogatvalidierung kann aus den Ergebnissen für *MFS* in der Studie SPARTAN mit ausreichender Sicherheit vorhergesagt werden, dass ein signifikantes Ergebnis für den patientenrelevanten Endpunkt *Gesamtüberleben* resultieren wird. *MFS* wird deshalb verwendet, um einen Zusatznutzen im Endpunkt *Gesamtüberleben* herzuleiten.

#### *Darstellung/ Methodik*

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

### **Morbidität**

#### **Zeit bis zur Metastasierung (TTM)**

##### *Operationalisierung*

In der Studie SPARTAN wird der Endpunkt *Zeit bis zur Metastasierung (TTM)* definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer durch ein BICR-bestätigten, radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase + 1 Tag (18). Bei der BICR-Bestätigung handelt es sich um eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung der Progression, d. h. in diesem Fall der Fernmetastase, um Verzerrungspotenziale vorzubeugen und eine einheitliche Bewertung zu garantieren (15).

Patienten ohne Ereignis werden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgte, werden diese Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert.

### *Patientenrelevanz*

Das Auftreten von Fernmetastasen, erfasst durch den sekundären Endpunkt *TTM*, bedeutet in der Indikation des HRMOCRPC die zweite bedeutende Zäsur – nach dem Erhalt der Diagnose unheilbares Prostatakarzinom – im Krankheitsverlauf des Patienten und stellt eine Eskalation der Erkrankung dar. Diese Eskalation bedeutet für den Patienten einen absehbaren Verlust einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise und geht einher mit dem absehbaren Auftreten erkrankungsbedingter Komplikationen und Beschwerden. (19). Das Auftreten von Fernmetastasen markiert damit eine zu erwartende und damit in Konsequenz patientenrelevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Die bei metastasierten Patienten deutlich verkürzte Lebenserwartung bedingt zudem eine bewusste und belastende Auseinandersetzung mit dem absehbaren eigenen Tod. So zeigen exemplarische Daten aus dem *United States Surveillance, Epidemiology, and End Results* Krebsregister (SEER), dass Prostatakarzinompatienten mit lokoregionärer Erkrankung nach der Entwicklung von Fernmetastasen eine signifikant erhöhte Sterblichkeit gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Fernmetastasen aufweisen (3, 4, 20).

Weiterhin führt die Progression der Erkrankung in Form des erstmaligen Auftretens einer Fernmetastase regelhaft zu einer unmittelbaren Anpassung der Behandlung seitens des Arztes ohne die absehbaren Folgen abzuwarten, mit dem Ziel, eine Verschlechterung des Gesundheitszustands hinauszuzögern. Die im metastasierten Erkrankungsstadium indizierte, aktiv erkrankungskontrollierende Therapie erfolgt, um einer zu erwartenden deutlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes entgegenzuwirken. Demzufolge beeinflusst die Entwicklung von Fernmetastasen das individuelle Behandlungsmanagement und damit die Therapiesteuerung, was als weiteres, unmittelbar wahrzunehmendes Ereignis dem Patienten die Eskalation der Erkrankung vor Augen führt.

Eine Verzögerung der zweiten Zäsur im Erkrankungsverlauf, d. h. die Verlängerung des Zeitraums bis zum ersten Auftreten einer Fernmetastase, ist gleichzusetzen mit einem verlangsamten Voranschreiten der Erkrankung. Hierdurch kann die mittelbare Aufrechterhaltung eines stabilen Erkrankungsstadiums erreicht werden, einem bedeutsamen, patientenrelevanten Behandlungsziel in dieser palliativen Erkrankungssituation.

### *Darstellung/ Methodik*

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

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

### *Operationalisierung/ Validität*

Das *radiographische Progressionsfreie Überleben (rPFS)*, ein kombinierter Endpunkt aus den Ereignissen „Zeit bis zur lokoregionären Progression, Knochen- oder Weichteilfernmetastasierung“ und „Zeit bis zum Tod“, wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer BICR-bestätigten radiographischen Progression, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Bei der BICR-Bestätigung handelt es sich um eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung der Progression, d. h. in diesem Fall ein lokoregionäres Fortschreiten der Erkrankung oder eine Fernmetastasierung, um Verzerrungspotenziale vorzubeugen und eine einheitliche Bewertung zu garantieren (15). Da es sich um den radiographischen Nachweis einer Progression der Erkrankung handelt, wird für diesen – im Studienreport „PFS“ genannten – Endpunkt in diesem Dossier der Terminus *radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)* verwendet.

Die radiographische Progression wird anhand der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) v1.1* Kriterien festgestellt, ergänzt um weitere Nachweiskriterien (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Dabei handelt es sich um eine Auflistung von definierten Regeln für die Bewertung von Weichteilmetastasen (fern und lokoregionär), welche das Ansprechen, die Stabilisierung und die Verschlechterung während einer Tumorerkrankung bestimmen. Für den Nachweis von neuauftretenden Knochenmetastasen mit einer Skelett- oder Knochenszintigraphie muss immer eine zweite bestätigende Diagnose durch eine Computer- oder Magnetresonanztomographie vorliegen. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgte, werden diese Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert.

### *Patientenrelevanz*

In der Studie SPARTAN wird das *rPFS* als sekundärer, kombinierter Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität erhoben, um neben der Entwicklung von Fernmetastasen und dem Ereignis Tod auch den Einfluss einer lokoregionären Progression des Prostatakarzinoms zu erfassen.

Das Ereignis „Tod“ gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig der Indikation als patientenrelevant.

Die Bedeutsamkeit eines verzögerten Auftretens von Fernmetastasen (M1 Stadium der Erkrankung gemäß TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms) und damit einer Verzögerung der zweiten Zäsur im Erkrankungsverlauf lässt sich für diesen Endpunkt ebenso wie zuvor für den Endpunkt *TTM* dargestellt festhalten. Zudem stellt, neben der Entwicklung von Fernmetastasen, auch ein lokoregionäres Fortschreiten der Erkrankung bzw. die Bildung lokoregionärer Metastasen (N1 Stadium der Erkrankung gemäß TNM Klassifikation des Prostatakarzinoms) wichtige Parameter dar, welche für den behandelnden Arzt und den Patienten als Indikator für den Erfolg bzw. Misserfolg erkrankungskontrollierender Maßnahmen dienen und zu möglichen lokalen Interventionen führen können. Zur radiographischen Feststellung einer Progression der Erkrankung und den damit verbundenen bzw. abgeleiteten Konsequenzen beim Therapiemanagement werden in der Versorgungsrealität regelhaft bildgebende Verfahren (unter anderem Skelett- oder Knochenszintigraphie mit Technetium-99m, Computertomographie) herangezogen.

Die eigenständige Patientenrelevanz des Endpunktes *rPFS* in Nutzenbewertungsverfahren ist Gegenstand national wie international geführter, kontroverser Diskussionen (21). Auch im Plenum des G-BA bestehen unterschiedliche Auffassungen hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes *rPFS* (21). Als unstrittig kann jedoch die Bedeutung des Endpunktes innerhalb klinischer Studien zur Dokumentation des direkten Effekts einer Behandlung auf das Tumorwachstum unter Verwendung objektiver und quantitativer Methodik gelten. PFS wird von der *European Medicines Agency* (EMA) und der *US Food and Drug Administration* (FDA), neben der Heilungsrate und dem *Gesamtüberleben*, als einer der primären Studienendpunkte bei Studien zu Krebstherapien gefordert (22, 23). Aus den genannten Gründen wird das *rPFS* in diesem Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen.

#### *Darstellung/ Methodik*

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

## **Zeit bis zur symptomatischen Progression**

### *Operationalisierung*

Die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* in der Studie SPARTAN wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse +1 Tag:

- Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (SRE) wie pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie des Knochens.
- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie.
- Entwicklung von klinisch signifikanten Symptomen aufgrund der lokoregionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie.

Patienten ohne Ereignis werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu welchem sie noch Event-frei sind.

### *Patientenrelevanz*

Die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird in der Studie SPARTAN als sekundärer Endpunkt erhoben und ist definiert durch die Einzelereignisse SRE, Schmerzprogression oder Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome sowie durch die Entwicklung klinisch relevante Symptome einer lokoregionären Tumorprogression, die einer Intervention bedürfen. Die Relevanz des Endpunktes leitet sich zum einen aus der unmittelbaren Patientenrelevanz der im Folgenden aufgeführten, durch den Endpunkt abgebildeten Einzelereignisse ab. Zum anderen manifestiert sich das Prostatakarzinom regelhaft über die hier erhobenen Symptome. Sofern ein klinischer Progress auftritt, ist er mindestens mit einem der Einzelereignisse aus diesem kombinierten Endpunkt verbunden. Aus diesem Grund ermöglicht der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine ganzheitliche Betrachtung der Krankheitslast für die Patienten.

- SRE:

SRE betreffen den Patienten spürbar und beeinträchtigen unmittelbar den Gesundheitszustand, woraus Einschränkungen der gewohnten Lebensweise resultieren. (24, 25). Eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE bedeutet eine Verringerung der Morbidität und ist somit unmittelbar patientenrelevant (21).



- Schmerzprogression oder Verschlimmerung der krankheitsbedingten Symptome, welche die Einleitung einer neuen systemischen Anti-Tumor-Therapie erfordern:

Im Krankheitsverlauf des Prostatakarzinoms können mittelfristig durch den Tumorprogress starke Schmerzen auftreten und eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes verursachen, die eine Anpassung des Therapieregimes für die Linderung erfordern. Ein Progress der Erkrankung (fern und lokoregionär) geht mit typischen Symptomen wie z. B. umfassende Knochenschmerzen, Taubheit und Schwäche einher (26). Das Eintreten bzw. die Verschlimmerung von Schmerzen und/oder Symptomen ist direkt vom Patienten spürbar und damit unmittelbar patientenrelevant (27).

- Entwicklung klinisch signifikanter Symptome durch lokoregionäre Tumorprogression, die einen chirurgischen Eingriffe oder Strahlentherapie erfordern:

Anzeichen eines lokoregionären Rezidivs sind u.a. die Beeinträchtigungen von harnableitenden Wegen (27). Diese gehen einher mit klinisch signifikanten Symptomen wie Bauchschmerzen, Schwierigkeiten beim Wasserlassen und Harnwegsinfektionen, die häufig eine medizinische Intervention wie z. B. das Legen eines Nephrostomie- oder Blasenkatheters durch einen chirurgischen Eingriff erfordern. (28, 29). Eine Beeinträchtigung der harnableitenden Wege ist bei Männern mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom zudem mit einer verschlechterten Prognose assoziiert. (30). Aus den genannten Gründen, die eine spürbare Beeinträchtigung sowohl des Gesundheitszustands als auch der Lebensweise der Patienten bedeuten, ergibt sich die unmittelbare Patientenrelevanz.

Zusammenfassend ermöglicht demnach der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* die Beleuchtung individueller, patientenrelevanter Aspekte einer symptomatischen Progression. Gleichzeitig wird durch die gemeinsame Erfassung der unterschiedlichen Ausprägungen einer symptomatischen Progression die Komplexität der Symptomatik im vorliegenden Erkrankungsstadium dargestellt.

#### *Darstellung/ Methodik*

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

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

##### *Operationalisierung*

Die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom im CRF, die dem Patienten verabreicht wird + 1 Tag.

Die Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Chemotherapie für Patienten, die keine zytotoxische Chemotherapie beginnen, wird zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

Die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird als sekundärer Endpunkt in der Studie SPARTAN erhoben. Der Beginn einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des HRM0CRPC bedeutet regulär einen gravierenden Einschnitt in das Leben der Patienten. Neben den physischen Belastungen, welche u.a. aus den Zyklen einer Chemotherapie resultieren, liegt ein besonderes Risiko in den potentiell auftretenden Nebenwirkungen, welche zwar selten in Erscheinung treten, jedoch bei Auftreten lebensbedrohliche Komplikation mit sich bringen können (31-33). Für Patienten, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs des fortgeschrittenen/ metastasierten Prostatakarzinoms befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, ist die Verzögerung der Behandlung mit einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie, die insbesondere mit myelosuppressiven Nebenwirkungen, sowie in der Regel mit einer intravenösen Applikation verbunden sein kann, von direkter Relevanz (34). Darüber hinaus stellen die mit der Chemotherapie verbundenen zahlreichen Behandlungs- und Kontrolltermine eine zusätzliche Belastung für den Patienten dar. Aus den genannten Gründen handelt es sich bei dem Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um eine Therapieentscheidung, die einer besonderen Abwägung bedarf.

#### *Darstellung/ Methodik*

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

### **Gesundheitszustand gemäß EQ-5D**

#### *Operationalisierung*

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

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

Die VAS des *EQ-5D* ist einfach in der Handhabung, validiert und sensitiv für Änderungen und ausreichend verlässlich zur Unterscheidung von verschiedenen Patientenpopulationen (35).

Die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des *EQ-5D (VAS)* wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen einer minimalen klinisch relevanten Veränderung. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

Der Gesundheitszustand wird als sekundärer Endpunkt in der Studie SPARTAN erhoben. Er gilt als patientenrelevanter Endpunkt, da er die Auswirkungen einer Intervention auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt widerspiegelt. Der Gesundheitsstatus wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität herangezogen (36, 37).

#### *Darstellung/Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen das Erreichen definierter MIDs das Ereignis definieren.

Eine klinisch relevante Differenz des Werts der *EQ-5D (VAS)* wurde von Pickard et al. in onkologischen Indikationen mit Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt, wobei sowohl der ECOG Performance Status als auch FACT-G-Quintile als Anker dienten (38). 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 des ebenfalls patientenberichteten Endpunkts FACT-G als relevant erachtet und folglich die Schwellenwerte 7 und 10 Punkten als Kriterien für eine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands herangezogen. Tatsächlich wurden diese beiden Schwellenwerte bereits in zahlreichen Nutzenbewertungen akzeptiert und für die vorliegende Analyse der Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung verwendet (36, 37).

#### **PSA-Ansprechrare**

##### *Operationalisierung*

Die *PSA-Ansprechrare* wird in der Studie SPARTAN definiert als Anteil an Probanden, die einen mindestens 50%-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline-Wert gemäß den Kriterien der *Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2)* vorweisen. Bei den PCWG2-Kriterien, handelt es sich um eine Weiterentwicklung der PCWG1-Konsensempfehlungen, definiert durch eine Expertengruppe, welche die Herausforderungen bei der Durchführung von klinischen Studien zum fortgeschrittenen Prostatakrebs – trotz Testosteronwerten im Kastrationsbereich – adressieren und deren Inhalte auf das ganze klinische Spektrum dieser Entität angewendet werden können.

Dabei werden unter anderem auch Standards für die Anwendung des PSA-Werts definiert. Ab einer Ansprechrare von einem mindestens 50%-igen PSA-Rückgang im Vergleich zur Baseline wird gemäß PCWG2-Kriterien von einem partiellen Ansprechen ausgegangen (39-42).

### *Patientenrelevanz*

Ein Ansprechen auf die Therapie wird u.a. definiert durch den Endpunkt *PSA-Ansprechrage*, welcher gleichnamig in der Studie SPARTAN erhoben wird. Es ist bekannt, dass der PSA-Wert und insbesondere die darüber ermittelte PSA-Dynamik das Ausmaß der Tumorerkrankung bei Patienten mit einem CRPC reflektiert (43). Prognostische Modelle inkludieren den PSA-Wert auch als unabhängigen prognostischen Marker für die Gesamtmortalität (44-46). Auch dient der PSA-Wert als Biomarker bei Patienten mit Prostatakarzinom (47) und wird sowohl prognostisch als auch im Kontext der Therapieentscheidung im klinischen Alltag herangezogen (26, 48, 49). Neben der Eignung des PSA-Wertes zur Therapieplanung und Verlaufskontrolle muss außerdem berücksichtigt werden, dass der Biomarker eine einfach verständliche, klinisch relevante Information für den Patienten bzgl. seines Krankheitsverlaufes darstellt (49, 50).

Aufgrund der oben genannten Kriterien, insbesondere auf Basis der Aussagekraft hinsichtlich der Therapiewirksamkeit, wird dieser Endpunkt als unterstützende Evidenz, ohne eigenständige Patientenrelevanz, herangezogen.

### *Darstellung/Methodik*

Die Ergebnisse des Endpunktes *PSA-Ansprechrage* werden ursprünglich als Rate angegeben. Zusätzlich werden zeitadjustierte Analysen dargestellt. Hazard Ratios zur Nutzenbewertung und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

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

### *Operationalisierung*

Die *Zeit bis zur PSA-Progression* wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt der Kriterien gemäß PCWG2 für eine PSA-Progression.

### *Patientenrelevanz*

Die biochemische Progression der Erkrankung wird definiert als *PSA-Progression* und als gleichnamiger Endpunkt in der Studie SPARTAN erhoben. Entgegen der *PSA-Ansprechrage*, welche sich auf die Wirksamkeit der Therapie bezieht, dient die *PSA-Progression* in der Studie SPARTAN zur biochemischen Feststellung des Fortschreitens der Erkrankung und ist damit ein erster Marker eines möglichen beginnenden Therapieversagens.

Vergleichbar zur *PSA-Ansprechrage* wird dieser Endpunkt als unterstützende Evidenz, ohne eigenständige Patientenrelevanz, herangezogen.

### *Darstellung/Methodik*

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

## **Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)**

### *Operationalisierung*

Das *zweite Progressionsfreie Überleben (PFS2)* wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten, durch den Prüfarzt dokumentierten Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination) +1 Tag während der ersten nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder Tod (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumortherapie. Patienten ohne ein dokumentiertes Ereignis werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie als progressionsfrei unter der ersten Folgetherapie gelten, oder zum Todeszeitpunkt zensiert.

### *Patientenrelevanz*

Das *PFS2* wird als explorativer Endpunkt in der Studie SPARTAN dargestellt und gibt erste Hinweise darauf, ob die Wirksamkeit der im Studiensetting applizierten Folgetherapien hinsichtlich einer weiteren Progression von der frühen Therapie mit Apalutamid beeinflusst wird. Auf Basis dieser Informationen können erste Rückschlüsse gezogen werden, welchen Einfluss der frühe Start mit innovativen, potenten Substanzen wie Apalutamid auf den Erfolg der gesamten Therapiestrategie hat, da der frühe Einsatz wiederum Auswirkungen auf spätere Therapieoptionen im Prostatakarzinom mit sich bringen könnte. Daher wird dieser Endpunkt unterstützend, jedoch ohne eigenständige Patientenrelevanz herangezogen.

### *Darstellung/ Methodik*

Die Ergebnisse des kombinierten Endpunktes *PFS2* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt. Hazard Ratios zur Nutzenbewertung und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

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

#### *Operationalisierung*

Der Fragebogen *FACT-P* 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) (51). Der *FACT-P* Fragebogen ist mehrfach validiert und zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung. Die international bevorzugt eingesetzte Version ist Version 4, dessen Methodik im Manual des *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System* beschrieben ist und in der Studie SPARTAN eingesetzt wird (52, 53).

In der Studie SPARTAN wird der *FACT-P* Fragebogen als Ganzes (*FACT-P Total*) und in seinen 5 Subskalen (*PWB*, *SFWB*, *EWB*, *FWB* und *PCS*) ausgewertet. Zusätzlich werden die schmerzbedingte Subskala (*Pain Related Subscale, PRS* - bestehend aus drei Schmerzfragen aus *PCS* und einer Schmerzfrage aus *PWB*), der *Trial-Outcome-Index* (TOI; bestehend aus *PWB* mit *FWB* und *PCS*) und der *FACT-G*, eine indikationsübergreifende Form des *FACT-P* (*FACT-P* ohne *PCS*) dargestellt (53).

Die Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Endpunkts wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen einer minimalen klinisch relevanten Veränderung. Patienten ohne Ereignis werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

#### *Patientenrelevanz*

Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in der Studie SPARTAN der patientenberichtete *FACT-P* Fragebogen eingesetzt. Das Instrument wird international zur Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Prostatakarzinom-Therapie unterziehen, eingesetzt (54). Der *FACT-P* als Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren als patientenrelevant anerkannt. Bewertet wird, wie sich der Patient fühlt und wie er seine Funktionen/ Aktivitäten des täglichen Lebens wahrnimmt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per Definition als patientenrelevant (§ 5 Abs. 2, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA).

#### *Darstellung/ Methodik*

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

Die Ergebnisse der acht Einzelkomponenten und des *FACT-P Total* werden in Ereigniszeitanalysen dargestellt, bei denen das Erreichen definierter MIDs das Ereignis bestimmen. 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 (55) anerkannten MID und wurde in der Studie Cella et al. 2009 (56) untersucht.

Die MID für die Subklassen *PWB*, *SFWB*, *EWB*, *FWB* und *PCS* (jeweils 3 Punkte) wurden ebenfalls in anderen Verfahren zum Prostatakarzinom (55) anerkannt und in der Studie von Webster, Cella et Yost 2003 (52) untersucht.

Die MIDs für die Prostata-spezifische Subskala *PRS* (2 Punkte und 3 Punkte) wurden in der Studie Cella et al. 2009 (56) untersucht .

Die MIDs des *TOI* (5 bis 9 Punkte) wurden in der Studie Cella et al. 2009 (56) untersucht. 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 (57) und die MID von 9 Punkten in der Studie Cella et al., 2003 (58) untersucht. In Verfahren anderer onkologischer Indikationen (21) wurde eine MID-Range von 5-7 akzeptiert. Im vorliegenden Dossier werden deshalb die MIDs 5, 7 und 9 ausgewertet.

## Verträglichkeit

### *Operationalisierung*

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse (UE) erfolgt nach den internationalen Standards und ist somit validiert. Bei der Kodierung der UE werden Bezeichnungen gemäß des *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Coding Systems* (Version 19.1) 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. Diese unter Behandlung auftretenden UE (*Treatment-Emergent Adverse Events*) sind Ereignisse, die bei oder nach der ersten Gabe bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Behandlungsmedikation auftreten oder sich verschlimmern. Zur transparenten Darstellung der Verträglichkeit werden UE auf Ebene der nach MedDRA kodierten *System Organ Classes (SOC)* und *Preferred Terms (PT)* dargestellt. Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

Die Darstellung der UE erfolgt zunächst in den Hauptkategorien der Verträglichkeit *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Ergänzend werden ebenfalls die *UE, die zum Tod führen* aufgeführt. Anschließend erfolgt die Darstellung der SOC und PT für *Jegliche UE* mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$ , *Schwerwiegende UE* mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$ , *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  sowie *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$ .

*UE von speziellem Interesse* sind in der Zulassungsstudie von Apalutamid präspezifiziert, basierend auf der MedDRA Version 19.1. Die meisten *UE von speziellem Interesse* beruhen auf den *Standardized MedDRA Queries (SMQ)*, sofern diese jedoch nicht existieren wird eine Zusammenstellung an PTs, welche das Ereignis widerspiegeln und präspezifiziert im SAP aufzufinden sind, zur Extraktion und Analyse herangezogen. Die *UE von speziellem Interesse* werden ebenfalls hinsichtlich der Hauptgruppen *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* analysiert und tabellarisch dargestellt (18).

Ebenfalls wurden UE, die mit dem Langzeitgebrauch von ADT verbunden sind, in der Studie SPARTAN spezifisch erhoben, da eine ADT-Therapie u.a. mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes und kognitiven Defiziten assoziiert wird. In diesem Dossier wird auf die detaillierte Darstellung dieser UE verzichtet, da sie einen klinischen primären Bezug zur ADT haben, welche in beiden Behandlungsarmen der Studie SPARTAN gegeben ist. Zudem zeigten sich keine relevanten Unterschiede in beiden Behandlungsarmen (11).

#### *Patientenrelevanz*

Die Vermeidung von Nebenwirkungen gilt gemäß der AM-NutzenV unabhängig der Indikation als patientenrelevant (AM-NutzenV §5 Abs. 7). Neben der Schwere und der Häufigkeit von UE sind auch die Behandelbarkeit und Reversibilität von UE patientenrelevant.

#### *Darstellung/Methodik*

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

#### **4.2.5.2.2 Darstellung der Endpunkte im Dossier**

Tabelle 4-6: Tabelle zur Darstellung der Endpunkte im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Operationalisierung</b>	<b>Analyse und Effektschätzer</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>	Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>Morbidität</b>		
<b>Metastasenfreies Überleben (MFS)</b>	Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>Zeit bis zur Metastasierung (TTM)</b>	Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase + 1 Tag.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>	Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer BICR-bestätigten radiographischen Progression, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>



Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
<b>Zeit bis zur symptomatischen Progression</b>	Zeit bis zur symptomatischen Progression ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation eines Fallberichtes der folgenden Ereignisse + 1 Tag: <ul style="list-style-type: none"> <li>- SRE d. h. pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks, chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie bei Knochen.</li> <li>- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie.</li> <li>- Entwicklung von klinisch signifikanten Symptomen aufgrund der lokoregionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</b>	Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen zytotoxischen Chemotherapie+ 1 Tag.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>PSA-Ansprechrates</b>	Anteil an Probanden, die einen mindestens 50%-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline Wert gemäß den Kriterien der PCWG2 vorweisen.  Zeit bis zum PSA-Ansprechen.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> </ul>
<b>Zeit bis zur PSA-Progression</b>	Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien gemäß PCWG2 für eine PSA-Progression +1 Tag.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
<b>Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)</b>	Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Dokumentation einer Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination) unter der ersten Folgetherapie beurteilt durch den Prüfarzt, oder Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
<b>EQ-5D (VAS)</b>	Zeit bis zur <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung <sup>a</sup></li> <li>- Verbesserung <sup>a</sup></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>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> <p>MID: 7 und 10 Punkte</p>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>FACT-P</b>		
FACT-P Total	Zeit bis zur <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung des FACT-P <sup>a</sup></li> <li>- Verbesserung des FACT-P <sup>a</sup></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>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> <p>MID: 10 Punkte</p>
FACT-P Subskalen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Physisches Wohlbefinden (PWB)</li> <li>- Soziales/ Familiäres Wohlbefinden (SWFB)</li> <li>- Emotionales Wohlbefinden (EWB)</li> <li>- Funktionales Wohlbefinden (FWB)</li> <li>- Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS)</li> </ul>	Zeit bis zum Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung des PWB<sup>a</sup></li> <li>- Verbesserung des PWB <sup>a</sup></li> <li>- Verschlechterung des SFWB<sup>a</sup></li> <li>- Verbesserung des SFWB <sup>a</sup></li> <li>- Verschlechterung des EWB <sup>a</sup></li> <li>- Verbesserung des EWB <sup>a</sup></li> <li>- Verschlechterung des FWB <sup>a</sup></li> <li>- Verbesserung des FWB <sup>a</sup></li> <li>- Verschlechterung PCS <sup>a</sup></li> <li>- Verbesserung PCS <sup>a</sup></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>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> <p>MID: 3 Punkte</p>
Schmerzbedingte Subskala (PRS)	Zeit bis zum Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung PRS <sup>a</sup></li> <li>- Verbesserung PRS <sup>a</sup></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>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> <p>MID: 2 Punkte und 3 Punkte</p>
Trial-Outcome-Index (TOI)	Zeit bis zum Ereignis: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Verschlechterung TOI <sup>a</sup></li> <li>- Verbesserung TOI <sup>a</sup></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>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> <p>MID: 5, 6 und 9 Punkte</p>

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
FACT-G	Zeit bis zum Ereignis: - Verschlechterung FACT-G <sup>a</sup> - Verbesserung FACT-G <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> <li>• Odds Ratio (OR)</li> <li>• Relatives Risiko (RR)</li> <li>• Risikodifferenz (RD)</li> <li>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul> <p>MID: 5, 7 und 9 Punkte</p>
<b>Verträglichkeit</b>		
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE</li> <li>• Schwerwiegende UE</li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</li> <li>• UE, die zum Tod führen</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>• Kaplan-Meier-Kurve</li> </ul>
UE auf Ebene SOC und PT für folgende Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE mit einer Häufigkeit <math>\geq 5\%</math></li> <li>• Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit <math>\geq 1\%</math></li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit einer Häufigkeit <math>\geq 1\%</math></li> <li>• UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen mit einer Häufigkeit <math>\geq 1\%</math></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> </ul>
UE von speziellem Interesse gemäß Studienprotokoll: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautausschlag</li> <li>• Stürze</li> <li>• Frakturen</li> <li>• Schlaganfall</li> <li>• Hypothyreose</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> </ul>
Betrachtung der UE von speziellem Interesse über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE mit einer Häufigkeit <math>\geq 5\%</math></li> <li>• Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit <math>\geq 1\%</math></li> <li>• Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) mit einer Häufigkeit <math>\geq 1\%</math></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard Ratio (HR)</li> </ul>

Endpunkt	Operationalisierung	Analyse und Effektschätzer
<ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen mit einer Häufigkeit <math>\geq 1\%</math></li> </ul>		
A: Gegenüber dem erhobenen Wert zur Baseline FACT-G= Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-P= Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, MID= Minimal important difference, OR= Odds Ratio, OS=Overall Survival, RD= Risikodifferenz, RR= Relatives Risiko, VAS= Visuelle Analogskala		

#### 4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

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

Nahezu alle Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sind als „Zeit bis zum Eintreten eines definierten Ereignisses“ definiert und werden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Um den unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen Rechnung zu tragen, wird bei dem binären Endpunkt *PSA-Ansprechrates* neben der eigentlichen Berechnung des RR als zeitadjustierte Analyse das HR berechnet und in diesem Dossier angegeben. Hazard Ratios, mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert werden zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet. Es wird stratifiziert nach PSADT ( $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) sowie nach Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Bei den Analysen zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses werden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und mit dem log-rank Tests verglichen. Wenn nicht anders angegeben, werden Patienten ohne Ereignis zum letzten erfassten Zeitpunkt (für definierte Endpunkte +1 Tag) zensiert. Diese Analysemethoden gelten für die Endpunkte *OS*, *TTM*, *MFS*, *rPFS*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*, *EQ-5D (VAS)*, *Zeit bis zur PSA-Progression*, *PFS2* und *FACT-P*. Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* wird die zeitadjustierte Analyse ebenfalls mit einem Cox-Modell wie oben beschrieben berechnet.

Bei den in diesem Dossier aufgeführten Analysen für die Kategorie Verträglichkeit handelt es sich ebenfalls um zeitadjustierte Analysen, welche aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern im Interventions- und Kontrollarm, herangezogen werden. Durchschnittlich wurden Patienten im Kontrollarm unter Placebo und ADT 5 Monate kürzer behandelt als im Interventionsarm unter Apalutamid und ADT (12,4 vs. 17,34 Monate) (vgl. Tabelle 4-13) (11). Eine adäquate Berücksichtigung der Unterschiede bei den Behandlungs- und Beobachtungsdauern zwischen Interventions- und Kontrollarm durch die Verwendung von Ereigniszeitanalysen ist somit notwendig (59). Bei den UE werden zudem die weiteren Effektschätzer (OR, RR und RD) neben dem HR dargestellt. Zur Interpretation der Ergebnisse werden lediglich das HR und der dazugehörige p-Wert herangezogen.

In allen Endpunktkategorien 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.

Zur Bewertung der klinischen Relevanz werden bereits validierte und etablierte MIDs sowohl für die Auswertung der Morbidität mittels des *EQ-5D (VAS)* und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Form des *FACT-P* angewendet.

Sensitivitätsanalysen zu bestimmten Endpunkten finden sich in Abschnitt 4.2.5.4. Die durchgeführten Subgruppenanalysen werden in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben

#### **4.2.5.2.4 Analyisierte Patientengruppen**

Die Studie SPARTAN ist eine multizentrische, multinationale Studie, die in 332 Zentren in 26 Ländern in Europa, Russland, Asien, Australien, Neuseeland, Kanada und den USA durchgeführt worden ist. Mit Hilfe eines *Interactive Voice Response Systems (IVRS)* wurde unter einer zudem stratifizierten Randomisierung im Verhältnis 2:1 final 1207 Patienten in die Studie eingeschlossen (N=1207). Alle randomisierten Patienten haben mindestens eine Behandlung (Intervention oder Kontrolle) erhalten. Um eine akkurate und konsistente Bestimmung der PSADT sicherzustellen, wurden ebenfalls mittels eines IVRS die PSADT Kalkulationen erstellt, basierend auf den PSA-Werten, welche von den Studienzentren vor Randomisierung ermittelt wurden (18).

Für die Analysen der Studie SPARTAN sind folgende Patientenpopulationen definiert:

- Die ITT-Population (N=1207) beinhaltet alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden nach der geplanten Behandlung ausgewertet, unabhängig davon, ob eine tatsächliche Behandlung erfolgte. Die ITT-Population wird herangezogen für die Analyse der Wirksamkeit, sowie aller Analysen zu Patientencharakteristika.
- Die Safety-Population (N=1201) beinhaltet alle randomisierten Patienten die mindestens einmal eine Prüfmedikation erhalten haben. Diese Gruppe wird für die Analyse der Verträglichkeit herangezogen.

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

### 4.2.5.3 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>3</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>4</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>5</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

<sup>4</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>5</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

#### Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt MFS

In der primären Analyse des Endpunkts *MFS* wird ein stratifiziertes Cox-Modell und ein stratifizierter Log-Rank Test durchgeführt; stratifiziert wird nach PSADT ( $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate), nach Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) sowie nach Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Für die primäre stratifizierte Analyse von *MFS* werden Patienten ohne Fernmetastasen und ohne Eintritt des Todes zum letzten Zeitpunkt der Tumorkontrolle gemäß US regulatorischer Leitlinien der Zensierung zensiert (bzw. sofern keine Tumorkontrolle nach der Baseline-Visite erfolgte, zum Zeitpunkt der Randomisierung). Gleichermaßen wird eine stratifizierte Analyse gemäß Ex-US regulatorischer Leitlinien der Zensierung durchgeführt, d. h. es wird zum ersten Zeitpunkt zensiert, zu welchem dokumentierte Evidenz hinsichtlich einer Progression oder dem Eintritt des Todes besteht, unabhängig von ausgelassenen oder unverwertbaren Tumorkontrollen.

Weitere Sensitivitätsanalysen für *MFS* erfolgen auf Basis der Auswertung des Prüfarztes. Neben der vom BICR bestätigten Progression (primäre Analyse), werden die vom Prüfarzt aufgenommenen Zeitpunkte (Datum) der Progression oder des Todes für die Analyse herangezogen, um die Konsistenz mit der Beurteilung des BICR zu überprüfen.

Ebenso wird ein nicht-stratifizierter Log-Rank Test als Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei welchem sowohl die US und Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung herangezogen werden.

Darüber hinaus wird aufgrund des Risikos einer potentiellen Entblindung eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt *MFS* durchgeführt, für welche 47 Patienten ausgeschlossen werden. Hintergrund ist ein Studienzentrum in den Vereinigten Staaten und 18 Studienzentren in Kanada, welche Informationen zur Studienmedikation erhalten haben (Kanada: Proforma-Rechnungen und Packlisten; Vereinigte Staaten: Packlisten), die das Potential beinhaltet haben, das Studienpersonal und/oder Studienüberwacher hinsichtlich der Behandlung der jeweiligen Patienten zu entblinden. Kontrollbesuche in den Studienzentren vor Ort sind anschließend von Sponsoren, welche nicht persönlich an der Studie teilgenommen haben, durchgeführt worden, um die entsprechenden Dokumente der potentiell betroffenen Studienzentren zu versiegeln. Dabei ist kein Personal der potentiell gefährdeten Studienzentren als entbindet identifiziert worden (11).

#### Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt OS

In der primären Analyse des Studienberichts zum *OS* wird ein stratifiziertes Cox-Modell verwendet. Die primäre Analyse wird mittels stratifiziertem Log-Rank Test durchgeführt; stratifiziert wird nach PSADT ( $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate), nach Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) sowie nach Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1).

Die Sensitivitätsanalyse für das *OS* impliziert eine nicht-stratifizierte multivariate Analyse, um den geschätzten Behandlungseffekt hinsichtlich wichtiger Baseline-Charakteristika zu adjustieren. Folgende Baseline-Charakteristika wurden als Kovariate herangezogen:

- PSADT ( $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate)
- Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)
- Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)
- ECOG Performance Status (0 vs. 1)
- Anzahl an vorangegangenen Hormontherapien (1 vs.  $\geq 2$ )
- Gleason Score ( $\leq 7$  vs.  $\geq 8$ )
- Alter (kontinuierlich)
- Logarithmus des PSA (kontinuierlich)

Das adjustierte Hazard Ratio und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlung und für jeden weiteren Faktor wurde mittels einer Cox Regression geschätzt.



### Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt UE

Bei der Erhebung des Endpunkts *Zeit bis zur symptomatischen Progression* bestand für den Prüfarzt ergänzend die Möglichkeit, assoziierte UEs zu dokumentieren. Um mögliche Verzerrungspotenziale zu reduzieren, wird eine post-hoc Analyse über alle Hauptkategorien der Verträglichkeit ohne Einschluss der UEs durchgeführt, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten. Die Ergebnisse dieser Analyse finden sich im Anhang 4-G dieses Moduls.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potentieller 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 potentielle 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.*

Folgende Subgruppen wurden im Studienprotokoll für *OS* und *MFS* präspezifiziert und werden in diesem Dossier für alle betrachteten Endpunkte analysiert:

- Alter (< 65, ≥ 65, ≥ 75)
- Ethnie (weiß, schwarz, asiatisch, andere)
- Region (Nord Amerika, Europa, Rest)
- Anzahl vorheriger Hormontherapien (1, ≥ 2)
- Baseline ECOG Performance Status (0, 1)
- Baseline PSA-Wert (≤ Median, > Median)
- PSA-Verdopplungszeit (≤ 6 Monate, > 6 Monate)
- Knochenerhaltende Substanzen (Ja, Nein)
- Lokoregionale Erkrankung (N0, N1)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP der Studie SPARTAN gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür wurden, abhängig vom jeweiligen Endpunkt, Interaktionsterme zwischen den Therapievariablen und den 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 (16). Sofern in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ( $p < 0,05$ ), 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.

#### 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>6</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>7</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>8</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>9</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>10</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 Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

---

<sup>6</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>7</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>8</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>9</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>10</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- 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 4-7: 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
SPARTAN	ja	ja	Laufend <sup>a</sup>	45 Monate <sup>a</sup>	<p><b>Prüfintervention</b> Apalutamid 240mg, Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) – Agonisten oder - Antagonisten oder chirurgische Kastration</p> <p><b>Vergleichsintervention</b> Apalutamid-Placebo, GnRH – Agonisten oder - Antagonisten oder chirurgische Kastration</p>
<p>a: Die Studie wurde am 19.09.2013 gestartet. Die im Dossier präsentierten Daten beziehen sich auf den Datenschnitt vom 19.05.2017. 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 in der Nachbeobachtung.</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Informationen in der Tabelle 4-7 wurden am 16.01.2019 letztmalig aktualisiert.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Es wurde keine relevante RCT außer SPARTAN identifiziert.

In der Studienregister-Recherche vom 16.01.2019 wurden vor Ausschluss von Duplikaten insgesamt 98 Studienregister-Einträge für Apalutamid identifiziert. Die Ausschlussgründe können in Anhang 4-D1 nachvollzogen werden.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

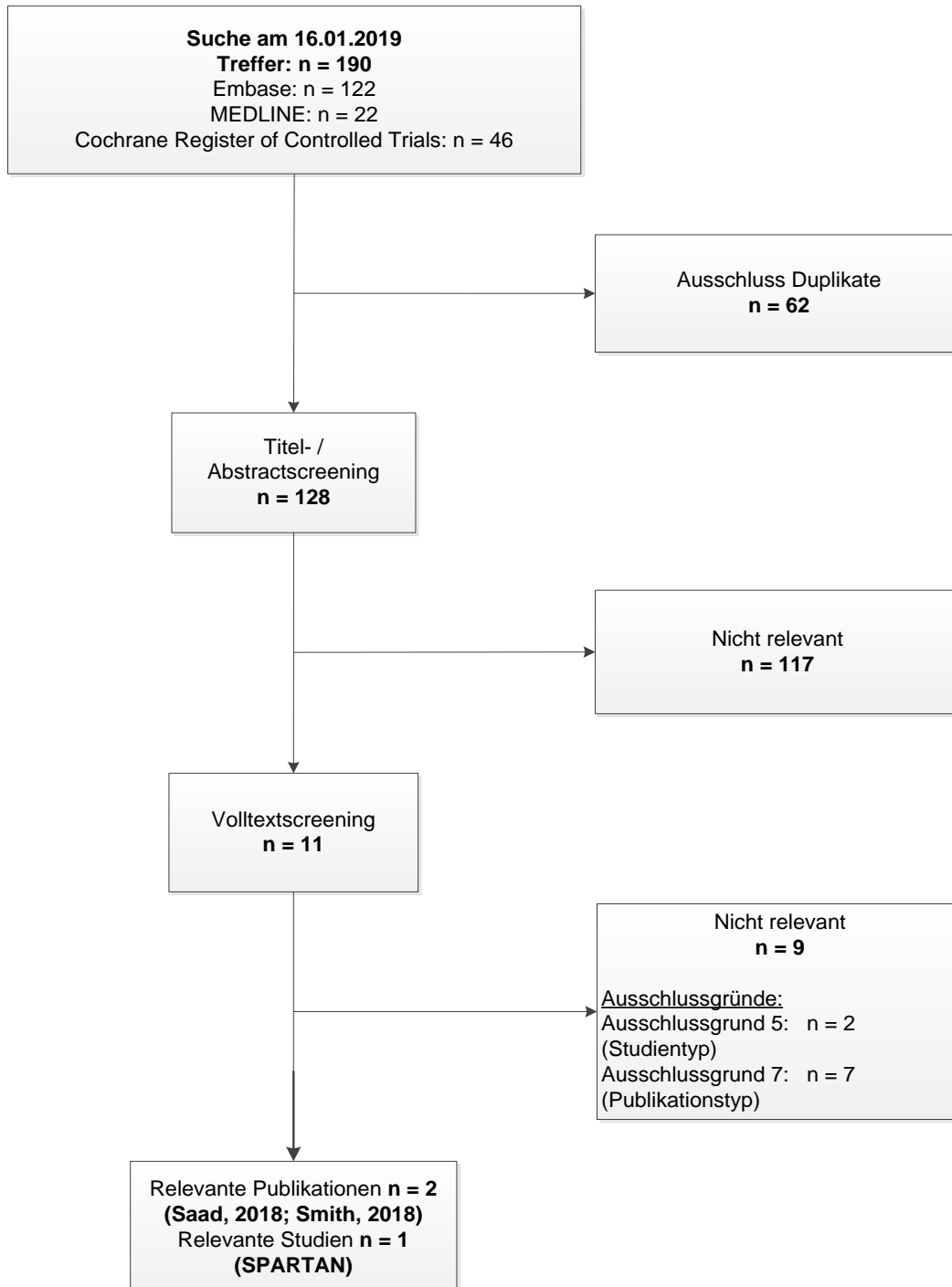


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Durch die bibliografische Literaturrecherche wurden die beiden relevanten Publikationen der SPARTAN-Studie identifiziert (53), (60).

#### 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 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: 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)
SPARTAN (NCT01946204)	Clinicaltrials.gov (61) ICTRP (62) EU-CTR (63) PharmNet.Bund (64)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; EU-CTR: European Clinical Trials Register. Quelle: (61, 62, 63, 64)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregister-Recherche wurde am 16.01.2019 durchgeführt.

#### 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
SPARTAN	Ja	Ja	Nein	Ja (11)	Ja (61)	Ja (60,53)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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> <p>Quellen: (11, 53, 60, 61)</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-11: 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
SPARTAN	2:1 randomisiert, doppelblind, parallel, aktiv-kontrolliert, multizentrisch, Phase III	Erwachsene Patienten mit Hochrisiko, nicht- metastasiertem (M0) kastrationsresistenten Prostatakarzinom (HRM0CRPC)	Apalutamid+ADT (n=806) Placebo+ADT (n=401)	Screening-Phase: bis zu 35 Tage vor Randomisierung  Ereignisgesteuert, doppelblinde Behandlungsphase: bis zur Krankheitsprogression bestätigt durch das BICR, Entzug der Zustimmung, unannehmbaren Toxizität oder Tod  Nachbeobachtungsphase: alle vier Monate für das Gesamtüberleben, weiterführende Krankheitsevaluation alle 16 Wochen bis zur Dokumentation einer Krankheitsprogression  <u>Mediane</u> <u>Behandlungsdauer</u> <u>in Monaten</u> <u>[Spannweite]:</u>	234 Zentren in 26 Ländern in Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Russland, Kanada und den Vereinigten Staaten	<u>Primärer Endpunkt:</u> <i>MFS</i>  <u>Sekundäre</u> <u>Endpunkte:</u> <i>OS,</i> <i>Symptomatische</i> <i>Progression,</i> <i>Zeit bis zur</i> <i>Initiierung einer</i> <i>zytotoxischen</i> <i>Chemotherapie,</i> <i>rPFS,</i> <i>TTM,</i> <i>Verträglichkeit</i>  <u>Weitere Endpunkte:</u> Gesundheitszustand nach EQ-5D (VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P, PFS2, PSA Ansprechrate, Zeit bis zur PSA- Progression

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> (Zahl der randomisierten Patienten)	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
				A+ADT: 16,92 [0,1; 42,0] P+ADT: 11,17 [0,1; 37,1]  19.09.2013 erster unterzeichneter <i>Informed Consent</i> 19.05.2017 Datenschnitt		

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

Studie	Prüfintervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
SPARTAN	Apalutamid 240mg (8x30 Softgel-Kapseln bzw. 4x60mg Tabletten) <sup>a</sup> + GnRH - Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	Placebo 240 mg (80x30 Softgel-Kapseln bzw. 4x60mg Tabletten) <sup>a</sup> + GnRH – Agonisten oder - Antagonisten oder chirurgische Kastration	<u>Medikation, die möglicherweise mit Apalutamid interagiert:</u> - CYP3A4 Inhibitoren und Arzneimittel mit einem ähnlichen therapeutischen Index, welche mit CYP3A4 metabolisiert sind (Apalutamid ist ein Induktor von CYP3A4) - CYP2C8 Inhibitoren (z. B. gemfibrozil) - Bei Warfarin soll Prothrombin/ internationale normalized ratio (INR) überprüft werden und eine entsprechende Dosisanpassung von Warfarin stattfinden - Der gleichzeitige Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen bzw. kurzzeitiger Gebrauch (≤4 Wochen) wird erlaubt sofern klinisch indiziert, allerdings muss schnellstmöglich eine Verringerung vollzogen werden
<p>a: Zu Beginn der Studie wurde die Prüfintervention sowie die Kontrolle in Form von 8x30 Softgel-Kapseln verabreicht. Mit dem Amendment INT-6 (18. Mai 2016) wurde die Behandlungsformulierung von Kapseln zu Tabletten verändert, sodass die Medikation 4x60mg Tabletten betrug (siehe Amendment 6, CSR). Die Randomisierung und die Verblindung verblieben unbeeinflusst von der Veränderung, sodass sich auch in den Ergebnissen keine Unterschiede zwischen den Medikationsformen identifizieren lassen. Neu eingetretene Patienten erhielten von Beginn an Tabletten, während vorangegangene Patienten welche zunächst Softgel-Kapseln erhielten einen Wechsel zu Tabletten vollzogen haben.</p> <p>Quelle: (11).</p>			

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

Charakteristika	A+ADT	P+ADT
ITT-Population	N=806	N=401
<b>Demografische Charakteristika</b>		
<b>Alter [Jahre]</b>	<b>N=806</b>	<b>N=401</b>
Mittelwert	73,7	74,1
Median	74,0	74,0
Min; Max	(48; 94)	(52; 97)
Standardabweichung	8,07	7,92

<b>Charakteristika</b> ITT-Population	<b>A+ADT</b> N=806	<b>P+ADT</b> N=401
<b>Altersgruppe (%)</b>	<b>N=806</b>	<b>N=401</b>
<65	106 (13,2%)	43 (10,7%)
65-69	137 (17,0%)	78 (19,5%)
70-74	170 (21,1%)	91 (22,7%)
75-79	185 (23,0%)	80 (20,0%)
80-84	144 (17,9%)	71 (17,7%)
≥85	64 (7,9%)	38 (9,5%)
<b>Geschlecht (%)</b>	<b>N=806</b>	<b>N=401</b>
männlich	597 (100,0)	602 (100,0)
<b>Ethnie (%)</b>	<b>N=806</b>	<b>N=401</b>
Amerikanischer Indianer/ Ureinwohner Alaskas	4 (0,5%)	0
Asiatisch	93 (11,5%)	47 (11,7%)
Schwarz/ afroamerikanisch	48 (6,0%)	20 (5,0%)
Hawaiianer/ Pazifikinsulaner	0	0
Weiß	524 (65,0%)	276 (68,8%)
Andere	1 (0,1%)	1 (0,2%)
Multipel	1 (0,1%)	0
nicht berichtet	135 (16,7%)	57 (14,2%)
<b>Volksgruppe (%)</b>	<b>N=806</b>	<b>N=401</b>
Spanisch oder lateinamerikanisch	11 (1,4%)	5 (1,2%)
Nicht spanisch oder lateinamerikanisch	659 (81,8%)	338 (84,3%)
Nicht berichtet	136 (16,9%)	58 (14,5%)
<b>Körpergewicht [kg]</b>	<b>N=801</b>	<b>N=399</b>
Mittelwert	87,8	85,4
Median	85,0	83,2
Min; Max	(45; 182)	(43; 161)
Standardabweichung	19,45	17,41
<b>Körpergröße [cm]</b>	<b>N=789</b>	<b>N=390</b>
Mittelwert	172,9	172,7
Median	173,0	172,0
Min; Max	(140; 196)	(149; 194)
Standardabweichung	7,93	7,98

<b>Charakteristika</b> ITT-Population	<b>A+ADT</b> N=806	<b>P+ADT</b> N=401
<b>Prostatakarzinom: klinische Erkrankungscharakteristika</b>		
<b>Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (in Jahren)</b>	<b>N= 806</b>	<b>N=400</b>
Mittelwert	8,93	8,78
Median	7,95	7,85
Range	(0,3; 30,4)	(0,8; 26,3)
Standardabweichung	5,227	5,099
<b>Tumorstadium (T-Klassifikation) [N (%)]</b>	<b>N=794</b>	<b>N=394</b>
T1	141 (17,8%)	63 (16,0%)
T2	265 (33,4%)	123 (31,2%)
T3	296 (37,3%)	163 (41,4%)
T4	32 (4,0%)	16 (4,1%)
TX	60 (7,6%)	29 (7,4%)
<b>Lymphknotenbefall (N-Klassifikation) [n (%)]</b>	<b>N=799</b>	<b>N=395</b>
N0	550 (68,8%)	273 (69,1%)
N1	118 (14,8%)	61 (15,4%)
NX	131 (16,4%)	61 (15,4%)
<b>Metastasenstatus zur Diagnose</b>	<b>N=806</b>	<b>N=400</b>
M0	806 (100,0%)	400 (100,0%)
<b>Gleason-Score bei Diagnosestellung (%)</b>	<b>N=784</b>	<b>N=387</b>
<7	152 (19,4%)	72 (18,6%)
7	291 (37,1%)	146 (37,7%)
3+4	157 (20,0%)	65 (16,8%)
4+3	125 (15,9%)	77 (19,9%)
>7	341 (43,5%)	169 (43,7%)
<b>IVRS PSA-Verdopplungszeit (in Monaten)</b>	<b>N= 806</b>	<b>N=401</b>
Mittelwert	4,74	4,76
Median	4,40	4,50
Range	(0,8; 10,0)	(0,7; 10,0)
Standardabweichung	2,31	2,25
<b>ECOG Performance Status</b>	<b>N=806</b>	<b>N=400</b>
0	623 (77,3%)	311 (77,8%)
1	183 (22,7%)	89 (22,3%)

<b>Charakteristika</b> ITT-Population	<b>A+ADT</b> N=806	<b>P+ADT</b> N=401
<b>Baseline Laborparameter</b>		
<b>PSA [ng/mL]</b>	<b>N=806</b>	<b>N=401</b>
Mittelwert	14,90	15,93
Median	7,78	7,96
Range	(0,1; 294,8)	(1,1; 291,8)
Standardabweichung	22,53	23,75
<b>Hämoglobin [g/L]</b>	<b>N=806</b>	<b>N=401</b>
Mittelwert	132,46	132,91
Median	133,00	134,00
Range	94,0; 221,0	92,0; 202,0
Standardabweichung	12,398	13,028
<b>Lactatdehydrogenase (%)</b>	<b>N=147</b>	<b>N=78</b>
Mittelwert	196,04	181,17
Median	186,00	176,50
Range	(132,0; 370,0)	131,0; 293,0)
Standardabweichung	44,291	31,140
<b>Alkalischen Phosphatase [U/L]</b>	<b>N=806</b>	<b>N=401</b>
Mittelwert	80,53	80,21
Median	77,00	78,00
Range	(3,0; 353,0)	(29,0; 257,0)
Standardabweichung	25,63	23,78
<b>Testosteron [nmol/L]</b>	<b>N=806</b>	<b>N=401</b>
Mittelwert	80,53	80,21
Median	77,00	78,00
Range	3,0; 353,0	29,0; 257,0
Standardabweichung	25,63	23,78
A+ADT= Apalutamid und ADT, ADT= Androgendeprivationstherapie, ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, ITT= Intention-To-Treat, Max= Maximum, Min= Minimum, N= Anzahl der einbezogenen Patienten, P+ADT= Placebo und ADT		

*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.*

### Studiendesign

Die Studie SPARTAN ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT vs. Placebo und ADT bei Patienten mit HRM0CRPC verglichen wird. Die Randomisierung erfolgt mittels eines IVRS im Verhältnis 2:1 in den Apalutamid + ADT oder Placebo + ADT Arm. Die Auswahl des ADT (GnRH-Agonist oder -Antagonist) lag im Ermessen des Prüfarztes und die Dosierung sollte mit der jeweiligen Zulassung übereinstimmen. Stratifiziert wird nach der PSADT ( $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate), knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) und der lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1), randomisiert wird zentral in die beiden Behandlungsgruppen.

Um eine einheitliche und konsistente Berechnung der PSADT zu erhalten, stellt das IVRS Kalkulationen basierend auf den PSA-Werten zum Studieneintritt vor Randomisierung der Studienteilnehmer zur Verfügung. Angaben zu knochenerhaltenden Substanzen und der lokoregionären Erkrankung werden von den Prüfarzten zum Zeitpunkt der Randomisierung ergänzt (11).

Eine ADT kann mittels medikamentöser Kastration oder mittels chirurgischer Kastration erfolgen. Als primärer Endpunkt ist das *MFS* definiert. Sekundäre Endpunkte sind das *OS*, die *TTM*, das *rPFS*, die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* und die *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie*. Weitere Endpunkte sind die Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *FACT-P*, der Gesundheitszustand via *EQ-5D (VAS)*, das *PFS2* sowie die *PSA-Ansprechrates* und die *Zeit bis zur PSA-Progression*.

Um die Eignung der Patienten für den Einschluss in die Studie SPARTAN zu überprüfen sollten alle vorliegenden Ergebnisse von bildgebenden Verfahren sowie alle relevanten klinischen Baseline Informationen innerhalb von drei Tagen nach Erhalt zur unabhängigen und verblindeten Überprüfung an ein von einer Drittpartei betriebenes, zentrales Prüflabor gesandt werden. Dieses Vorgehen wird während der Studie SPARTAN auch für die Bewertung der Erkrankungsprogression gemäß einer *Independent Review Committee Charter* praktiziert (11). Gemäß Protokoll sind auch die Proben zur PSA-Bewertung durch ein zentrales Prüflabor bewertet werden, während zugleich eine Verblindung der Ergebnisse für Prüfarzte, Studienteilnehmer und gegenüber dem Sponsor gewährleistet worden ist.

### Patientenpopulation

Insgesamt wurden 1207 Patienten für die Studie herangezogen, von denen in den Apalutamid-Arm N=806 und in den Placebo-Arm N=401 Patienten mittels eines IVRS in Form einer 2:1 Randomisierung eingeteilt werden. Eingeschlossen werden erwachsene männliche Patienten ( $\geq 18$  Jahre) die keine radiographisch nachgewiesene Evidenz einer Fernmetastase, ermittelt durch das BICR, und die ein HRM0CRPC aufweisen. Die Hochrisiko-Konstellation der Studienteilnehmer ist durch eine PSADT von  $\leq 10$  Monaten definiert. Die PSADT wird mittels drei PSA-Werten, während einer bestehenden, kontinuierlichen ADT, ermittelt.



### Studienmedikation

Die Studienteilnehmer sind dazu angehalten worden, die Studienmedikation Apalutamid und ADT bzw. Placebo und ADT (8x30 Softgel-Kapseln bzw. 4x60mg Tabletten) oral einmal täglich mit oder ohne Nahrung einzunehmen. Sofern die Studienteilnehmer Softgel-Kapseln eingenommen haben, konnten sie ihr Behandlungsregime aufgrund von gastrointestinalen Problemen auf zweimal täglich ändern.

Die erste Einnahme der Studienmedikation ist innerhalb von vier Tagen nach der Randomisierung erfolgt. Sofern die Einnahme von Apalutamid und ADT bzw. Placebo und ADT ausgelassen worden ist, sind die Patienten dazu angehalten worden, diese nicht zu ersetzen. Ein Behandlungszyklus beträgt im Rahmen der Studie SPARTAN 4 Wochen (28 Tage) (11).

### Studiendauer

Die Studie besteht aus einer Screening-Phase von bis zu 35 Tagen vor der Randomisierung, um den Einschluss zu prüfen und die Baseline Kriterien zu erheben, einer doppelblinden Behandlungsphase (28-tägige Behandlungszyklen; kontinuierliche Dosierung) und einer Langzeit-Nachbeobachtungsphase (11, 18). Gemäß Protokoll soll die Behandlung bis zur radiographisch nachweisbaren Progression, zum Entzug der Zustimmung, zum Auftreten einer unannehmbaren Toxizität oder bis zum dem Tod des Patienten stattfinden, je nachdem welches Ereignis zuerst eingetreten ist. Auch diejenigen Patienten, welche die Behandlung ohne Evidenz einer radiographischen Progression abgebrochen haben, traten in die Langzeit-Nachbeobachtungsphase ein und führten in einem Turnus von 16 Wochen das planmäßige Behandlungsmanagement und die darin enthaltene Erkrankungseinschätzung bis zur dokumentierten radiographischen Progression fort (11).

Patienten, die die Behandlung aufgrund einer nachweisbaren radiographischen Progression abgebrochen haben, sind in eine anschließende Nachbeobachtungsphase eingetreten. In dieser wird ihnen hinsichtlich der Entwicklung einer symptomatischen Progression, der Initiierung einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie (insbesondere zytotoxische Chemotherapie) alle 16 Wochen gefolgt, bis zum Entzug der Zustimmung, bis zum Auftreten einer unannehmbaren Toxizität oder bis zum dem Tod des Patienten, je nachdem, welches Ereignis zuerst eingetreten ist. Für Patienten, die die Behandlung noch vor Auftreten einer nachweisbaren radiographischen Progression abgebrochen haben, sind ebenfalls in die Nachbeobachtungsphase eingetreten (18).

### Analysezeitraum

Initiiert wurde die Studie SPARTAN am 19. September 2013 (Datum der schriftlichen Zustimmung zur Einverständniserklärung des ersten Patienten). Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 19. Mai 2017.

### Patientencharakteristika

Insgesamt kann festgehalten werden, dass zu Studienbeginn die erhobenen demographischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zur Baseline sowie die Laborwerte zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgeglichen sind.

Das Durchschnittsalter beträgt 73,7 Jahre im Interventionsarm unter Apalutamid und ADT sowie 74,1 Jahre im Kontrollarm unter Placebo und ADT. Auch bezüglich Hautfarbe, Ethnie, Körpergewicht und Körpergröße sind die Daten der Patienten zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die durchschnittliche Zeit zwischen der Diagnose und der Randomisierung liegt bei 8,93 Jahren im Interventionsarm Apalutamid und ADT und bei 8,78 Jahren im Kontrollarm Placebo und ADT. 77,3% der Studienteilnehmer unter Apalutamid und ADT treten mit einem ECOG Performance Status von 0 in die Studie ein (22,3% mit einem ECOG von 1) Gleichmaßen treten 77,8% der Studienteilnehmer unter Placebo und ADT mit einem ECOG Performance Status von 0 in die Studie ein (22,7% mit einem ECOG von 1). Der Tumorstatus sowie der regionale Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Diagnose ist zwischen den Behandlungsarmen gleich verteilt. Im Interventions- und Kontrollarm sind alle Patienten mit einem Metastasenstatus von M0 in die Studie SPARTAN eingeschlossen worden. Der Gleason Score zur Diagnose ist gleichverteilt in beiden Behandlungsarmen. Die PSADT beträgt in der unter Apalutamid und ADT im Durchschnitt 4,74 Monate und unter Placebo und ADT 4,76 Monate und ist damit ausgeglichen.

Der PSA-Wert in ng/mL beträgt im Interventionsarm 14,90 und im Kontrollarm 15,93. Auch die Werte zum Hämoglobin, zur Laktatdehydrogenase, zur alkalischen Phosphatase und zum Testosteron sind zwischen den Behandlungsgruppen gleichverteilt.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie SPARTAN wurde in 234 Zentren in 26 Ländern in Europa, Asien, Australien, Neuseeland, Russland, Kanada und den Vereinigten Staaten durchgeführt. Rund 49,0% (N=395) der Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT und 50,9% (N=204) der Patienten aus dem Kontrollarm Placebo und ADT stammen aus Europa. Insgesamt befinden sich im Interventionsarm 3,8% (N=31) Patienten und im Kontrollarm 5,0% (N=20) Patienten aus Deutschland. Die Mehrheit der Studienteilnehmer, 65,0% (N=524) in der Gruppe Apalutamid und ADT und 68,8% (N=276) in der Gruppe Placebo und ADT sind von weißer Ethnie. Aus den Subgruppenanalysen der Endpunkte ergeben sich keine Belege für pharmakokinetische oder -dynamische Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (vgl. Tabelle 4-75), sodass davon ausgegangen werden kann, dass die vorliegende Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

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

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

Tabelle 4-14: 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			
SPARTAN	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie SPARTAN ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte Phase-III Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT vs. Placebo und ADT im HRM0CRPC verglichen wird. Die Randomisierung ist zentralisiert in einem 2:1 Verhältnis erfolgt und wurde durch ein IVRS unterstützt. Mittels Stratifizierung nach der PSADT ( $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate), knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein) und der lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte Patientencharakteristika niedrig gehalten. Durch die doppelte Verblindung ist Patienten, Prüfarzten und Prüfpersonal die Zuordnung der Patienten zu den Behandlungsarmen nicht bekannt. Die gemäß Protokoll durch ein zentrales Labor durchgeführte unabhängige und verblindete Evaluation von vorliegenden Ergebnissen aus bildgebenden Verfahren sowie von relevanten klinischen Informationen zur Baseline hinsichtlich der Eignungsprüfung von Patienten zum Einschluss in die Studie SPARTAN trägt zudem zur Sicherstellung eines niedrigen Verzerrungspotenzials bei. Eine Entblindung der Studie erfolgte erst nach unabhängiger Evaluation der in diesem Dossier dargestellten Daten durch das *Independent Data Monitoring Committee* (IDMC) und einer daraufhin ausgesprochenen Empfehlung des IDMC. Eine Verzerrung durch die Entblindung liegt deshalb nicht vor. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar. Die Berichterstattung aller relevanten Endpunkte erfolgt nicht ergebnisorientiert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher als gering angesehen.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Mortalität</b>	<b>Morbidität</b>									<b>Lebens- qualität</b>	<b>Verträglichkeit</b>
<b>OS</b>	<b>TTM</b>	<b>MFS</b>	<b>rPFS<sup>a</sup></b>	<b>Zeit bis zur symptomatischen Progression</b>	<b>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</b>	<b>EQ-5D VAS</b>	<b>PSA- Ansprech- rate</b>	<b>Zeit bis zur PSA- Progression</b>	<b>PFS2</b>	<b>FACT-P</b>	<b>UE</b>
<b>Studie SPARTAN</b>											
Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
FACT-P= Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate, MFS= Metastasenfreies Überleben, PFS2= zweites Progressionsfreies Überleben, TTM= Zeit bis zur Metastasierung, rPFS= radiographisches progressionsfreies Überleben, VAS= Visuelle Analogskala, UE= unerwünschte Ereignisse a: Da es sich um die radiographische Messung der Progression der Erkrankung handelt, wird für diesen – im Studienreport „PFS“ genannten - Endpunkt in diesem Dossier der Terminus radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS) verwendet.											

#### 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 4-16: Operationalisierung von OS

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>In der Studie SPARTAN wird das OS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten erfassten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben sind, zensiert.</p> <p>Zudem werden die Daten der Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (lost to Follow-Up) oder die ihr Einverständnis entziehen, zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie am Leben sind, zensiert. Patienten ohne Post-Baseline Informationen werden zum Zeitpunkt der Randomisierung +1 Tag zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wird ein multivariates Modell, eine stratifizierte und eine nicht-stratifizierte Analyse vor und nach Verabreichung nachfolgender Antitumorthérapien durchgeführt.</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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das OS 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
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt OS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt OS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige potentiell verzerrende Aspekte (Baseline-Charakteristika, einflussnehmende Kovariate) werden mittels Sensitivitätsanalysen untersucht. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem vorliegenden Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft. Der Endpunkt OS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx 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 4-18: Ergebnisse für das OS mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	62 (7,7%)	NA [NA; NA]	0,70 [0,47; 1,04] p=0,0757	0,0742
	Placebo+ADT	401	42 (10,5%)	39,03 [39,03; NA]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)



Für den Endpunkt *OS* sind in den vorliegenden Daten nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,3 Monaten insgesamt 62 (7,7%) Todesfälle im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie 42 Todesfälle im Kontrollarm Placebo und ADT zu verzeichnen. Das HR beträgt 0,70 [0,47; 1,04],  $p=0,0757$ . Dies bedeutet, dass das Mortalitätsrisiko unter der Gabe von Apalutamid und ADT um 30% im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT gesenkt wird. Dieser Unterschied erreicht derzeit noch keine statistische Signifikanz. Das mediane Überleben beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,0 Monate und ist in der Gruppe Apalutamid und ADT noch nicht erreicht. Dies untermauert den positiven Trend zugunsten des Behandlungsarms mit Apalutamid. Abbildung 2 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt *OS* für die ITT-Population.

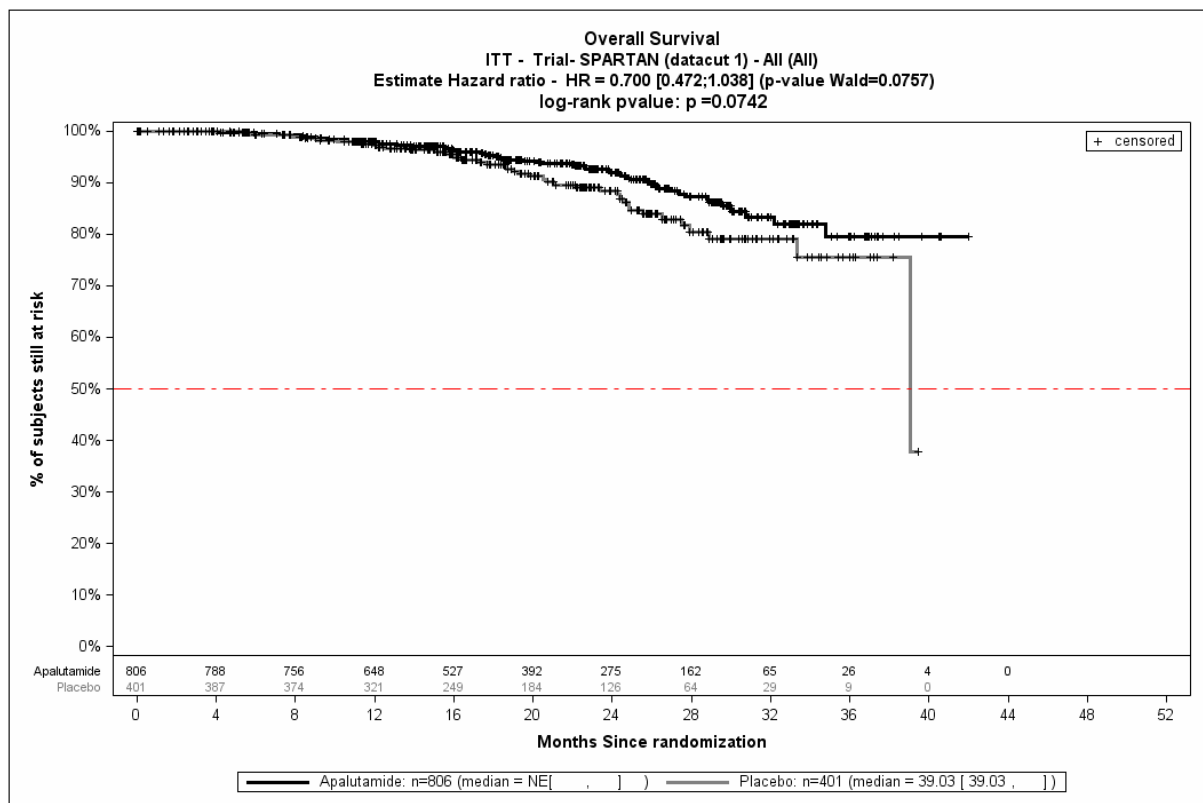


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des OS aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Gesamtschau demonstrieren diese positiven Ergebnisse zum Endpunkt *OS* einen eindeutigen Trend für eine lebensverlängernde Wirkung von Apalutamid und ADT gegenüber Placebo und ADT.

Sensitivitätsanalysen

Ergänzend zur stratifizierten Analyse wurden präspezifiziert eine nicht-stratifizierte Analyse sowie eine nicht-stratifizierte multivariate Analyse durchgeführt. In der multivariaten Analyse wurden die folgenden potentiellen prognostischen Faktoren als zusätzliche Kovariate berücksichtigt, um den Behandlungseffekt adjustiert für relevante Baseline-Charakteristika zu schätzen (11): PSADT ( $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate), Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein), lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1), ECOG Performance Status (0 vs. 1), Anzahl an vorangegangenen Hormontherapien (1 vs.  $\geq 2$ ), Gleason Score ( $\leq 7$  vs.  $\geq 8$ ), Alter (kontinuierlich), Logarithmus des PSA (kontinuierlich). Das adjustierte Hazard Ratio und das dazugehörige 95%-KI für die Behandlung und jeden weiteren Faktor wurde mittels einer Cox Regression geschätzt. Aus Tabelle 4-19 ist zu entnehmen, dass sowohl für die nicht-stratifizierte, als auch für die nicht-stratifizierte multivariate Analyse im Vergleich zur primären OS Analyse konsistente Behandlungseffekte vorliegen.

Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt OS aus SPARTAN

	A+ADT vs. P+ADT
	HR [95%-KI]
Primäre, stratifizierte Analyse	0,70 [0,47; 1,04]
Nicht-stratifizierte Analyse	0,68 [0,46; 1,01]
Nicht-stratifizierte, multivariate Analyse	0,71 [0,47; 1,06]
ADT= Adrogendeprivationstherapie, A+ADT= Apalutamid und ADT, HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, P+ADT= Placebo und ADT	

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

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

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

**4.3.1.3.1.2 Mortalität – Metastasenfreies Überleben (MFS)**

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von MFS

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Der primäre Endpunkt <i>MFS</i> ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfernmetastase, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Patienten ohne Ereignis werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Beobachtung zensiert (oder, sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgt, werden diese Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert).</p> <p>Unterschiedliche Zensierungsregeln sind bei der Auswertung der Daten angewendet worden, in Abhängigkeit davon, ob die Analysen gemäß den Anforderungen der US-amerikanischen (FDA – US regulatorische Leitlinien der Zensierung) oder der europäischen Zulassungsbehörden (EMA – Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) durchgeführt wurden. Sowohl in den regulatorischen Unterlagen als auch im vorliegenden Dossier werden beide Analysearten präsentiert. Im Folgenden findet sich eine Beschreibung von Szenarien, bei welchen die unterschiedlichen Leitlinien der Zensierung für die Auswertung herangezogen worden sind:</p> <p><u>Szenario 1</u></p> <p>Für Daten von Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (lost to Follow-Up), oder für die eine Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) bzw. der Tod nach größer/gleich zwei konsekutiv fehlenden Datenerhebungen oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen eingetreten ist, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, zu welchem der Patient noch als metastasenfrei gilt.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von fehlenden oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen.</p> <p><u>Szenario 2</u></p> <p>Für Patienten, welche vor der Dokumentation einer Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) oder dem Tod eine neue systemische Anti-Tumor-Therapie erhalten, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, vor dem Start der neuen, systemischen Anti-Tumor-Therapie.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von der veränderten Therapieform.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

Studie	Operationalisierung
	<b>Sensitivitätsanalysen:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensitivitätsanalyse zur Progressionsauswertung durch den Prüfarzt anstatt durch das BICR gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse zur Stratifizierung von 152 Studienteilnehmern mittels der korrekten Stratifizierung via US regulatorischen Leitlinien der Zensierung.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse in Form eines nicht-stratifizierten Log-Rank Test gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung.</li> <li>• Sensitivitätsanalyse (BICR) bei welcher 47 Patienten ausgeschlossen werden via US regulatorischen Leitlinien der Zensierung.</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das MFS 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
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Alle Wirksamkeitsendpunkte, welche auf einer radiographischen Tumorbewertung beruhen, wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BICR) bewertet. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *MFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige potentiell verzerrende Aspekte werden mittels Sensitivitätsanalysen adressiert. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden.

Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *MFS* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *MFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Die Ergebnisse in Abschnitt 4.5 zeigen, dass *MFS* als validiertes Surrogat für das *Gesamtüberleben* angesehen werden kann. Xie et al. zeigen dies im lokalisierten Prostatakarzinom und die für die vorliegende Nutzenbewertung durchgeführten Analysen lassen mit ausreichender Sicherheit den Schluss zu, dass die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* für das *OS* insgesamt für das nicht-metastasierte Prostatakarzinom vorhanden ist, d.h. insbesondere auch im HRM0CRPC. Die Ergebnisse zum Endpunkt *MFS* aus der Studie SPARTAN werden deshalb zur Ableitung eines Zusatznutzens im *OS* verwendet und in der Kategorie Mortalität aufgeführt.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für das MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	184 (22,8%)	40,51 [NA; NA]	0,28 [0,23; 0,35] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	194 (48,4%)	16,20 [14,59; 18,40]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Tabelle 4-23: Ergebnisse für das MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	209 (25,9%)	40,51 [29,70; 40,51]	0,30 [0,24; 0,36] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	210 (52,4%)	15,70 [14,55; 18,40]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Für den primären Endpunkt *MFS* ist in den vorliegenden Daten gemäß US regulatorischen Leitlinien der Zensierung bei 184 (22,8%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 194 (48,4%) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Gemäß Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ist bei 209 (25,9%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 210 (52,4%) der Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 41,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,2 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monaten (Ex-US regulatorische Leitlinien) vorliegt. Damit ist das mediane *MFS* um 25,31 bzw. um 25,81 Monate verlängert. Ein Vergleich beider Therapiearme ergibt gemäß den US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ein HR von 0,28 [0,23; 0,35],  $p < 0,0001$ , während auf Grundlage der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ein nahezu identisches HR von 0,30 [0,24; 0,36],  $p < 0,0001$  vorliegt. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase oder den Eintritt des Todes durch die Gabe von Apalutamid und ADT statistisch signifikant um 72% bzw. 70% gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

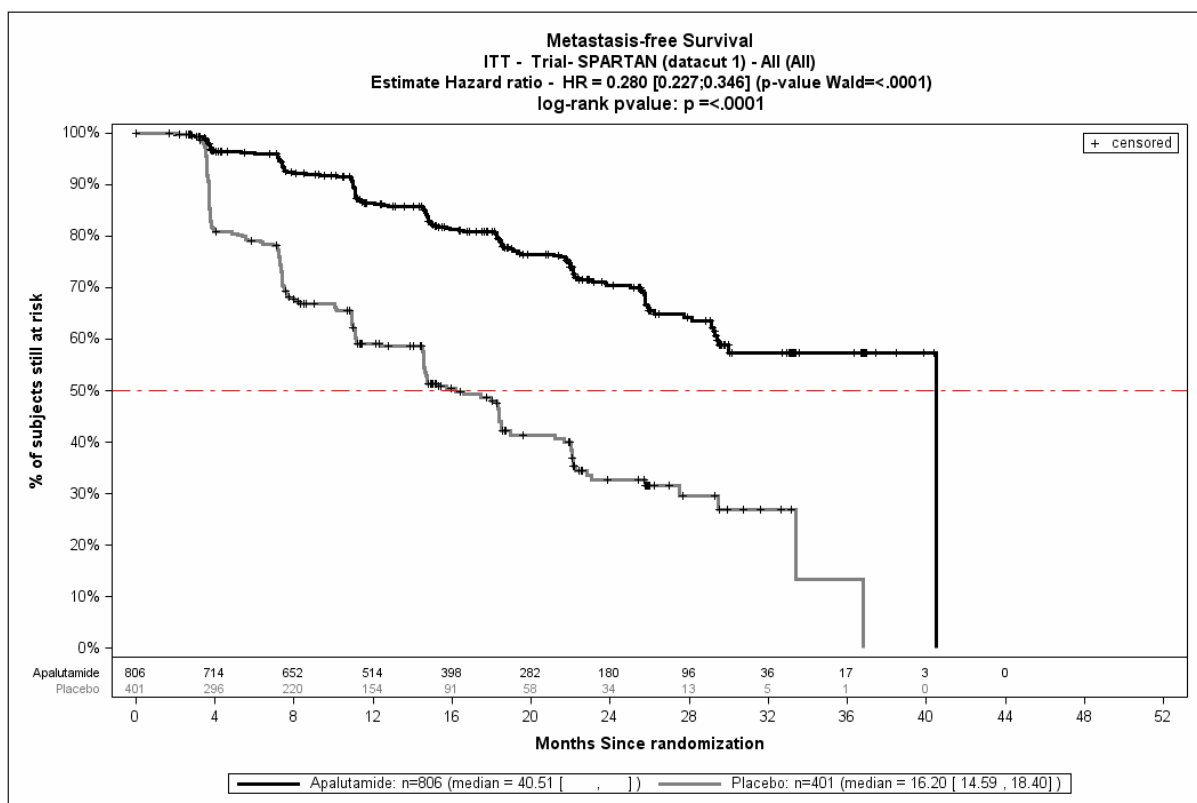


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des MFS (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *MFS* zeigt bei Zensierung anhand der US regulatorischen Leitlinien den eindeutigen Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 3).

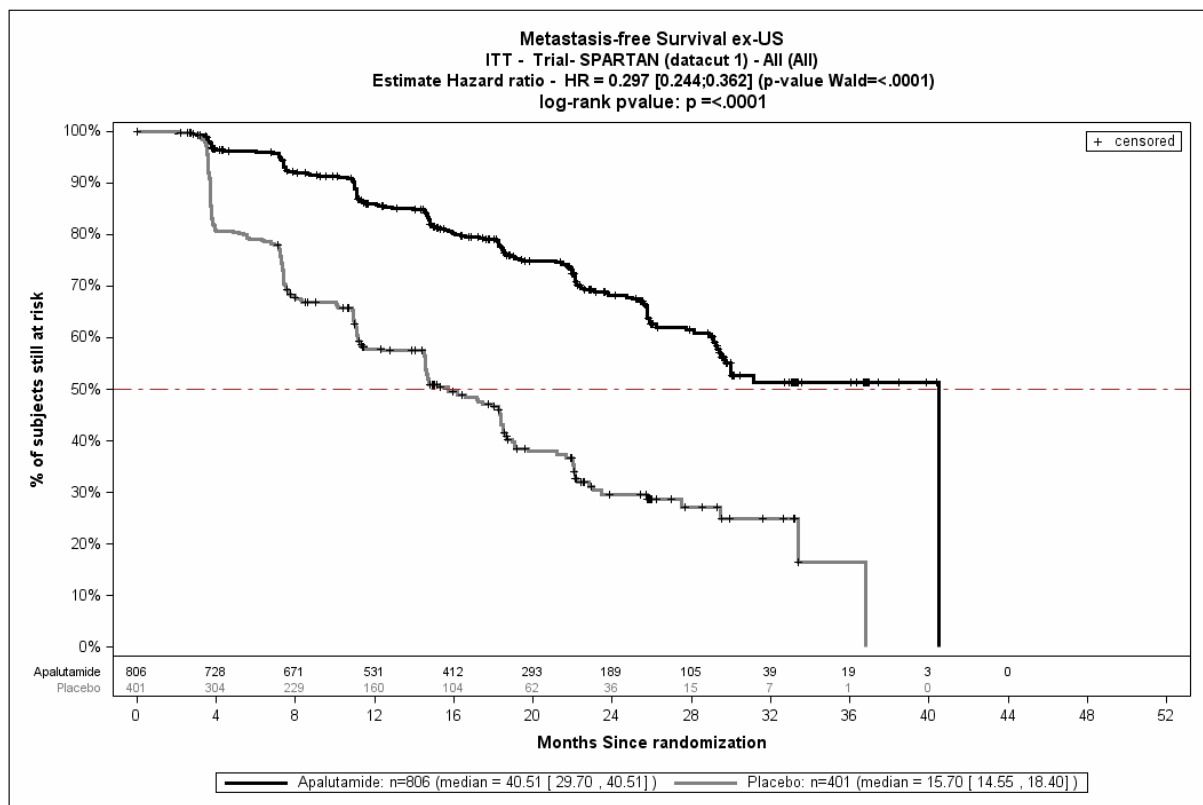


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Auch die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *MFS* zeigt bei Zensierung anhand der Ex-US regulatorischen Leitlinien den eindeutigen Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 4).

### Weitere Sensitivitätsanalysen

#### Progressionsauswertung durch Prüfarzt

In der primären Analyse wird die Progression durch das BICR bestätigt. Als Sensitivitätsanalyse wird die Progression durch den Prüfarzt anstatt durch das BICR gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien evaluiert.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse des Endpunkts *MFS* unter Berücksichtigung der Auswertung durch den Prüfarzt stehen im Einklang mit der Bewertung durch das BICR: Bei dem Vergleich beider Therapiearme auf Basis der Auswertung durch den Prüfarzt gemäß den US regulatorischen Leitlinien sowie Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung zeigen sich statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Apalutamid.



### Weitere Sensitivitätsanalysen

Die folgenden Analysen wurden durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse hinsichtlich der Stratifizierung zu überprüfen:

- Sensitivitätsanalyse zur Stratifizierung von 152 Studienteilnehmern mittels der korrekten Stratifizierung via US regulatorischen Leitlinien der Zensierung.
- Sensitivitätsanalyse in Form eines nicht-stratifizierter Log-Rank Test gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung.

Die Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Stratifizierung von 152 Studienteilnehmern zu Studienbeginn weist mit Hilfe der korrekten Stratifizierung nach, dass gemäß US und Ex-US regulatorischen Leitlinien nahezu kein Unterschied im Vergleich mit der primären Analyse besteht.

Der nicht-stratifizierter Log-Rank Test zeigt, dass die Ergebnisse sowohl mit Zensierung anhand der US als auch Ex-US regulatorischen Leitlinien nahezu identische Ergebnisse im Vergleich zur primären Analyse resultieren.

### Sensitivitätsanalyse aufgrund potentieller Entblindung in nordamerikanischen Studienzentren

Es wurde eine Analyse mit dem Ausschluss von 47 Patienten potentiell entblindeten Patienten durchgeführt, um die Robustheit der primären Analyse hinsichtlich dieser potentiellen Verzerrung zu überprüfen. Bei dieser Sensitivitätsanalyse zeigt sich bei Zensierung anhand US regulatorischer Leitlinien ein identisches Ergebnis mit der primären Analyse.

In der Gesamtschau demonstrieren die ergänzenden Sensitivitätsanalysen einen im Vergleich zur primären Analyse konsistenten und nahezu identischen Behandlungseffekt, wodurch die Robustheit der Ergebnisse der primären Analyse zusätzlich untermauert werden kann (Tabelle 4-24).

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt MFS aus SPARTAN

Sensitivitätsanalyse	US regulatorische Leitlinien der Zensierung	Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung
	A+ADT vs. P+ADT HR [95%-KI]	A+ADT vs. P+ADT HR [95%-KI]
Primäre Analyse (ITT)	0,28 [0,23; 0,35] <sup>a</sup>	0,30 [0,24; 0,36] <sup>a</sup>
Sensitivitätsanalyse zur Progressionsauswertung durch den Prüfarzt anstatt durch BICR (ITT)	0,25 [0,21; 0,31] <sup>a</sup>	0,27 [0,22; 0,33] <sup>a</sup>
Sensitivitätsanalyse zur Stratifizierung von 152 Studienteilnehmern mittels der korrekten Stratifizierung (ITT-Prinzip)	0,29 [0,23; 0,35] <sup>a</sup>	0,30 [0,25; 0,37] <sup>a</sup>
Sensitivitätsanalyse nicht-stratifizierter Log-Rank Test (ITT)	0,30 [0,24; 0,36] <sup>b</sup>	0,31 [0,26; 0,38] <sup>b</sup>
Sensitivitätsanalyse (BICR) bei welcher 47 Patienten aufgrund potentieller Entblindung ausgeschlossen werden	0,28 [0,23; 0,35] <sup>a</sup>	NA

ADT=Androgendeprivationstherapie, A+ADT=Apalutamid und ADT, BICR=blinded independent central review, HR=Hazard Ratio, ITT=Intended-to-treat, KI=Konfidenzintervall, P+ADT=Placebo und ADT, NA=nicht verfügbar

a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT ( $\leq 6$  Monate vs.  $>6$  Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI) berechnet mittels nicht stratifiziertem Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

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

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

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

**4.3.1.3.1.3 Morbidität – Zeit bis zur Metastasierung (TTM)**

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von TTM

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Der Endpunkt <i>TTM</i> ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer BICR-bestätigten<sup>a</sup>, radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfermetastase + 1 Tag. Studienteilnehmer ohne Nachweis einer Fernmetastase werden zum letzten bekannten Beobachtungszeitpunkt zensiert. Sofern keine Behandlung nach der Visite zur Baseline erfolgte, werden diese Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Randomisierung + 1 Tag zensiert.</p> <p>Unterschiedliche Zensierungsregeln sind bei der Auswertung der Daten angewendet worden, in Abhängigkeit davon, ob die Analysen gemäß den Anforderungen der US-amerikanischen (FDA – US regulatorische Leitlinien der Zensierung) oder der europäischen Zulassungsbehörden (EMA – Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) durchgeführt wurden. Sowohl in den regulatorischen Unterlagen als auch im vorliegenden Dossier werden beide Analysearten präsentiert. Im Folgenden findet sich eine Beschreibung von Szenarien, bei welchen die unterschiedlichen Leitlinien der Zensierung für die Auswertung herangezogen worden sind:</p> <p><u>Szenario 1</u></p> <p>Für Daten von Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (lost to Follow-Up), oder für die eine Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) bzw. der Tod nach größer/gleich zwei konsekutiv fehlenden Datenerhebungen oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen eingetreten ist, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, zu welchem der Patient noch als metastasenfrem gilt.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von fehlenden oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen.</p> <p><u>Szenario 2</u></p> <p>Für Patienten, welche vor der Dokumentation einer Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) oder dem Tod eine neue systemische Anti-Tumor-Therapie erhalten, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, vor dem Start der neuen, systemischen Anti-Tumor-Therapie.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von der veränderten Therapieform.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p>a: Bei der BICR-Bestätigung handelt es sich um eine verblindete, unabhängige, zentrale Überprüfung der Progression, d. h. in diesem Fall der Fernmetastase, um Verzerrungspotenziale vorzubeugen und eine einheitliche Bewertung zu garantieren.</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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die TTM 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
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfarzten sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Alle Wirksamkeitsendpunkte, welche auf einer radiographischen Tumorbewertung beruhen, wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BICR) bewertet. Hinweise für sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *TTM* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *TTM* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige potentiell verzerrende Aspekte werden mittels Sensitivitätsanalysen adressiert. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *TTM* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *TTM* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt TTM 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 4-27: Ergebnisse für die TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	175 (21,7%)	40,51 [NA; NA]	0,27 [0,22; 0,34] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	191 (47,6%)	16,59 [14,59; 18,46]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Tabelle 4-28: Ergebnisse für die TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	188 (23,3%)	40,51 [31,15; 40,51]	0,28 [0,23; 0,34] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	204 (50,9%)	15,70 [14,55; 18,40]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Für den Endpunkt *TTM* ist in den vorliegenden Daten gemäß US regulatorischen Leitlinien der Zensierung bei 175 (21,7%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 191 (40,2%) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Gemäß Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ist dies bei 188 (23,3%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT und bei 204 (50,9%) der Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT der Fall. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,59 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monate (Ex-US regulatorische Leitlinien) zu beobachten ist. Damit ist die mediane *TTM* im Behandlungsarm mit Apalutamid um 23,92 bzw. um 24,81 Monate verlängert. Ein Vergleich beider Therapiearme gemäß den US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ergibt ein HR von 0,27 [0,22; 0,34],  $p < 0,0001$ , während auf Grundlage der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ein nahezu identisches HR von 0,28 [0,23; 0,34],  $p < 0,0001$  vorliegt. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase durch die Intervention mit Apalutamid und ADT statistisch signifikant um 73% bzw. 72% gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

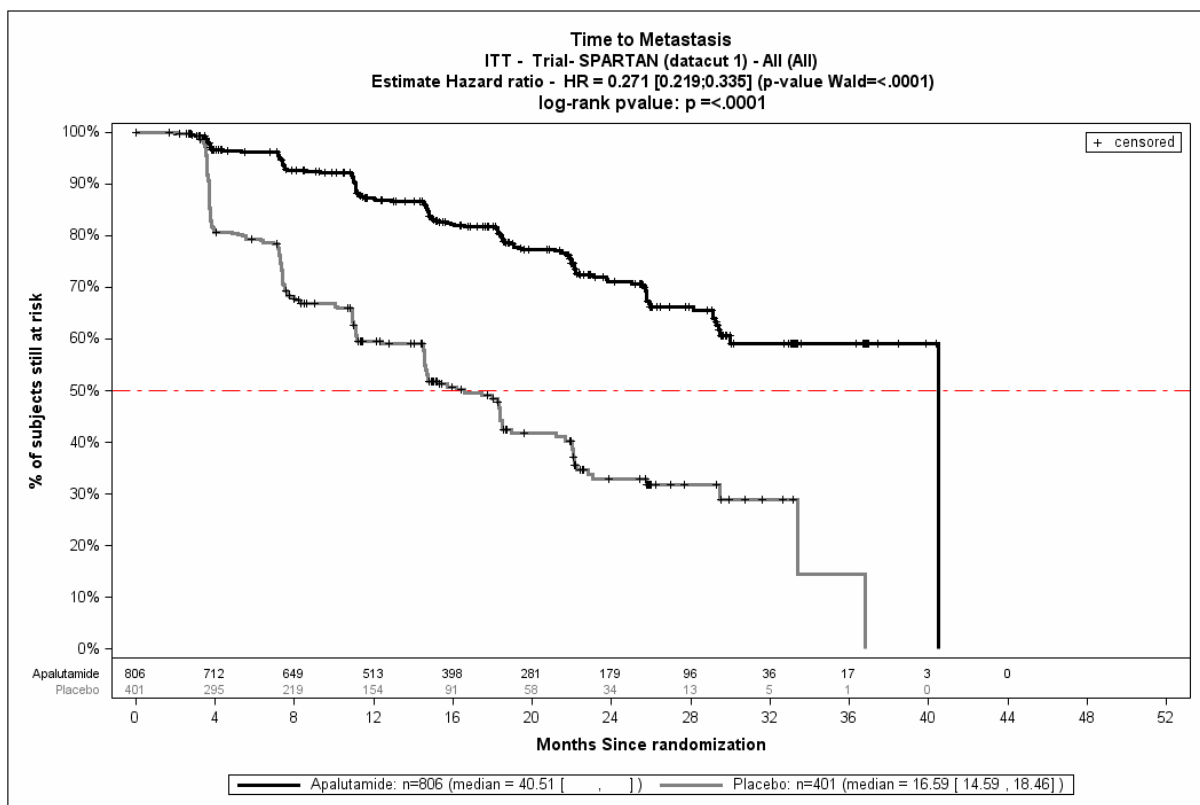


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der *TTM* (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *TTM* zeigt unter Zensierung anhand der US regulatorischen Leitlinien den eindeutigen Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 5).

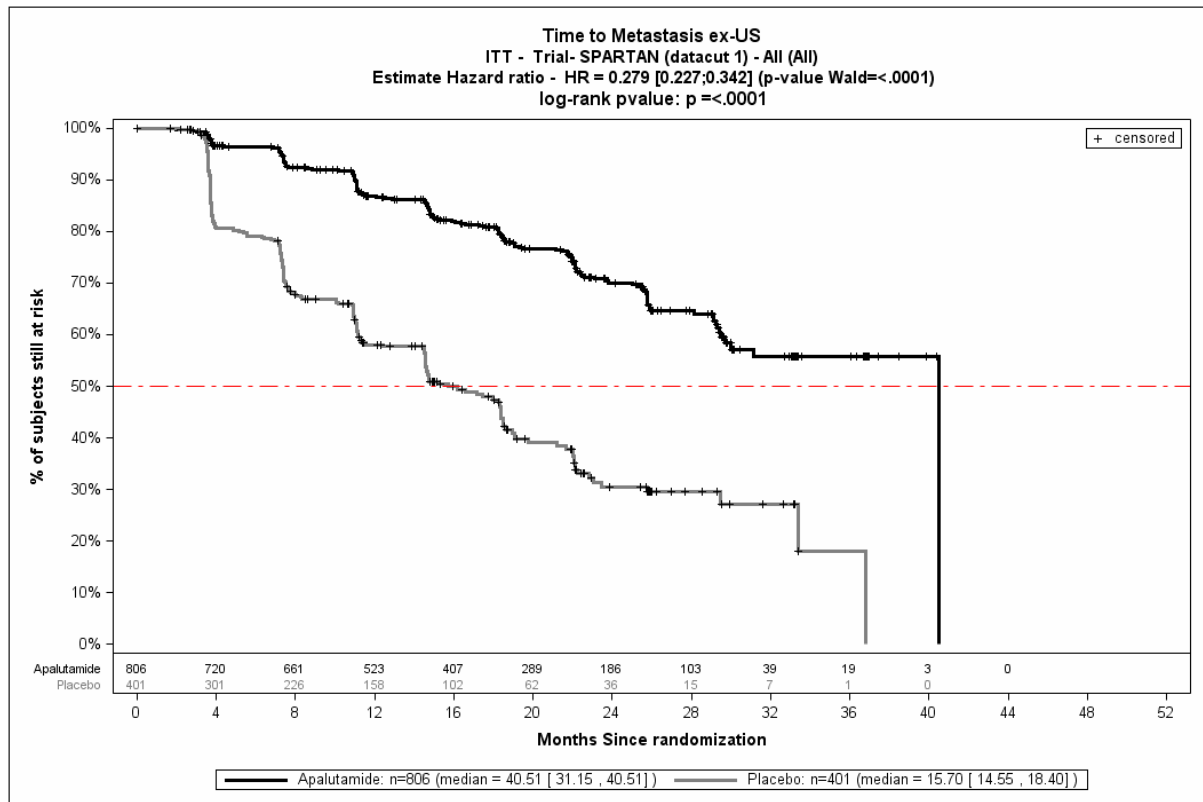


Abbildung 6 Kaplan-Meier-Kurve der TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN  
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Auch für die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *TTM* unter Anwendung der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung zeigt sich ein eindeutiger Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 6).

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

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

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

**4.3.1.3.1.4 Morbidität – radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)**

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Das <i>rPFS</i> beschreibt die Zeit von der Randomisierung bis zur lokoregionären Progression, Knochen- oder Weichteilfernmestastasierung oder die Zeit bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Das <i>rPFS</i> wird in der Studie SPARTAN anhand der RECIST v1.1 Kriterien<sup>b</sup> festgestellt und darüber hinaus über folgende Sachverhalte definiert (18):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Für Studienteilnehmer mit mindestens einer messbaren Läsion wird die Progression der Erkrankung definiert als ein mindestens 20%-iger Anstieg in der Summe des Durchmessers der Hauptläsion. Dabei wird als Referenzwert die kleinste Summe des Durchmessers in der Studie verwendet (dieses Vorgehen impliziert auch die Summe zur Baseline, sofern diese die kleinste in der Studie darstellt). Zusätzlich zum relativen Anstieg um 20% der Hauptläsion muss die Summe insgesamt eine absolute Steigerung von mindestens 5 mm aufweisen. Dazu ergänzend wird auch das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen als Progression berücksichtigt.</li> <li>• Für Studienteilnehmer mit einer auf der CT oder MRT Bildgebung beobachtbaren, jedoch nicht messbaren Erkrankung wird die eindeutige Progression (Repräsentativ für die Veränderung des gesamten Krankheitszustandes) oder das Auftreten von einer oder mehreren neuen Läsionen als Progression berücksichtigt. Für neue Knochenläsionen, detektiert durch einen Knochenscan, wird eine zweite Bildgebungsmodalität (z. B. CT oder MRT) benötigt um die Progression zu bestätigen.</li> </ul> <p>Patienten ohne das Ereignis einer lokoregionären Erkrankungsprogression werden zum letzten bekannten Zeitpunkt der Behandlung zensiert. Patienten ohne Post-Baseline Begutachtung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung +1 Tag zensiert (18).</p> <p>Zusätzlich sind unterschiedliche Zensierungsregeln bei der Auswertung der Daten angewendet worden, in Abhängigkeit davon, ob die Analysen gemäß den Anforderungen der US-amerikanischen (FDA – US regulatorische Leitlinien der Zensierung) oder der europäischen Zulassungsbehörden (EMA – Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) durchgeführt wurden. Sowohl in den regulatorischen Unterlagen als auch im vorliegenden Dossier werden beide Analysearten präsentiert. Im Folgenden findet sich eine Beschreibung von Szenarien, bei welchen die unterschiedlichen Leitlinien der Zensierung für die Auswertung herangezogen worden sind:</p> <p><u>Szenario 1</u></p> <p>Für Daten von Patienten, die während der Beobachtungszeit verloren gehen (lost to Follow-Up), oder für die eine Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) bzw. der Tod nach größer/gleich zwei konsekutiv fehlenden Datenerhebungen oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen eingetreten ist, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, zu welchem der Patient noch als metastasenfrei gilt.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von fehlenden oder nicht-evaluierbaren Beobachtungen.</p>



Studie	Operationalisierung
	<p><u>Szenario 2</u></p> <p>Für Patienten, welche vor der Dokumentation einer Krankheitsprogression (Entwicklung einer Fernmetastase) oder dem Tod eine neue systemische Anti-Tumor-Therapie erhalten, gelten folgende Zensierungsregeln:</p> <p><u>US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Zensierung zum letzten Zeitpunkt der Beobachtung, vor dem Start der neuen, systemischen Anti-Tumor-Therapie.</p> <p><u>Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung:</u> Der Zeitpunkt der Erkrankungsprogression wird definiert durch das erste Datum einer dokumentierten und bestätigten Progression oder durch den Tod des Patienten (je nachdem, was früher erfolgt), unabhängig von der veränderten Therapieform.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p> <p>a: Aufgrund der radiographischen Messung der Erkrankungsprogression, wird für diesen – im Studienreport „PFS“ genannten – Endpunkt in diesem Dossier der Terminus radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS) verwendet.                      b: Bei den RECIST v1.1 Kriterien handelt es sich um eine Auflistung an definierten Regeln für die Bewertung von Weichteilmetastasen (fern und lokoregionär), welche das Ansprechen, die Stabilisierung und die Verschlechterung während einer Tumorerkrankung bestimmen.</p>

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das rPFS 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
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüffärzten sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Alle Wirksamkeitsendpunkte, welche auf einer radiographischen Tumorbewertung beruhen, wurden durch ein unabhängiges Prüfkomitee (BICR) bewertet. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *rPFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *rPFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *rPFS* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *rPFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für das rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	200 (24,8%)	40,51 [NA; NA]	0,29 [0,24; 0,36] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	204 (50,9%)	14,72 [14,49; 18,37]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Tabelle 4-32: Ergebnisse für das rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	220 (27,3%)	40,51 [29,41; 40,51]	0,30 [0,25; 0,36] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	219 (54,6%)	14,65 [11,27; 17,97]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Für den Endpunkt *rPFS* ist in den vorliegenden Daten gemäß US regulatorischen Leitlinien der Zensierung bei 200 (24,8%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 204 (50,9%) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Gemäß Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ist dies bei 220 (27,3%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 219 (54,6%) der Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT der Fall. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 14,72 bzw. 14,65 Monaten vorliegt. Damit ist die mediane Zeit bis zum *rPFS* im Behandlungsarm mit Apalutamid um 25,79 bzw. um 25,86 Monate verlängert. Ein Vergleich beider Therapiearme gemäß den US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ergibt ein HR von 0,29 [0,24; 0,36],  $p < 0,0001$ , während auf Grundlage der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung ein nahezu identisches HR von 0,30 [0,25; 0,36],  $p < 0,0001$  vorliegt. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastasierung oder einer lokoregionären Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid statistisch signifikant um 71% bzw. 70% gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

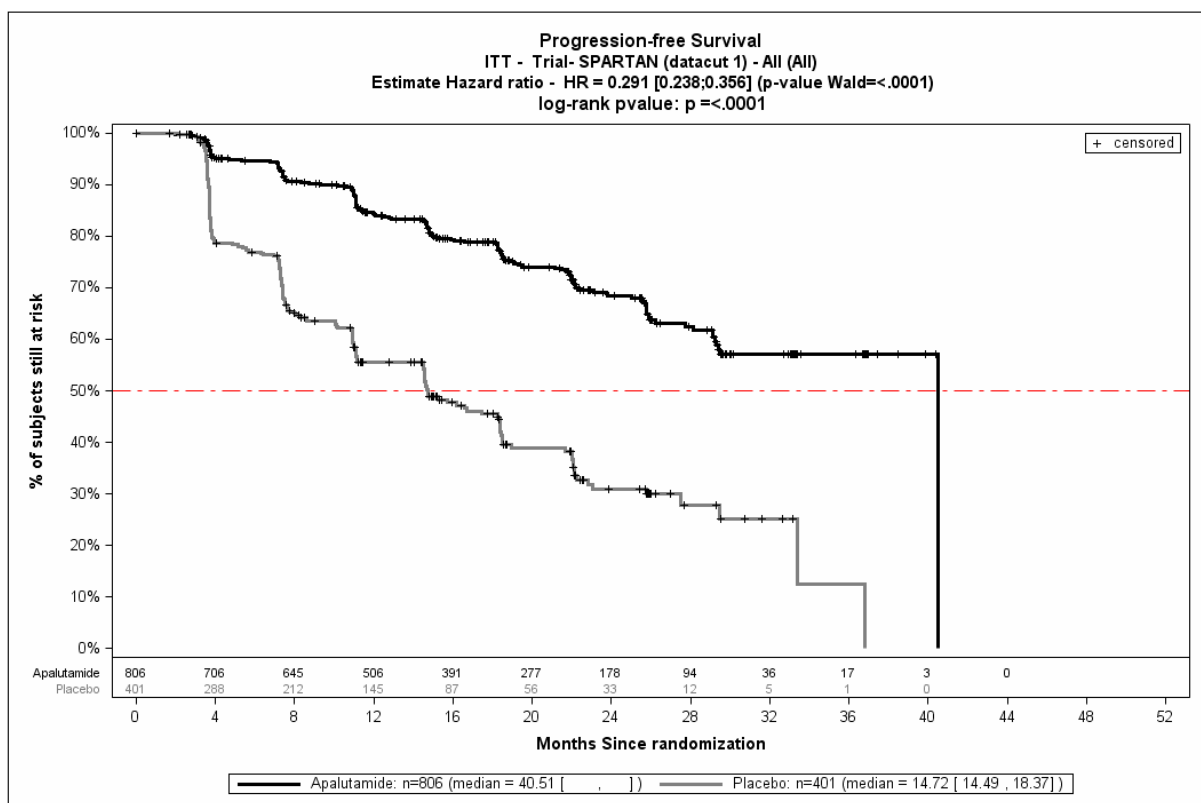


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des *rPFS* (US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN  
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *rPFS* zeigt bei Anwendung der US regulatorischen Leitlinien der Zensierung einen eindeutigen Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT (Abbildung 7).

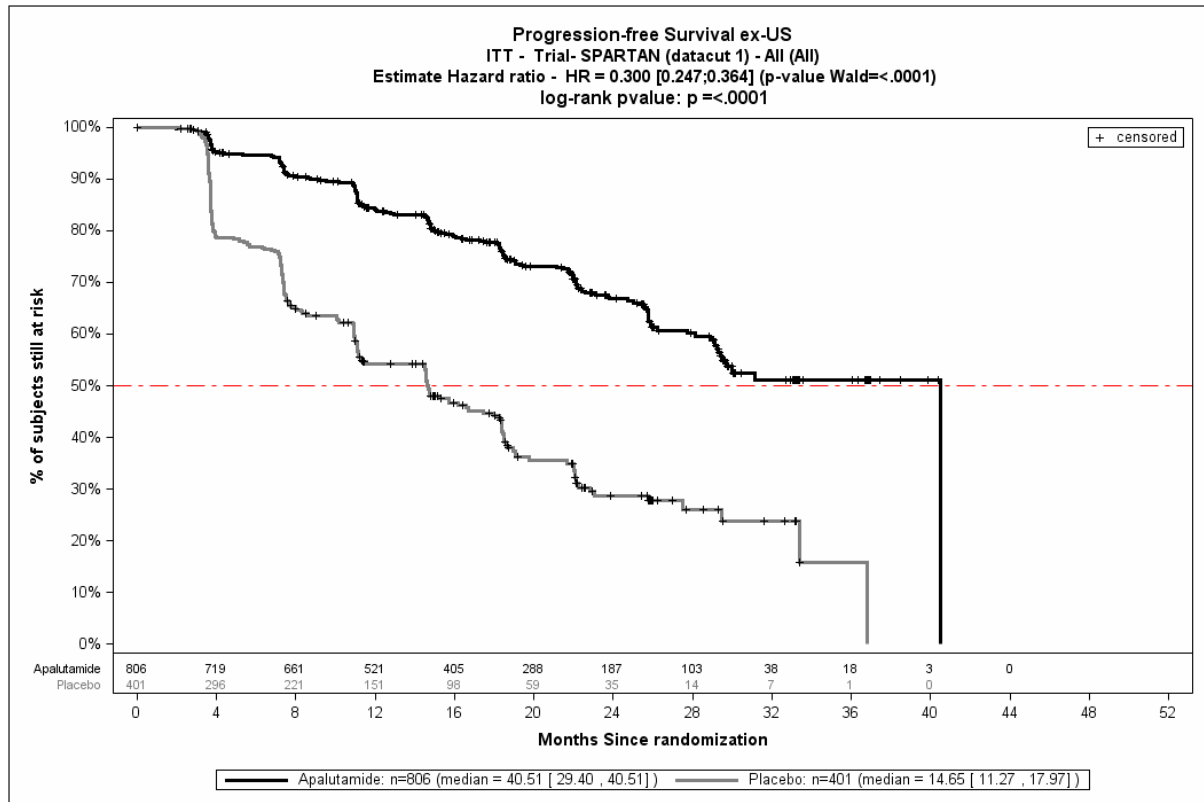


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien) aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Die Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *rPFS* unter Anwendung der Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung verdeutlicht ebenfalls den Unterschied zugunsten der Gabe von Apalutamid in Kombination mit ADT.

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

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

**4.3.1.3.1.5 Morbidität – Zeit bis zur symptomatischen Progression**

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von Zeit bis zur symptomatischen Progression

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Die <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> in der Studie SPARTAN wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation eines der folgenden Ereignisse + 1 Tag:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entwicklung eines SRE wie pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks oder die Notwendigkeit einer chirurgischen Intervention oder einer Strahlentherapie des Knochens.</li> <li>• Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie.</li> <li>• Entwicklung von klinisch signifikanten Symptomen aufgrund einer lokoregionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie.</li> </ul> <p>Die Dokumentation der einzelnen Ereignisse durch den Prüfarzt umfasst, sofern zutreffend, auch assoziierte Nebenwirkungen, Begleitmedikationen sowie Begleitbehandlungen. Die Erhebung des Endpunkts symptomatische Progression erfolgt über die Behandlungsphase hinaus bis hin zur Nachbeobachtung (Follow-Up) zum Gesamtüberleben. Die Dokumentationslogik des Endpunkts <i>Zeit bis zur symptomatischen Progression</i> kann auch dem beigefügten Master-CRF entnommen werden. Patienten ohne eines der beschriebenen Ereignisse werden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu welchem sie noch Ereignis-frei sind (66).</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur symptomatischen 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
SPARTAN	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüffärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Operationalisierung und Dokumentationslogik des durch die Prüffärzte erhobenen Endpunkts *Zeit bis zur symptomatischen Progression* sind transparent im beigefügten Master-CRF nachzuvollziehen (67). Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur symptomatischen Progression mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	64 (7,9%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,32; 0,63] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	63 (15,7%)	NA [36,83; NA]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)



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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die einzelnen Ereignisse der Zeit bis zur symptomatischen Progression des zu bewertenden Arzneimittels aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Skelettbezogene Ereignisse (SRE)</b>						
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	25 (3,1%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,34; 1,14] p=0,1268	0,1234
	Placebo+ADT	401	18 (4,5%)	NA [NA; NA]		
<b>Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie</b>						
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	35 (4,3%)	NA [NA; NA]	0,56 [0,34; 0,92] p=0,0222	0,0205
	Placebo+ADT	401	28 (7,0%)	NA [36,83; NA]		
<b>Klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Intervention oder Strahlentherapie</b>						
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	18 (2,2%)	NA [NA; NA]	0,34 [0,18; 0,62] p=0,0005	0,0003
	Placebo+ADT	401	24 (6,0%)	NA [NA; NA]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist in den vorliegenden Daten bei 64 (7,9%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 63 (15,7%) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 29,7 Monaten. Im Interventionsarm Apalutamid und ADT wird auch das 25% Quantil nicht erreicht. Der Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,45 [0,32; 0,63],  $p < 0,0001$ . Dies bedeutet, dass das Risiko einer symptomatischen Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid statistisch signifikant um 55% gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

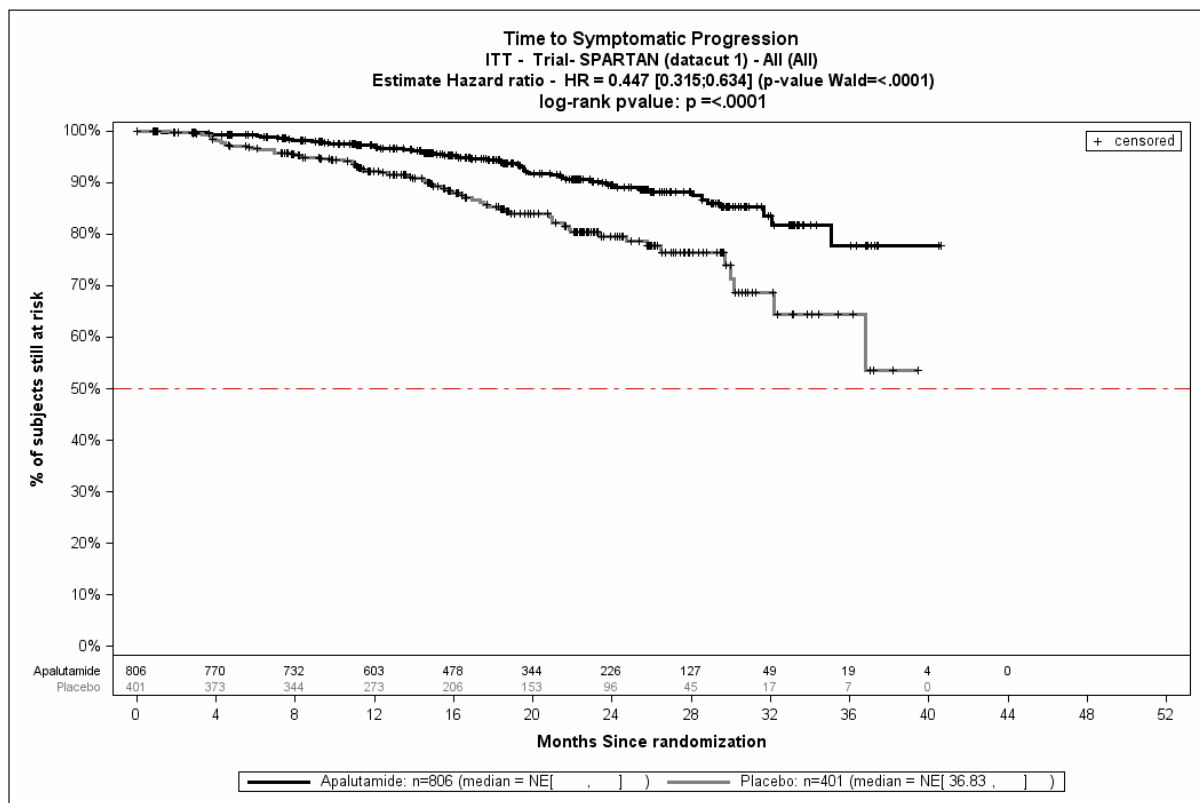


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Ergebnisse differenziert nach den einzelnen Ereignissen:

Auch eine differenzierte Betrachtung der Ergebnisse der Einzelereignisse des Endpunkts *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigen insgesamt gleichgerichtete und bei der Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression sowie im Fall des Ereignisses Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie statistisch signifikante Unterschiede zugunsten des Behandlungsarmes mit Apalutamid (Tabelle 4-36):

So verringert die Gabe von Apalutamid und ADT statistisch signifikant das Risiko einer Entwicklung klinisch signifikanter Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression um 66%, im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT. Darüber hinaus wird das Risiko einer Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie unter der Gabe von Apalutamid und ADT statistisch signifikant um 44% gesenkt. Analog zeigt auch das Ergebnis zum dritten Einzelereignis SRE einen numerischen Vorteil für den Behandlungsarm mit Apalutamid mit einem um 38% reduzierten Risiko eines skelettbezogenen Ereignisses, der allerdings keine statistische Signifikanz erreicht.

Apalutamid weist damit in zwei Einzelereignissen des Endpunkts *Zeit bis zur symptomatischen Progression* einen statistisch signifikanten Vorteil sowie in einem Einzelereignis einen numerischen Vorteil gegenüber Placebo auf, wodurch sich insgesamt auch auf der Detailebene konsistente Ergebnisse zeigen.

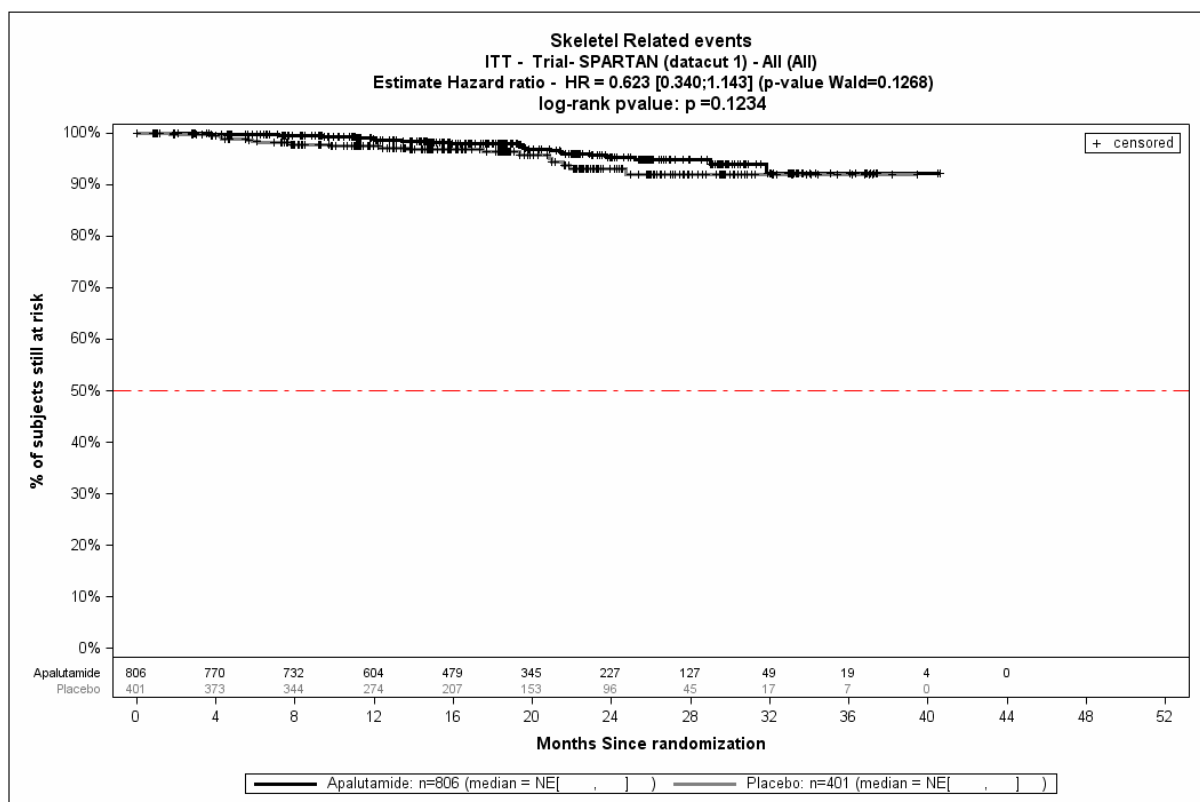


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des Einzelereignisses SRE des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

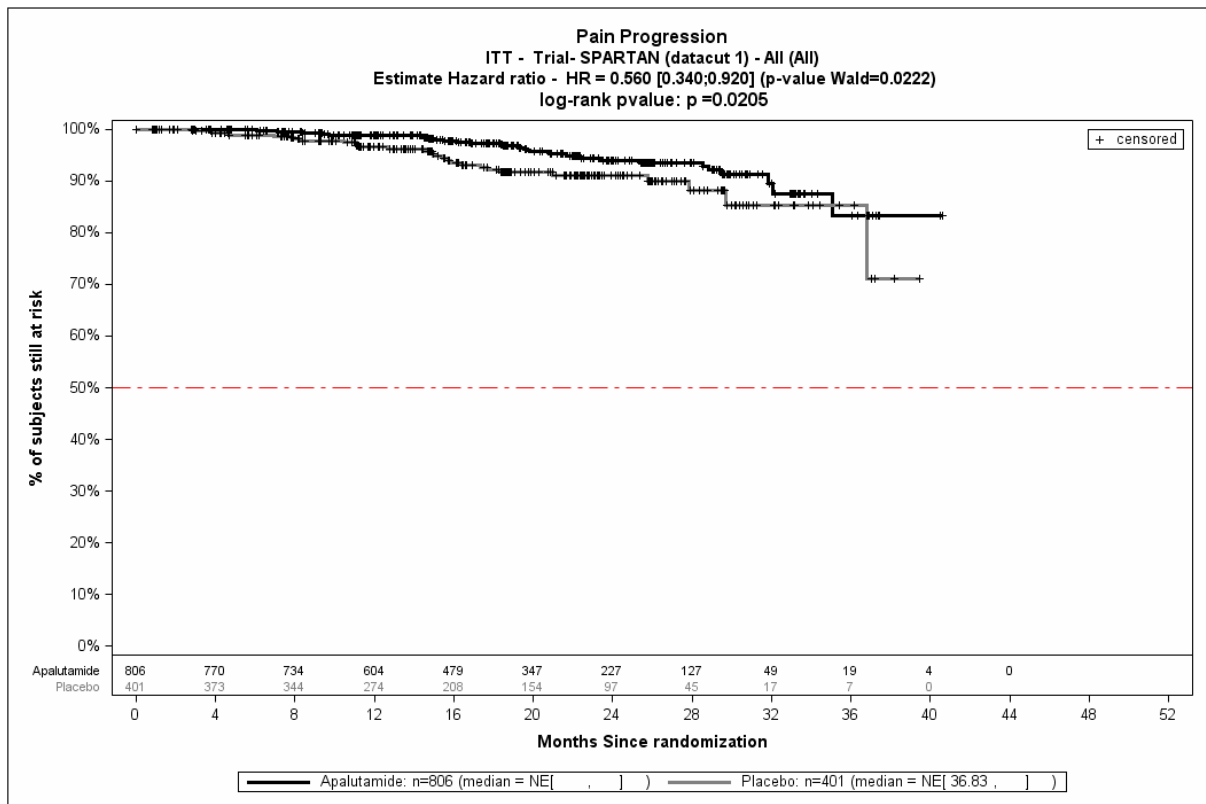


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des Einzelereignisses Schmerzprogression des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

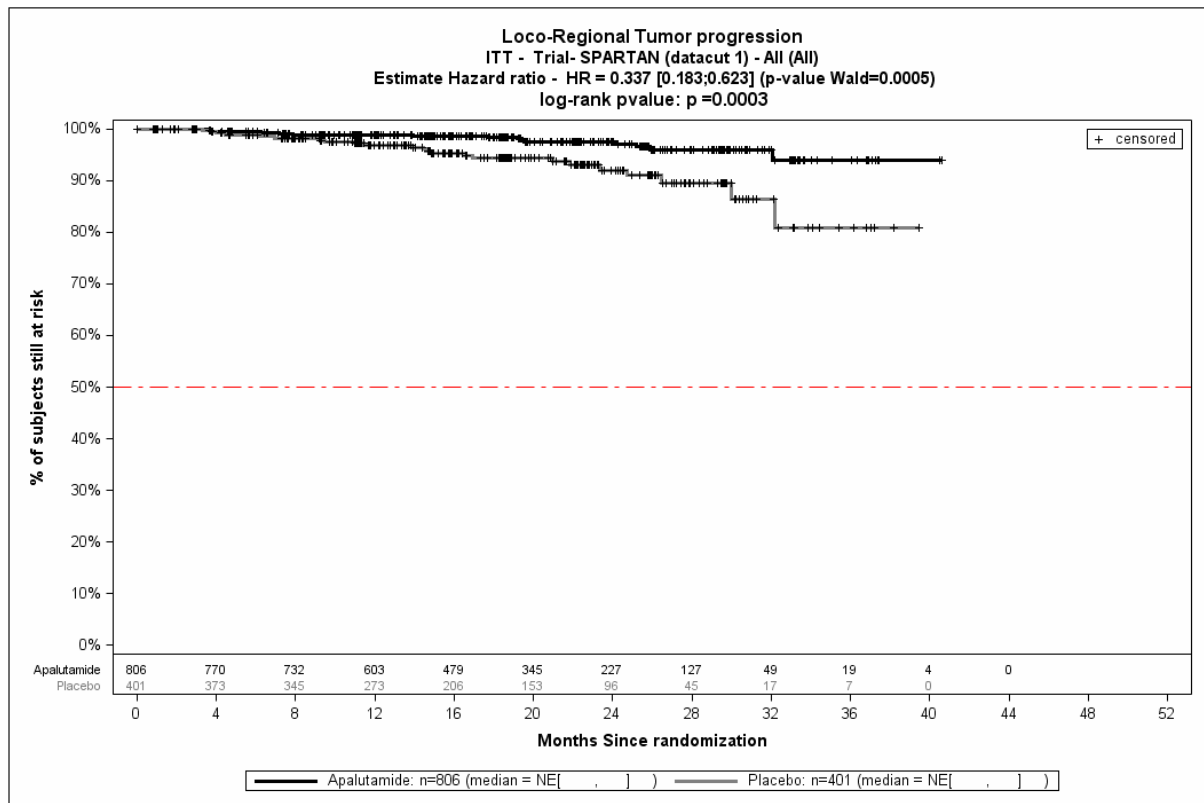


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des Einzelereignisses klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression des Endpunktes Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Kaplan-Meier Kurve des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird der signifikante Unterschied zugunsten des Behandlungsarms mit Apalutamid deutlich. Dies trifft auch für die Kaplan-Meier Kurven der Einzelkomponenten Schmerzprogression und klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression zu (Abbildung 11 und Abbildung 12). Abbildung 10 zeigt außerdem die Kaplan-Meier Kurve für das Einzelereignis SRE.

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

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

**4.3.1.3.1.6 Morbidität – Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie**

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Die <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</i> wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen, zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom, die dem Patienten verabreicht wird + 1 Tag. Die Zeit bis zum Beginn der zytotoxischen Chemotherapie für Patienten, die keine zytotoxische Chemotherapie beginnen, d. h. ohne Ereignis sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt an dem kein Ereignis vorlag, zensiert.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüffärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen relevanten Einfluss auf den Zeitpunkt der Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie haben. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx 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 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittelaus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	46 (5,7%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,29; 0,66] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	44 (11,0%)	NA [NA; NA]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)



Für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist in den vorliegenden Daten bei 46 (5,7%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 44 (11,0%) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantils, zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* von 34,1 Monaten, während die Zeit bei Patienten in der Gruppe Apalutamid und ADT 37,1 Monate beträgt. Ein Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,44 [0,29; 0,66],  $p < 0,0001$ , im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm mit Apalutamid statistisch signifikant um 56% gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

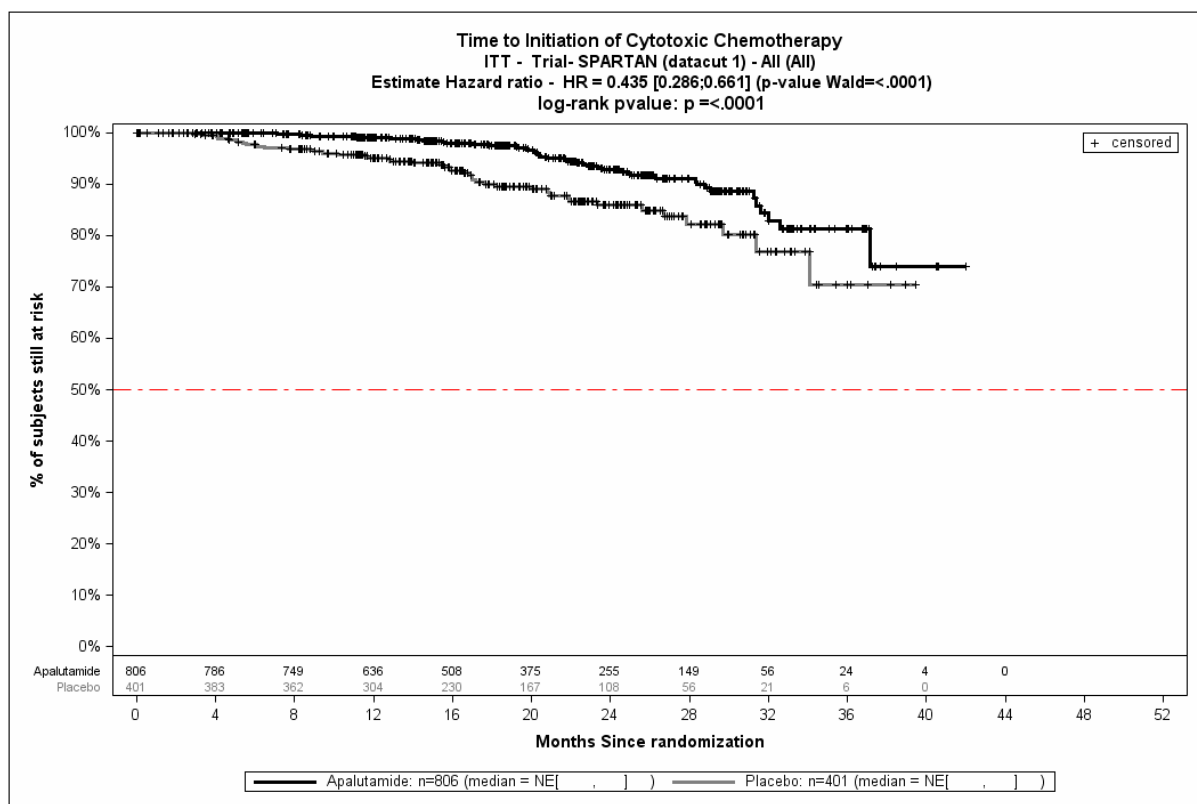


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird der signifikante Unterschied zugunsten der Behandlung mit Apalutamid deutlich (Abbildung 13).

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

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

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

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D (VAS)

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Erhebung zur Baseline, anschließende Erhebung bei jeder geplanten Visite sowie während der Langzeit-Nachbeobachtungsphase für ein Jahr nach Behandlungsende (11):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• An Tag 1 der Zyklen 1-6</li> <li>• An Tag 1 alle zwei Zyklen der Zyklen 7-13</li> <li>• An Tag 1 alle vier Zyklen der restlichen Zyklen (<math>\pm 2</math> Tage)</li> </ul> <p>Das Instrument <i>EQ-5D</i> ist ein generisches Messinstrument zur Messung des Gesundheitszustandes. Es ist aus zwei Komponenten zusammengesetzt, einem deskriptiven Teil bestehend aus 5 Dimensionen mit je 5 Antwortmöglichkeiten und einer visuellen Analogskala. Die Ergebnisse des deskriptiven Teils werden in diesem Dossier nicht präsentiert, da er nur populationsbezogen interpretierbar ist.</p> <p>Domäne <i>EQ-5D (VAS)</i>: Die <i>EQ-5D (VAS)</i> ist eine visuelle Analogskala im Standardlayout einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand). Dabei werden die Befragten gebeten, ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf der Skala einzuschätzen.</p> <p>Klinisch bedeutsame Veränderungen werden durch Responderanalysen sowie die Zeit bis zur Verschlechterung und Verbesserung dargestellt. Dabei werden nur Patienten ausgewertet, von denen der Baseline-Wert und mindestens ein Verlaufswert vorhanden ist. Patienten ohne Baseline-Wert bzw. ohne Verlaufswert werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Als minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Important Difference, MID) wird ein Unterschied um mindestens 7 und 10 Punkte gesehen. Demnach wird die klinisch bedeutsame Veränderung in Form einer Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte bzw. in Form der Zeit bis zu einer Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte operationalisiert.</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 den Gesundheitszustand gemäß dem EQ-5D- des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D (VAS)* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *EQ-5D (VAS)* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

Da der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* in der ITT-Population ausgewertet wird, ist für die Bewertung der Aussagekraft des Endpunktes die Rücklaufquote der ITT-Population zu betrachten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die ITT-Population Studienteilnehmer enthält, die im Studienverlauf verstorben sind. Aus diesem Grund werden diese Teilnehmer zur Berechnung der Rücklaufquoten für das Erhebungsinstrument *EQ-5D-5L* aus der ITT-Population herausgerechnet.

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

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse zur Rücklaufquote des EQ-E5 (VAS) nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo +ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwarte Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklauf- quote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklauf- quote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Baseline	790	803	98,4%	806	98,0%	393	398	98,7%	401	98,0%
Zyklus 2	777	788	98,6%	806	96,4%	386	391	98,7%	401	96,3%
Zyklus 3	767	774	99,1%	806	95,2%	380	383	99,2%	401	94,8%
Zyklus 4	738	753	98,0%	805	91,7%	371	373	99,5%	401	92,5%
Zyklus 5	715	727	98,3%	804	88,9%	351	358	98,0%	401	87,5%
Zyklus 6	693	701	98,9%	804	86,2%	301	303	99,3%	400	75,3%
Zyklus 7	673	683	98,5%	803	83,8%	283	287	98,6%	398	71,1%
Zyklus 9	645	660	97,7%	801	80,5%	263	268	98,1%	397	66,2%
Zyklus 11	612	629	97,3%	794	77,1%	221	223	99,1%	394	56,1%
Zyklus 13	589	603	97,7%	790	74,6%	199	201	99,0%	392	50,8%
Zyklus 17	457	471	97,0%	782	58,4%	135	140	96,4%	387	34,9%
Zyklus 21	351	367	95,6%	771	45,5%	83	87	95,4%	377	22,0%
Zyklus 25	257	264	97,3%	764	33,6%	53	54	98,1%	372	14,2%
Zyklus 29	167	171	97,7%	754	22,1%	35	35	100,0%	364	9,6%
Zyklus 33	88	94	93,6%	747	11,8%	12	13	92,3%	361	3,3%
Zyklus 37	34	35	97,1%	745	4,6%	4	4	100,0%	360	1,1%
Zyklus 41	13	14	92,9%	744	1,7%	1	1	100,0%	360	0,3%
Zyklus 45	4	4	100%	744	0,5%	0	0	-	359	0,0%

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

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

Die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EQ-5D-5L VAS liegt für beide Therapiearme für alle Erhebungszeitpunkte über 90%.

Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 %. Für den Placebo-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 7 und für den Apalutamid-Arm bis Zyklus 13 über 70 %.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse zum Gesundheitszustand gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN (Responderanalyse)

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Verbesserung (MID 7 Punkte)</b>											
SPARTAN	806	374 (46,4%)	18,53 [12,85; NA]	401	163 (40,6%)	NA [11,07; NA]	1,27 [1,00; 1,62] p=0,0605	1,14 [1,00; 1,32] p=0,0530	5,90% [-0,10%; 11,80%] p=0,0524	1,11 [0,92; 1,34] p=0,2613	0,2611
<b>Verschlechterung (MID 7 Punkte)</b>											
SPARTAN	806	432 (53,6%)	10,02 [7,42; 14,85]	401	198 (49,4%)	11,30 [6,47; 18,50]	1,18 [0,93; 1,50] p=0,1981	1,08 [0,96; 1,22] p=0,1777	4,10% [-1,90%; 10,10%] p=0,1778	0,96 [0,81; 1,14] p=0,6177	0,6204
<b>Verbesserung (MID 10 Punkte)</b>											
SPARTAN	806	313 (38,8%)	NA [NA; NA]	401	141 (35,2%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,92; 1,50] p=0,2266	1,11 [0,94; 1,30] p=0,2038	3,80% [-2,00%; 9,50%] p=0,2022	1,06 [0,87; 1,30] p=0,5481	0,5481
<b>Verschlechterung (MID 10 Punkte)</b>											
SPARTAN	806	408 (50,6%)	14,69 [9,96; 23,95]	401	188 (46,9%)	14,85 [9,27; 18,59]	1,16 [0,91; 1,47] p=0,2539	1,08 [0,95; 1,22] p=0,2296	3,70% [-2,30%; 9,70%] p=0,2295	0,93 [0,78; 1,11] p=0,4281	0,4280

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

a: ITT-Population

b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	OR [95%-KI] p- Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p- Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log- rank p- Wert <sup>d</sup>
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											



Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* zeigen sich in der Studie SPARTAN keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von 7 und 10 Punkten. Abbildung 14 bis Abbildung 16 zeigen die entsprechenden Kaplan-Meier Kurven.

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

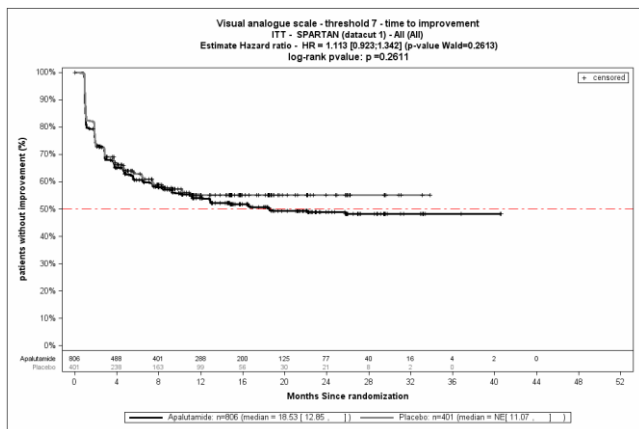


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN

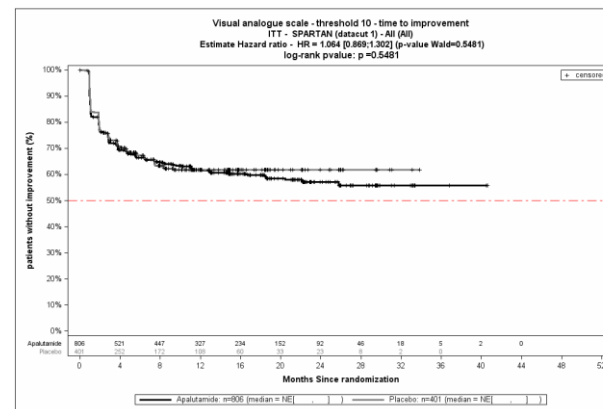


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN

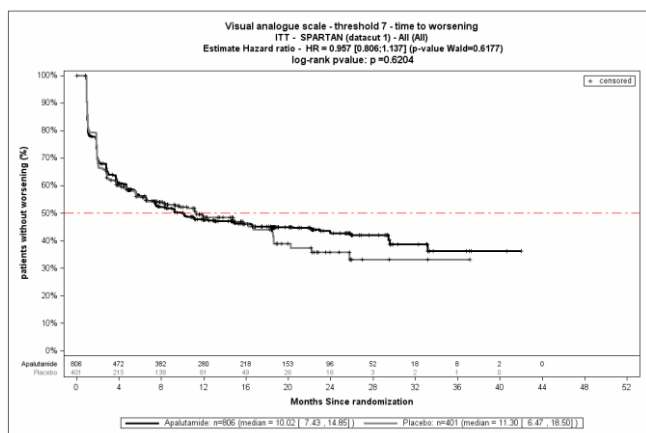


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN

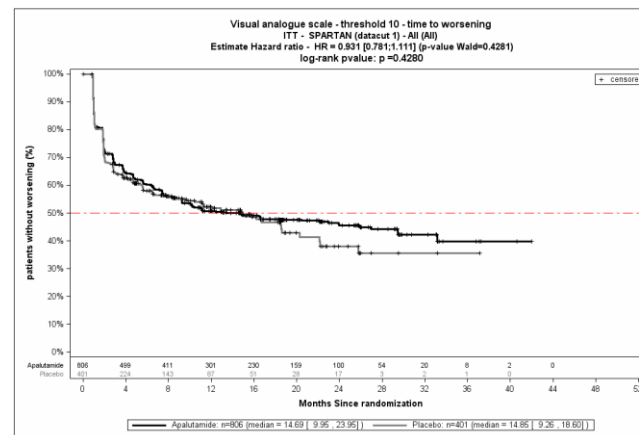


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10 Punkte) gemäß EQ-5D (VAS) aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

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

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

#### **4.3.1.3.1.8 Morbidität – PSA-Ansprechrare**

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung der PSA-Ansprechrare

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
SPARTAN	<p>Die <i>PSA-Ansprechrare</i> wird in der Studie SPARTAN definiert als Anteil an Probanden, die einen mindestens 50%-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline-Wert gemäß den Kriterien der PCWG2 vorweisen. Die Bestätigung eines PSA-Ansprechens erfolgte mittels einer weiteren durch ein Zentrallabor durchgeführten Messung vier oder mehr Wochen nach Erhalt der Probe.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich des Interventions- und Kontrollarms wird das relative Risiko berechnet, für welches die Cochran-Mantel-Haenszel-Methode herangezogen wird (11). Die Analyse bezieht sich auf diejenigen Studienteilnehmer, welche eine bestätigte <i>PSA-Ansprechrare</i> mit einem 50%-igen Rückgang aufweisen. Zusätzlich wird im Nachgang eine zeitadjustierte Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses via Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die PSA-Ansprechrates mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Zudem erfolgte die Bestätigung des Endpunkts durch ein Zentrallabor. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *PSA-Ansprechrates* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *PSA-Ansprechrates* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt PSA-Ansprechrates 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 4-46: Ergebnisse für die PSA-Ansprechrage mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Patienten mit bestätigtem Ereignis n (%) <sup>b</sup>	Patienten mit unbestätigtem Ereignis n (%) <sup>b</sup>	RR [95%-KI] <sup>c</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>d</sup>	p-Wert <sup>e</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	752 (93,3%)	723 (89,7%)	29 (3,6%)	40,09 [20,99; 76,58]	88,94 [45,85; 172,54]	<0,0001
	Placebo+ADT	401	14 (3,5%)	9 (2,2%)	5 (1,2%)			

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, RR=Relatives Risiko

a: ITT-Population

b: Die offizielle Bestätigung eines PSA-Ansprechens wird durch ein Zentrallabor vier oder mehr Wochen nach Erhalt der Proben gegeben. Sofern bei Patienten (noch) kein offiziell bestätigendes Ergebnis durch das Zentrallabor, zum Zeitpunkt der finalen Auswertung, vorgelegen hat, gilt das Ergebnis dieser Patienten als unbestätigt.

c: Relatives Risiko (inkl. 95%-KI) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

e: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* ist in den vorliegenden Daten bei 752 (93,3%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 14 (3,5%) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Es ergibt sich für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* ein relatives Risiko von 40,09 [20,99; 76,58],  $p < 0,0001$ . Das bedeutet, dass im Interventionsarm die Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Ansprechen statistisch signifikant 40-fach höher ist als unter der Gabe von Placebo und ADT. Die zeitadjustierte Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses ergibt ein HR von 88,94 [45,85; 172,54],  $p < 0,0001$ . Dies bedeutet, dass im Interventionsarm die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens des PSA-Werts um 88-fach schneller erfolgt als unter der Gabe von Placebo und ADT.

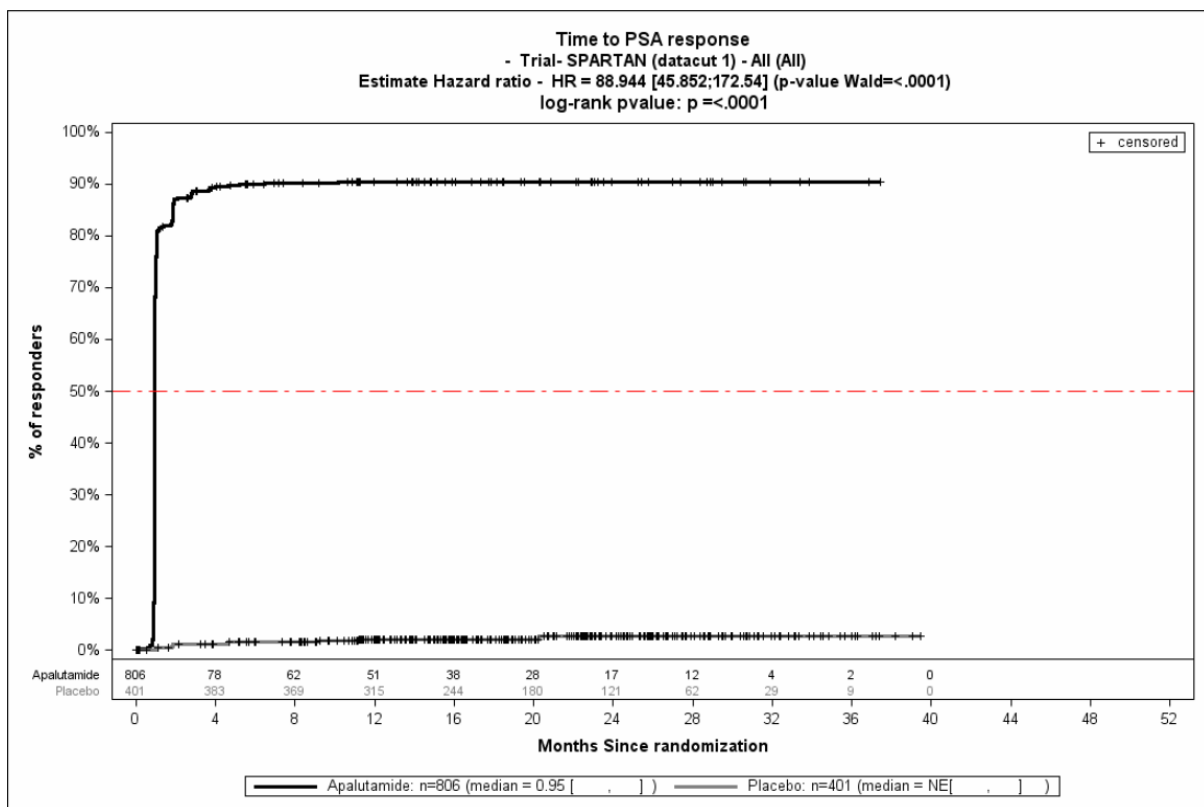


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur PSA-Ansprechrates aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Kaplan-Meier-Kurve des Endpunktes *PSA-Ansprechrates* wird der klare Unterschied zugunsten der Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur Behandlung mit Placebo und ADT deutlich (Abbildung 18).

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

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

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

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung der Zeit bis zur PSA-Progression

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	Die <i>Zeit bis zur PSA-Progression</i> wird in der Studie SPARTAN definiert als der Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien für eine PSA-Progression gemäß PCWG2 + 1 Tag.  Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zur PSA-Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfern, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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



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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Zeit bis zur PSA-Progression mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	192 (23,8%)	NA [36,80; NA]	0,06 [0,05; 0,08] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	334 (83,3%)	3,71 [3,68; 3,78]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* ist in den vorliegenden Daten bei 192 (23,8%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 334 (83,3%) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Die mediane *Zeit bis zur PSA-Progression* ist im Behandlungsarm mit Apalutamid zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht, während sie im Placebo Behandlungsarm bei ca. 3,7 Monaten liegt. Ein Vergleich beider Therapiearme ergibt ein HR von 0,06 [0,05; 0,08],  $p < 0,0001$ , im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der PSA-Progression durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT statistisch signifikant um 94% gegenüber der alleinigen Behandlung mit Placebo und ADT verringert wird.

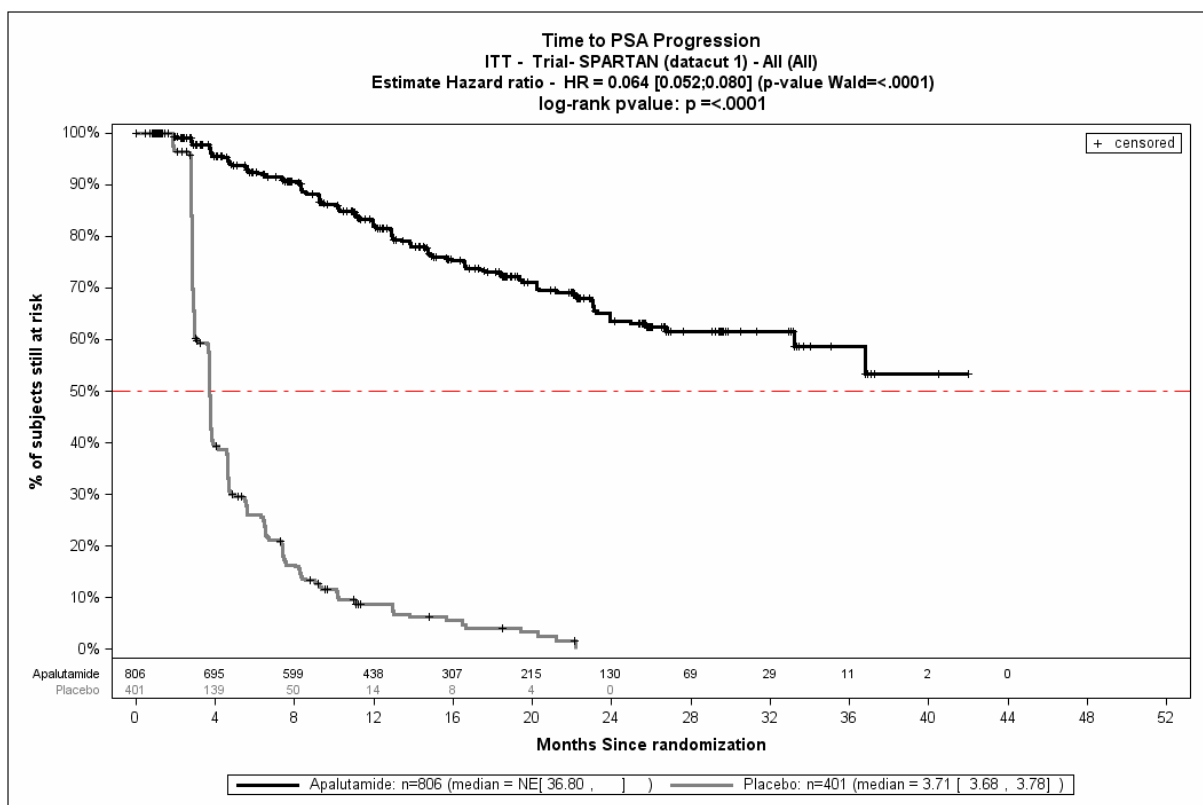


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve der PSA-Progression aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Die Kaplan-Meier-Kurve verdeutlicht den klaren Effekt von Apalutamid und ADT auf den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT (Abbildung 20).

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

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

#### **4.3.1.3.1.10 Morbidität – Zeit bis zum zweiten Progressionsfreien Überleben (PFS2)**

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung des PFS2

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
SPARTAN	<p>Das PFS2 wird in der Studie SPARTAN definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Dokumentation einer Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination), bewertet durch den Prüfarzt, während der ersten nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder durch den Eintritt des Tods (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumortherapie, je nachdem, welches Ereignis früher eingetreten ist + 1 Tag.</p> <p>Patienten ohne ein dokumentiertes Ereignis werden zum letzten in Erfahrung gebrachten Zeitpunkt, zu welchem sie als progressionsfrei gemäß der oben dargestellten Definition gelten, oder zum Todeszeitpunkt zensiert, je nachdem, was früher eingetreten ist.</p> <p>Bei der Analyse zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses werden Log-Rank Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen werden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungs-Strata ermittelt. Die Analyse bezieht alle Studienteilnehmer der ITT-Population ein.</p>

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das PFS2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüferärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *PFS2* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS2* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt *PFS2* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *PFS2* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für das PFS2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus SPARTAN

Studie	Behandlungsarm	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
SPARTAN	Apalutamid+ADT	806	91 (11,3%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,35; 0,65] p<0,0001	<0,0001
	Placebo+ADT	401	78 (19,5%)	39,03 [30,16; 39,03]		

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

Für den Endpunkt *PFS2* ist in den vorliegenden Daten bei 91 (11,3%) Patienten im Interventionsarm Apalutamid und ADT sowie bei 78 (19,5%) Patienten im Kontrollarm Placebo und ADT ein Ereignis zu verzeichnen. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum *PFS2* beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,03 Monate, wohingegen diese in der Gruppe Apalutamid und ADT nicht erreicht worden ist. Ein Vergleich beider Behandlungsarme zeigt ein HR von 0,48 [0,35; 0,65],  $p < 0,0001$ . Dies bedeutet, dass das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumorthherapie oder dem Risiko des Todeseintritts (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie durch die Gabe von Apalutamid zur ADT statistisch signifikant um 52% gesenkt wird.

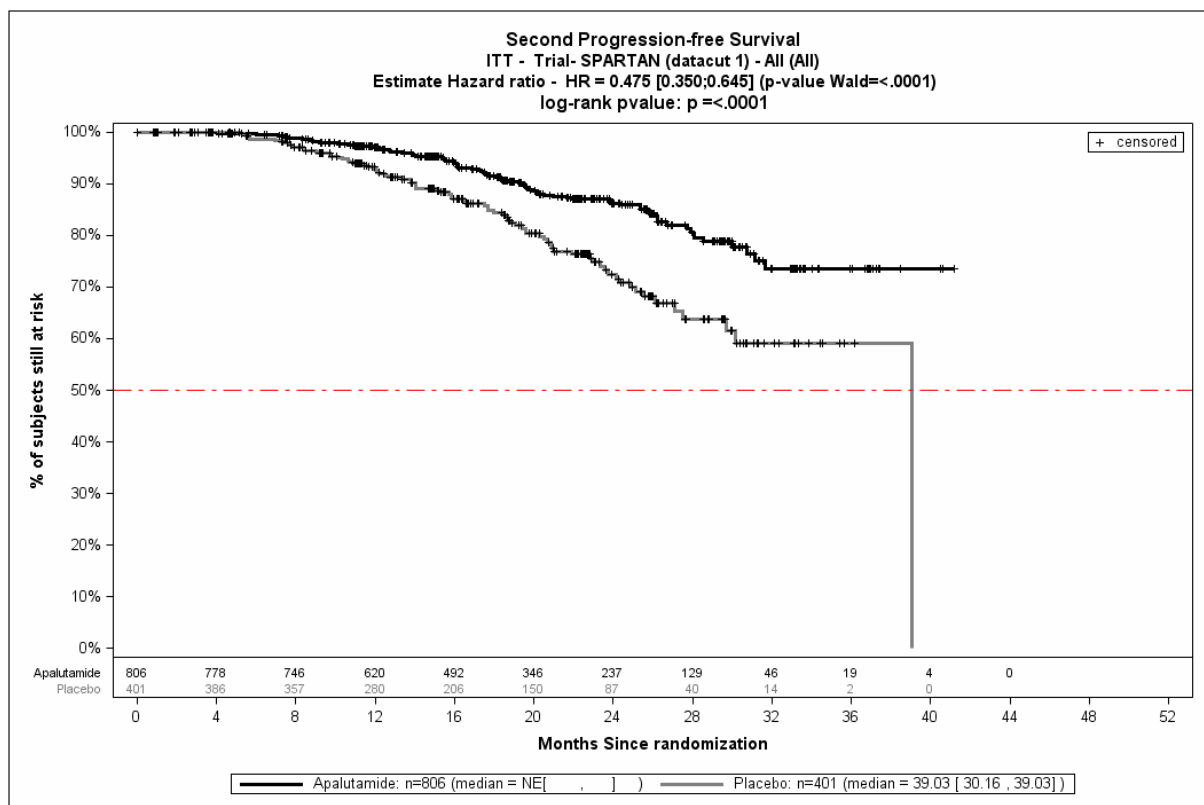


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des PFS2 aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Kaplan-Meier-Kurve wird der statistisch signifikante Vorteil im *PFS2* unter der Gabe von Apalutamid und ADT deutlich (Abbildung 20).

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

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

**4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität - 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 4-53: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß Fact-P

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Erhebung zur Baseline, anschließende Erhebung gemäß nachstehendem Schema sowie während der Langzeit-Nachbeobachtungsphase für ein Jahr nach Behandlungsende:</p> <p>Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• An Tag 1 der Zyklen 1-6</li> <li>• An Tag 1 alle zwei Zyklen der Zyklen 7-13</li> <li>• An Tag 1 alle vier Zyklen der restlichen Zyklen (<math>\pm 2</math> Tage)</li> </ul> <p>Post-Behandlungsphase:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung zur Visite am Behandlungsende und alle 4 Monate bis zum 12. Monate nach Behandlungsende.</li> </ul> <p>Der <i>FACT-P</i> setzt sich aus 5 Subskalen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 Subskalen des generischen Teils des Fragebogens (<i>FACT-G</i>) <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>- <i>FACT-P</i> Gesamtscore (MID=10)</li> <li>- <i>FACT-G</i> 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 Frage des PCS und PWB (MID=2 und 3)</li> </ul> <p>a: Fragen P1-P3 des PCS und Frage GP4 des PWB</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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem vorliegenden Endpunkt ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüfärzten, sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte bestehen nicht. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Der Endpunkt *FACT-P* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *FACT-P* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, SAP und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *FACT-P* als niedrig eingestuft. Der Endpunkt *FACT-P* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

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

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse zum Berücksichtigungsanteil des FACT-P nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	Apalutamid+ADT					Placebo+ADT				
	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>	Patienten (n)	Patienten unter Therapie - Erwartete Fragenbögen (n)	Patienten unter Therapie - Rücklaufquote (%) <sup>a</sup>	ITT - Erwartete Fragebögen abzüglich Todesfälle (n) <sup>b</sup>	ITT – Rücklaufquote abzüglich Todesfälle (%) <sup>b</sup>
Baseline	797	803	99,3%	806	98,9%	395	398	99,2%	401	98,5%
Zyklus 2	781	788	99,1%	806	96,9%	389	391	99,5%	401	97,0%
Zyklus 3	767	774	99,1%	806	95,2%	379	383	99,0%	401	94,5%
Zyklus 4	742	753	98,5%	805	92,2%	371	373	99,5%	401	92,5%
Zyklus 5	717	727	98,6%	804	89,2%	350	358	97,8%	401	87,3%
Zyklus 6	695	701	99,1%	804	86,4%	301	303	99,3%	400	75,3%
Zyklus 7	676	683	99,0%	803	84,2%	283	287	98,6%	398	71,1%
Zyklus 9	649	660	98,3%	801	81,0%	265	268	98,9%	397	66,8%
Zyklus 11	614	629	97,6%	794	77,3%	221	223	99,1%	394	56,1%
Zyklus 13	590	603	97,8%	790	74,7%	199	201	99,0%	392	50,8%
Zyklus 17	456	471	96,8%	782	58,3%	136	140	97,1%	387	35,1%
Zyklus 21	352	367	95,9%	771	45,7%	83	87	95,4%	377	22,0%
Zyklus 25	257	264	97,3%	764	33,6%	54	54	100,0%	372	14,5%
Zyklus 29	167	171	97,7%	754	22,1%	35	35	100,0%	364	9,6%
Zyklus 33	88	94	93,6%	747	11,8%	12	13	92,3%	361	3,3%
Zyklus 37	34	35	97,1%	745	4,6%	4	4	100,0%	360	1,1%
Zyklus 41	13	14	92,9%	744	1,7%	1	1	100,0%	360	0,3%
Zyklus 45	4	4	100,0%	744	0,5%	0	0	-	359	0,0%

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

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

Die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *FACT-P* liegt für beide Therapiearme für alle Erhebungszeitpunkte über 90%. Für die Beurteilung der Rücklaufquoten der ITT-Population wird die erwartete Anzahl an Fragebögen ermittelt, indem die Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer von der Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT-Population abgezogen wird. Auch für diese Population ist zu Baseline die Rücklaufquote in beiden Armen oberhalb von 90 %. Für den Placebo-Arm liegen die Rücklaufquoten bis Zyklus 7 und für den Apalutamid-Arm bis Zyklus 13 über 70 %.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P aus SPARTAN (Responderanalyse)

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RD [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	HR [95%-KI] p-Wert <sub>c</sub>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Physisches Wohlbefinden (PWB) – Verbesserung</b>											
MID 3	806	209 (25,9%)	NA [NA; NA]	401	87 (21,7%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,95; 1,68] p=0,1185	1,20 [0,96; 1,49] p=0,1041	4,30% [-0,80%; 9,30%] p=0,0980	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3146	0,3143
<b>Physisches Wohlbefinden (PWB) – Verschlechterung</b>											
MID 3	806	488 (60,5%)	6,57 [5,55; 8,38]	401	222 (55,4%)	7,42 [5,58; 11,11]	1,23 [0,97; 1,57] p=0,1039	1,09 [0,98; 1,21] p=0,0912	5,10% [-0,80%; 11,00%] p=0,0921	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7782	0,7774
<b>Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Verbesserung</b>											
MID 3	806	376 (46,7%)	NA [11,07; NA]	401	173 (43,1%)	24,51 [8,77; NA]	1,16 [0,91; 1,48] p=0,2589	1,08 [0,95; 1,24] p=0,2341	3,60% [-2,30%; 9,50%] p=0,2314	1,08 [0,90; 1,29] p=0,4274	0,4273
<b>Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Verschlechterung</b>											
MID 3	806	437 (54,2%)	7,46 [5,58; 11,07]	401	218 (54,4%)	4,89 [3,84; 8,38]	0,99 [0,78; 1,26] p=0,9979	1,00 [0,89; 1,11] p=0,9486	-0,20% [-6,20%; 5,80%] p=0,9485	0,88 [0,75; 1,04] p=0,1470	0,1468

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RD [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	HR [95%-KI] p-Wert <sub>c</sub>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Verbesserung</b>											
MID 3	806	422 (52,4%)	8,77 [5,65; 14,92]	401	190 (47,4%)	11,07 [5,62; NA]	1,22 [0,96; 1,55] p=0,1166	1,11 [0,98; 1,25] p=0,1032	5,00% [-1,00%; 11,00%] p=0,1032	1,03 [0,87; 1,23] p=0,7011	0,6994
<b>Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Verschlechterung</b>											
MID 3	806	411 (51,0%)	12,98 [10,88; 18,43]	401	176 (43,9%)	14,75 [10,61; NA]	1,33 [1,04; 1,69] p=0,0238	1,16 [1,02; 1,32] p=0,0204	7,10% [1,10%; 13,10%] p=0,0198	1,08 [0,90; 1,29] p=0,3957	0,3956
<b>Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Verbesserung</b>											
MID 3	806	358 (44,4%)	29,60 [16,62; NA]	401	163 (40,6%)	NA [20,30; NA]	1,17 [0,91; 1,49] p=0,2372	1,09 [0,95; 1,26] p=0,2139	3,80% [-2,10%; 9,70%] p=0,2115	1,04 [0,86; 1,26] p=0,6592	0,6569
<b>Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Verschlechterung</b>											
MID 3	806	522 (64,8%)	4,63 [3,78; 5,58]	401	224 (55,9%)	6,50 [4,70; 9,27]	1,45 [1,14; 1,86] p=0,0034	1,16 [1,05; 1,28] p=0,0027	8,90% [3,10%; 14,80%] p=0,0029	1,17 [1,00; 1,37] p=0,0533	0,0531
<b>Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Verbesserung</b>											
MID 3	806	502 (62,3%)	3,75 [2,89; 4,67]	401	230 (57,4%)	4,67 [3,65; 7,36]	1,23 [0,96; 1,57] p=0,1109	1,09 [0,98; 1,20] p=0,0973	5,00% [-0,90%; 10,80%] p=0,0988	1,07 [0,91; 1,25] p=0,4334	0,4333

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RD [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	HR [95%-KI] p-Wert <sub>c</sub>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung</b>											
MID 3	806	575 (71,3%)	3,84 [3,71; 4,70]	401	266 (66,3%)	3,78 [2,86; 4,80]	1,26 [0,98; 1,64] p=0,0866	1,08 [0,99; 1,17] p=0,0743	5,00% [-0,60%; 10,60%] p=0,0783	0,98 [0,84; 1,14] p=0,7681	0,7689
<b>Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Verbesserung</b>											
MID 2	806	377 (46,8%)	NA [10,09; NA]	401	149 (37,2%)	NA [NA; NA]	1,50 [1,17; 1,91] p=0,0016	1,26 [1,09; 1,46] p=0,0013	9,70% [3,90%; 15,60%] p=0,0011	1,31 [1,08; 1,58] p=0,0064	0,0063
MID 3	806	282 (35,0%)	NA [NA; NA]	401	106 (26,4%)	NA [NA; NA]	1,50 [1,15; 1,96] p=0,0029	1,33 [1,10; 1,60] p=0,0026	8,60% [3,20%; 14,00%] p=0,0019	1,34 [1,07; 1,68] p=0,0109	0,0107
<b>Schmerz-spezifische Subskala (PRS) – Verschlechterung</b>											
MID 2	806	541 (67,1%)	5,85 [5,49; 6,90]	401	249 (62,1%)	4,63 [3,71; 5,65]	1,24 [0,97; 1,60] p=0,0997	1,08 [0,99; 1,18] p=0,0866	5,00% [-0,80%; 10,70%] p=0,0893	0,92 [0,79; 1,08] p=0,3042	0,3041
MID 3	806	455 (56,5%)	9,96 [7,62; 11,30]	401	207 (51,6%)	9,66 [6,50; 12,95]	1,21 [0,95; 1,54] p=0,1339	1,09 [0,98; 1,22] p=0,1187	4,80% [-1,20%; 10,70%] p=0,1187	0,93 [0,78; 1,10] p=0,3781	0,3780

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RD [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	HR [95%-KI] p-Wert <sub>c</sub>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b><i>Trial Outcome Index (TOI) – Verbesserung</i></b>											
MID 5	806	443 (55,0%)	7,39 [5,55; 10,19]	401	211 (52,6%)	5,62 [4,63; 10,15]	1,10 [0,87; 1,40] p=0,4652	1,05 [0,94; 1,17] p=0,4288	2,40% [-3,60%; 8,40%] p=0,4287	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9031	0,9033
MID 6	806	401 (49,8%)	12,85 [8,35; 22,14]	401	184 (45,9%)	11,11 [6,60; NA]	1,17 [0,92; 1,49] p=0,2243	1,08 [0,96; 1,23] p=0,2021	3,90% [-2,10%; 9,90%] p=0,2008	1,03 [0,87; 1,24] p=0,7087	0,7071
MID 9	806	287 (35,6%)	NA [29,60; NA]	401	116 (28,9%)	NA [NA; NA]	1,36 [1,05; 1,77] p=0,0231	1,23 [1,03; 1,47] p=0,0201	6,70% [1,20%; 12,20%] p=0,0175	1,13 [0,91; 1,41] p=0,2592	0,2589
<b><i>Trial Outcome Index (TOI) – Verschlechterung</i></b>											
MID 5	806	607 (75,3%)	2,99 [2,83; 3,75]	401	278 (69,3%)	3,75 [2,89; 4,67]	1,35 [1,03; 1,76] p=0,0332	1,09 [1,01; 1,17] p=0,0272	6,00% [0,60%; 11,40%] p=0,0302	1,08 [0,93; 1,24] p=0,3246	0,3245
MID 6	806	570 (70,7%)	3,84 [3,71; 4,63]	401	261 (65,1%)	4,67 [3,75; 5,68]	1,29 [1,00; 1,67] p=0,0559	1,09 [1,00; 1,18] p=0,0473	5,60% [0,00%; 11,20%] p=0,0503	1,05 [0,90; 1,22] p=0,5520	0,5490
MID 9	806	481 (59,7%)	7,39 [6,47; 9,27]	401	203 (50,6%)	11,07 [8,31; 14,82]	1,44 [1,13; 1,84] p=0,0035	1,18 [1,05; 1,32] p=0,0028	9,10% [3,10%; 15,00%] p=0,0029	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1763	0,1761

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RD [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	HR [95%-KI] p-Wert <sub>c</sub>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>FACT-P total – Verbesserung</b>											
MID 10	806	361 (44,8%)	25,92 [14,75; NA]	401	165 (41,1%)	24,51 [11,11; NA]	1,16 [0,91; 1,48] p=0,2460	1,09 [0,95; 1,25] p=0,2221	3,70% [-2,20%; 9,60%] p=0,2202	1,02 [0,84; 1,22] p=0,8748	0,8745
<b>FACT-P total – Verschlechterung</b>											
MID 10	806	498 (61,8%)	6,60 [5,55; 7,92]	401	222 (55,4%)	8,38 [6,47; 12,91]	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0359	1,12 [1,01; 1,24] p=0,0306	6,50% [0,60%; 12,40%] p=0,0312	1,06 [0,90; 1,25] p=0,4653	0,4652
<b>FACT-G – Verbesserung</b>											
MID 5	806	450 (55,8%)	5,55 [4,60; 7,49]	401	223 (55,6%)	5,36 [3,78; 7,39]	1,01 [0,79; 1,29] p=0,9753	1,01 [0,90; 1,12] p=0,9270	0,30% [-5,70%; 6,20%] p=0,9268	0,95 [0,81; 1,12] p=0,5675	0,5705
MID 7	806	375 (46,5%)	22,31 [12,88; NA]	401	173 (43,1%)	NA [8,48; NA]	1,15 [0,90; 1,46] p=0,2850	1,08 [0,94; 1,23] p=0,2585	3,40% [-2,50%; 9,40%] p=0,2568	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9955	0,9955
MID 9	806	290 (36,0%)	NA [NA; NA]	401	127 (31,7%)	NA [NA; NA]	1,22 [0,94; 1,57] p=0,1488	1,14 [0,96; 1,35] p=0,1323	4,40% [-1,20%; 10,00%] p=0,1276	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5610	0,5609



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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RD [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	HR [95%-KI] p-Wert <sub>c</sub>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>FACT-G – Verschlechterung</b>											
MID 5	806	567 (70,3%)	3,71 [2,89; 4,60]	401	269 (67,1%)	3,81 [2,86; 5,52]	1,17 [0,90; 1,51] p=0,2730	1,05 [0,97; 1,14] p=0,2450	3,30% [-2,30%; 8,90%] p=0,2486	1,00 [0,87; 1,16] p=0,9612	0,9612
MID 7	806	502 (62,3%)	6,47 [4,73; 7,42]	401	235 (58,6%)	7,16 [4,63; 8,44]	1,17 [0,91; 1,49] p=0,2364	1,06 [0,96; 1,17] p=0,2125	3,70% [-2,20%; 9,60%] p=0,2144	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9629	0,9630
MID 9	806	448 (55,6%)	9,27 [7,39; 12,95]	401	196 (48,9%)	12,26 [8,38; 18,50]	1,31 [1,03; 1,67] p=0,0312	1,14 [1,01; 1,28] p=0,0267	6,80% [0,80%; 12,70%] p=0,0266	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4519	0,4519
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, EWB=Emotionales Wohlbefinden (engl. Emotional Well-Being), FACT-G=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – generell (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – General), FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – prostate), FWB=Funktionelles Wohlbefinden (engl. Functional Well-Being), HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PCS=Prostatakarzinom Subskala (engl. Prostate Cancer Subscale), PRS=Schmerzbezogene Subskala (engl. Pain Related Subscale), PWB=Physisches Wohlbefinden (engl. Physical Well-Being), RD=Riskodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Relatives Risiko (engl. Risk Ratio), SFWB=Soziales/ Familiäres Wohlbefinden (engl. Social/ Family Well-Being), TOI=Trial Outcome Index</p> <p>a: ITT-Population</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)</p>											

Bei der Zeit bis Zur Verbesserung der Schmerzen gemessen mit der schmerzspezifischen Subskala (PRS) des *FACT-P* zeigt sich sowohl bei einer MID von 2 Punkten mit einem HR von 1,31 [1,08; 1,58],  $p=0,0064$ , als auch bei einer MID von 3 Punkten mit einem HR von 1,34 [1,07; 1,68],  $p=0,0109$  ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Interventionsarmes mit Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo und ADT (Tabelle 4-56).

Für die weiteren Items ergeben sich keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT.

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

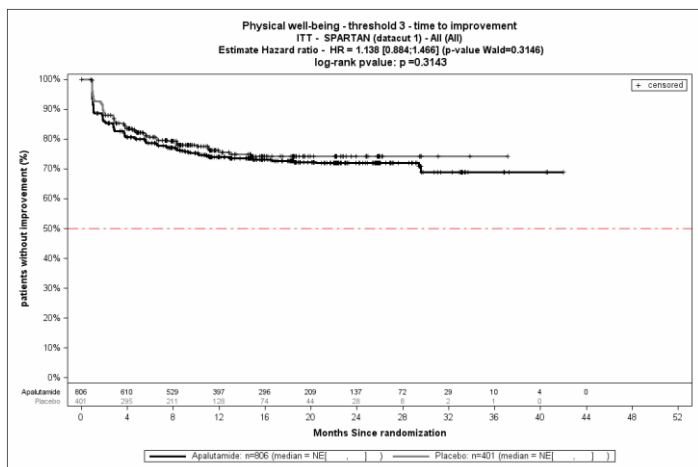


Abbildung 21: FACT-P (PWB; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung

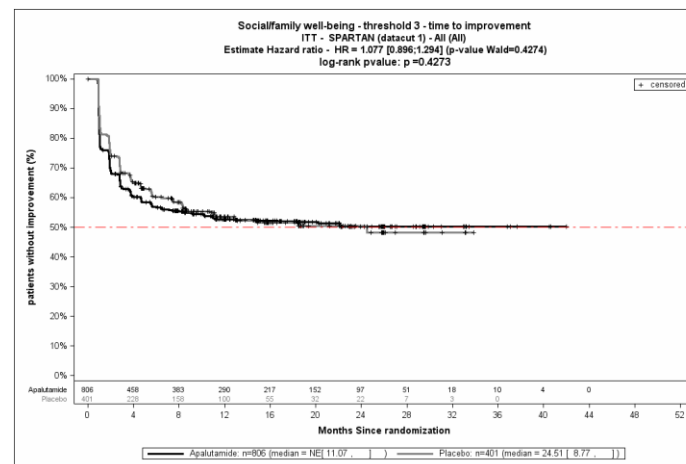


Abbildung 23: FACT-P (SFWB; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung

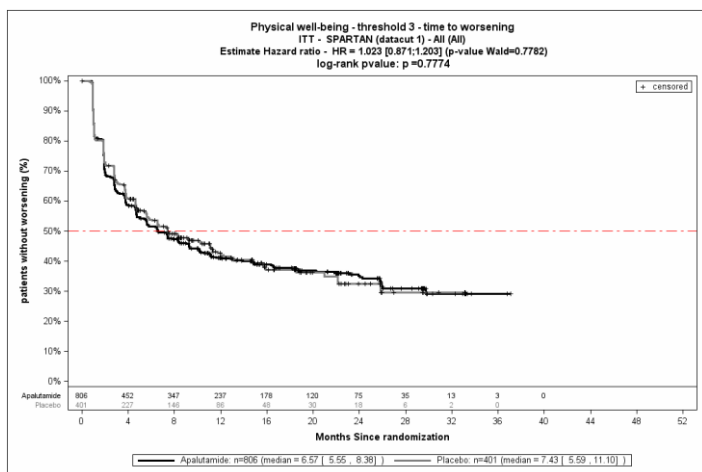


Abbildung 22: FACT-P (PWB; MID3) – Zeit bis zur Verschlechterung

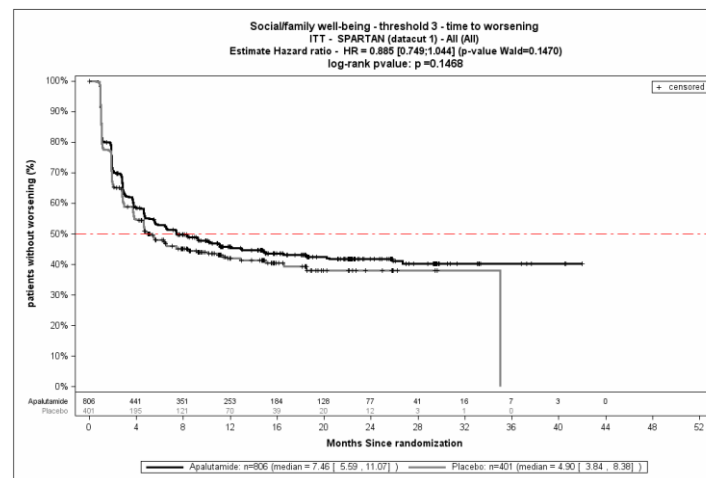


Abbildung 24: FACT-P (SFWB; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung

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

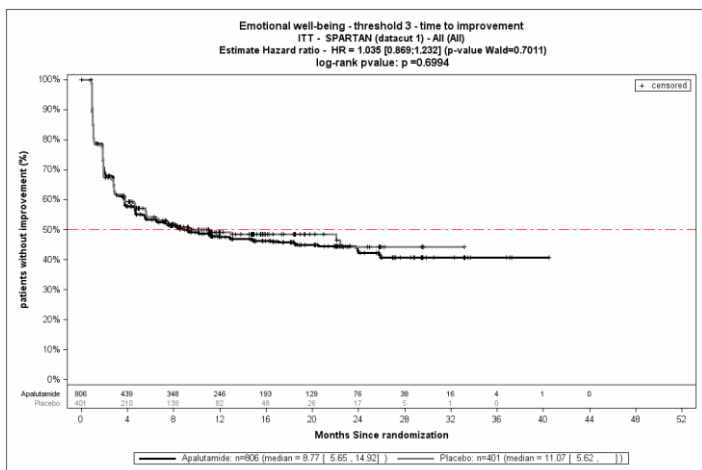


Abbildung 25: FACT-P (EWB; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung

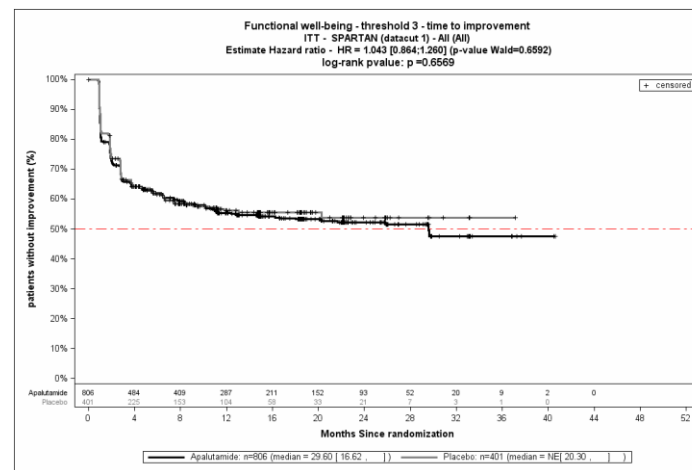


Abbildung 27: FACT-P (FWB; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung

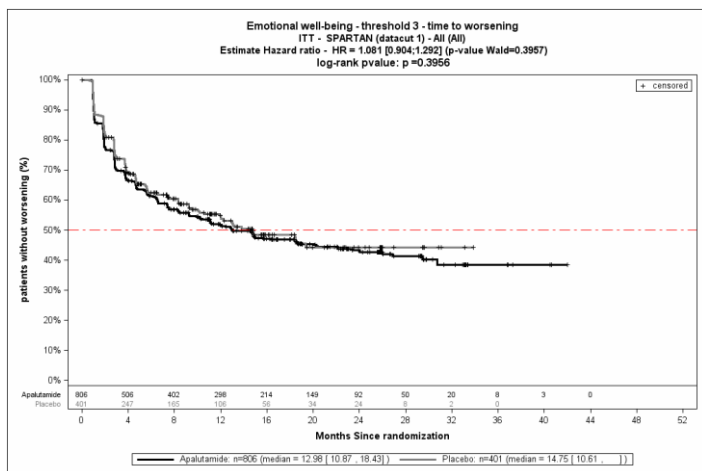


Abbildung 26: FACT-P (EWB; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung

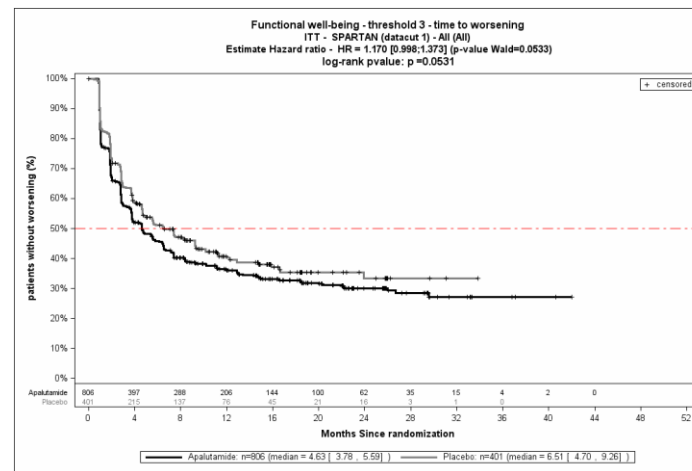


Abbildung 28: FACT-P (FWB; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung

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

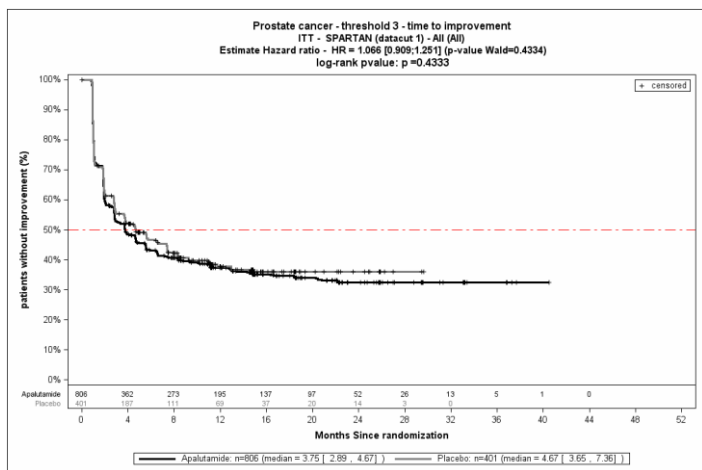


Abbildung 29: FACT-P (PCS; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung

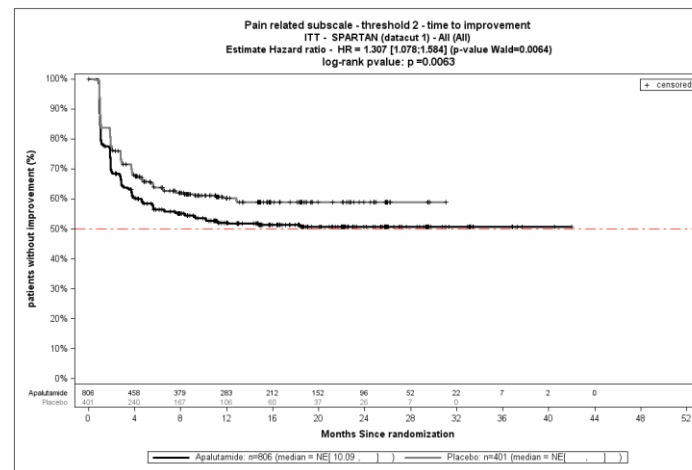


Abbildung 31: FACT-P (PRS; MID 2) – Zeit bis zur Verbesserung

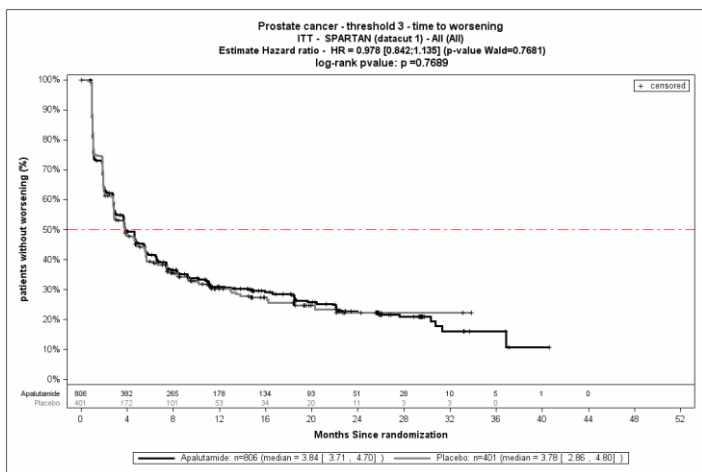


Abbildung 30: FACT-P (PCS; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung

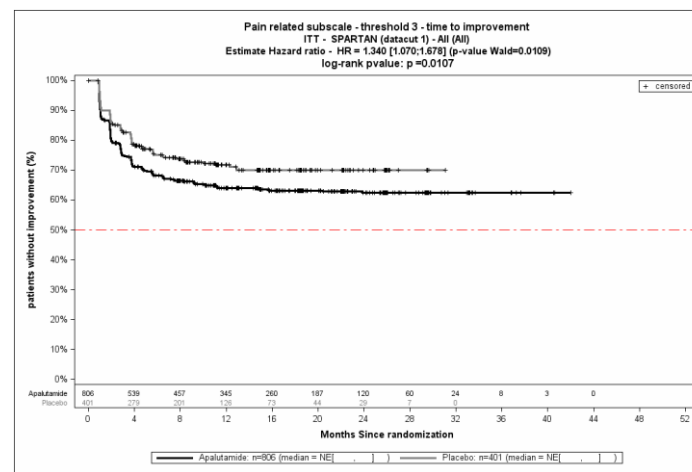


Abbildung 32: FACT-P (PRS; MID 3) – Zeit bis zur Verbesserung

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

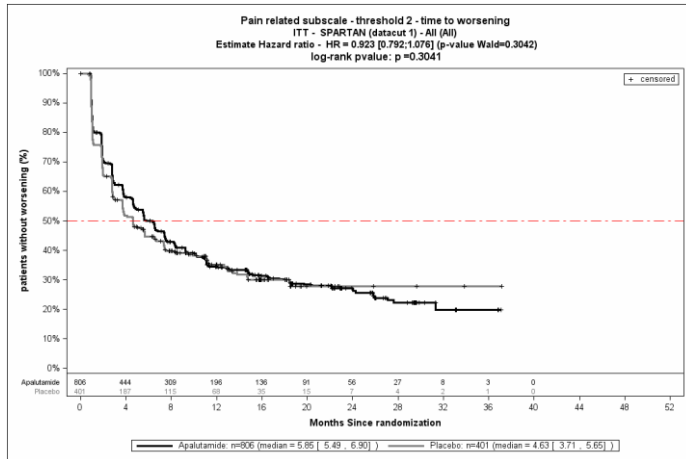


Abbildung 33: FACT-P (PRS; MID 2) – Zeit bis zur Verschlechterung

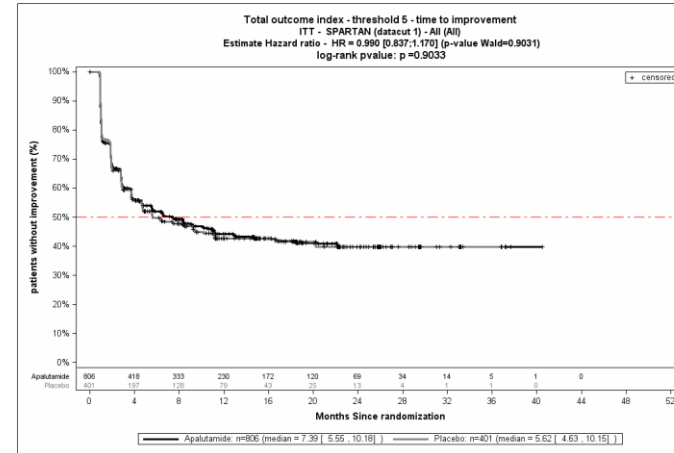


Abbildung 35: FACT-P (TOI; MID 5) – Zeit bis zur Verbesserung

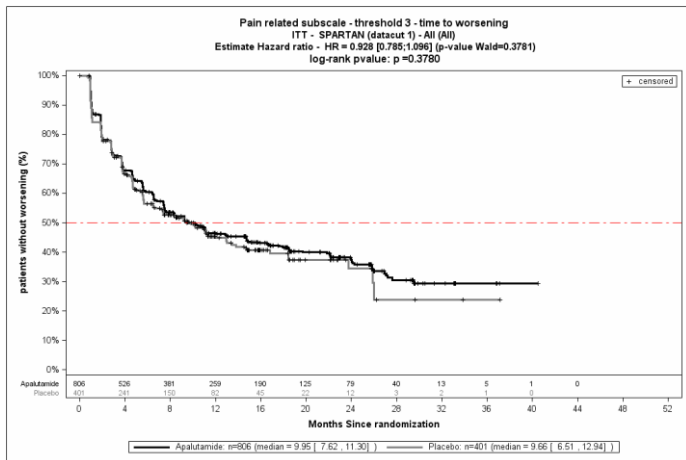


Abbildung 34: FACT-P (PRS; MID 3) – Zeit bis zur Verschlechterung

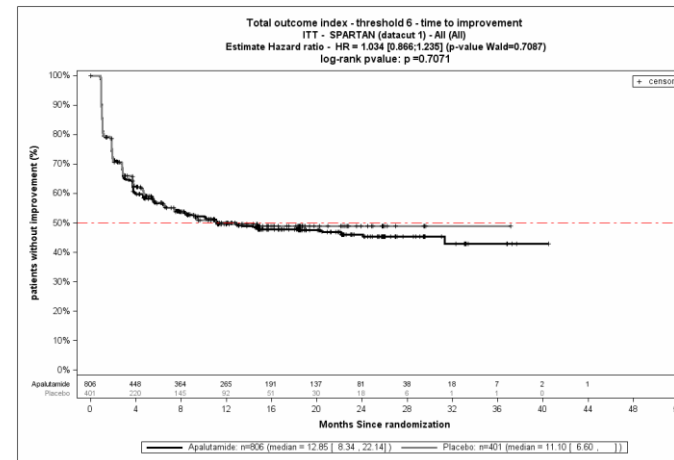


Abbildung 36: FACT-P (TOI; MID 6) – Zeit bis zur Verbesserung

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

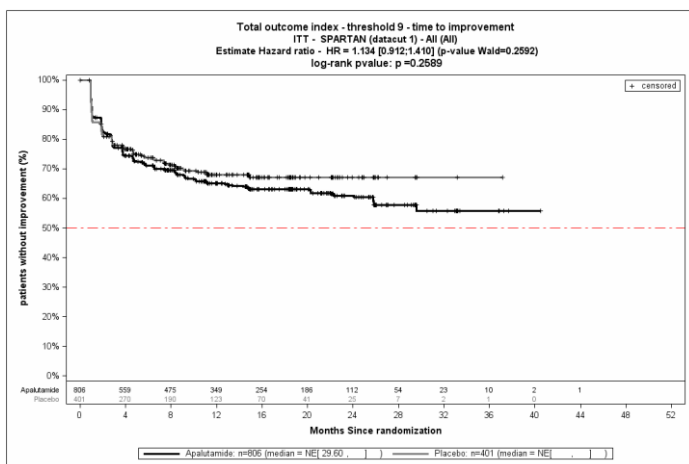


Abbildung 37: FACT-P (TOI; MID 9) – Zeit bis zur Verbesserung

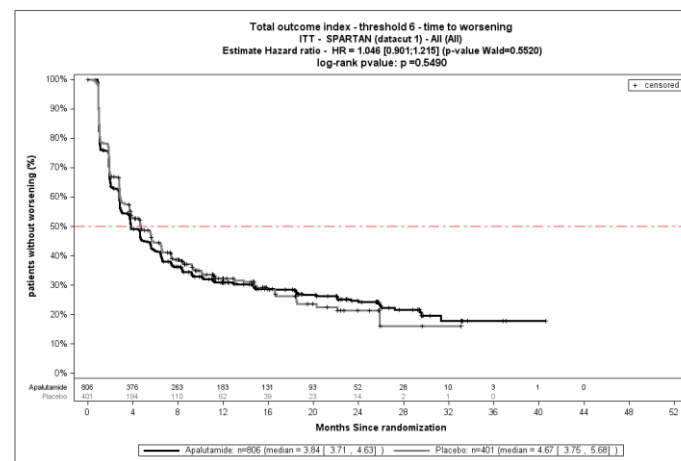


Abbildung 39: FACT-P (TOI; MID 6) – Zeit bis zur Verschlechterung

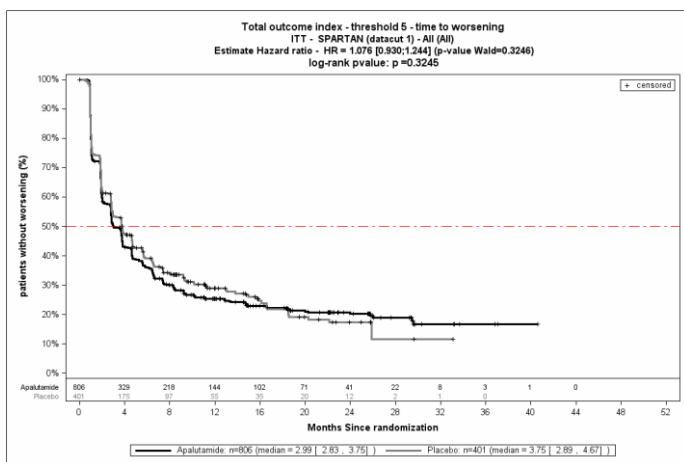


Abbildung 38: FACT-P (TOI; MID 5) – Zeit bis zur Verschlechterung

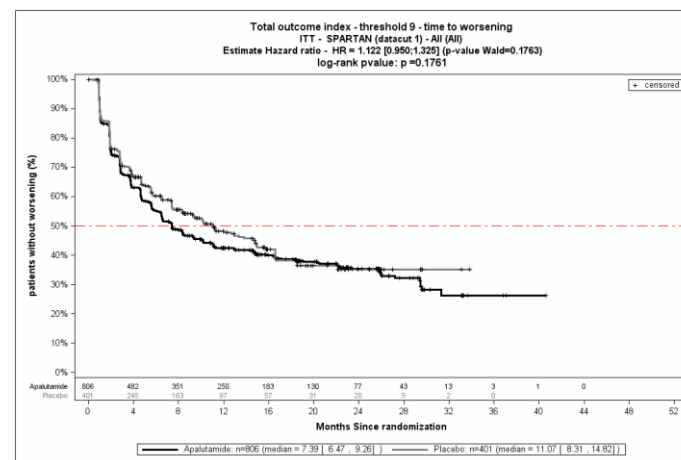


Abbildung 40: FACT-P (TOI; MID 9) – Zeit bis zur Verschlechterung

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

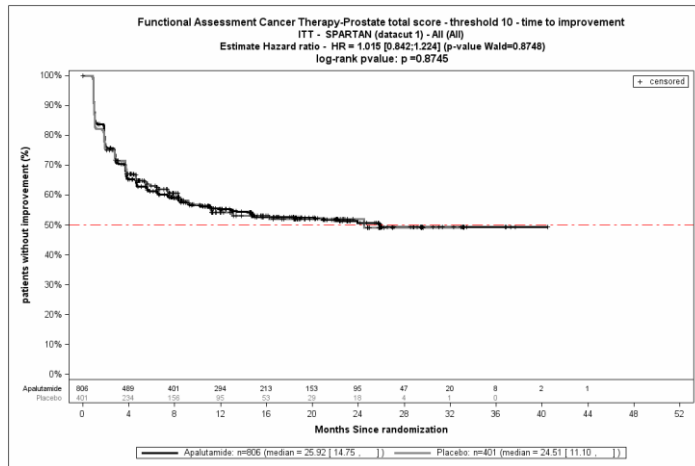


Abbildung 41: FACT-P (total; MID 10) – Zeit bis zur Verbesserung

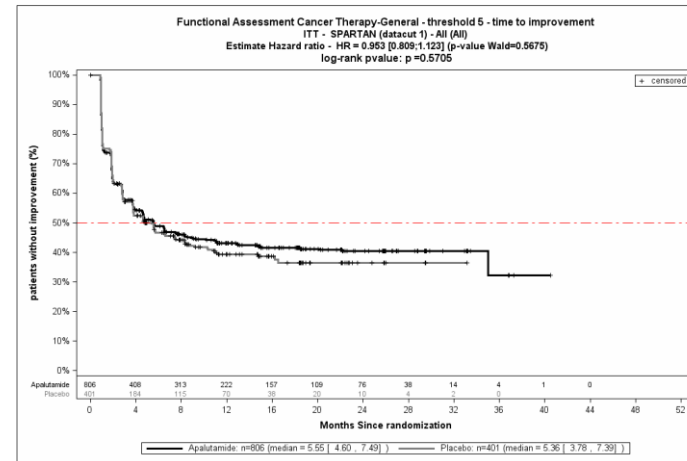


Abbildung 43: FACT-P (FACT-G; MID 5) – Zeit bis zur Verbesserung

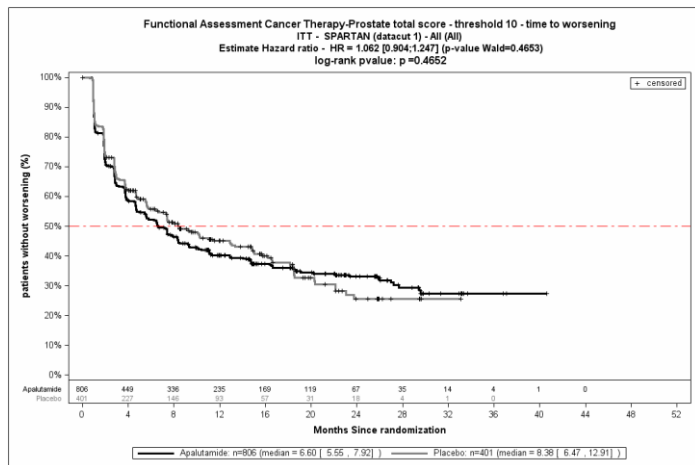


Abbildung 42: FACT-P (total; MID 10) – Zeit bis zur Verschlechterung

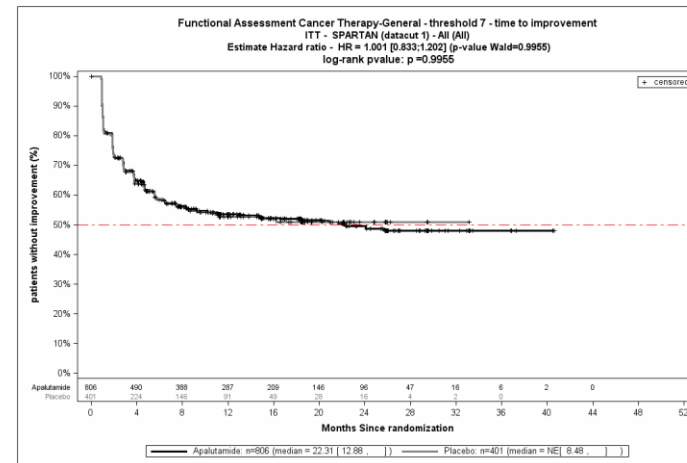


Abbildung 44: FACT-P (FACT-G; MID 7) – Zeit bis zur Verbesserung



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

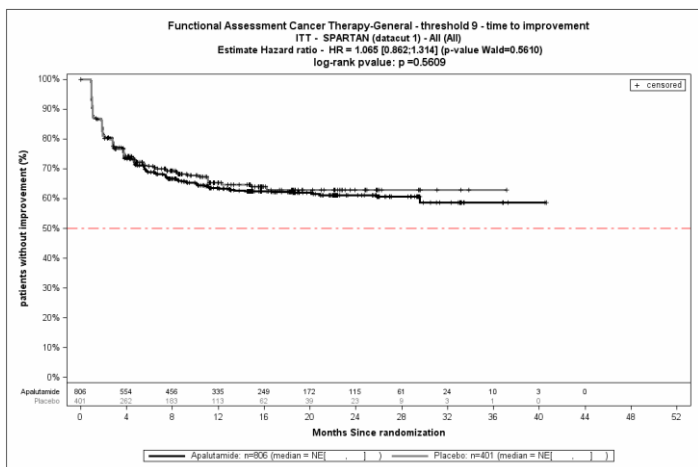


Abbildung 45: FACT-P (FACT-G; MID 9) – Zeit bis zur Verbesserung

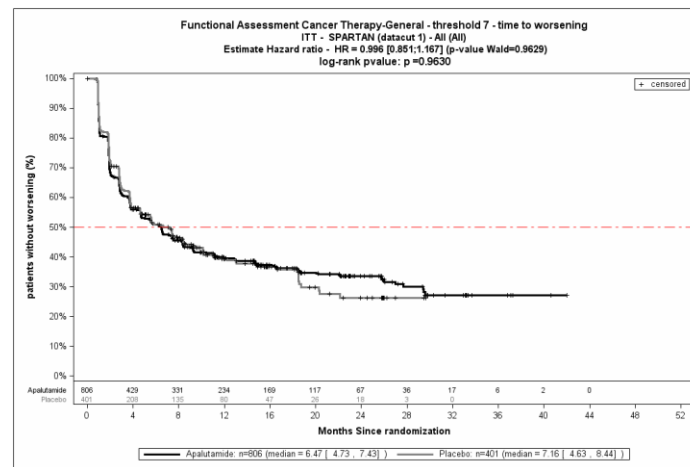


Abbildung 47: FACT-P (FACT-G; MID 7) – Zeit bis zur Verschlechterung

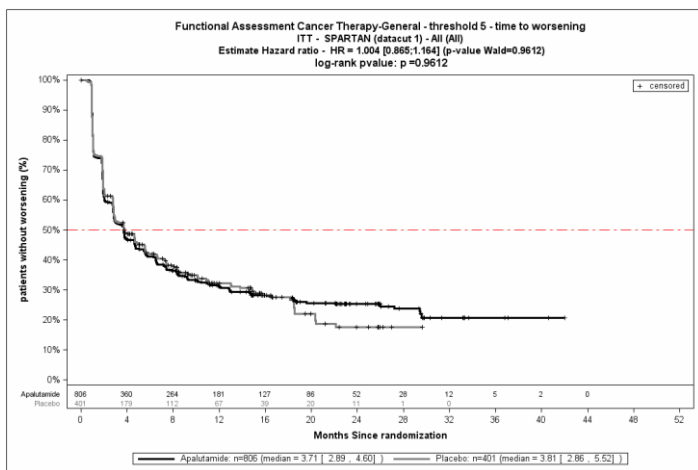


Abbildung 46: FACT-P (FACT-G; MID 5) – Zeit bis zur Verschlechterung

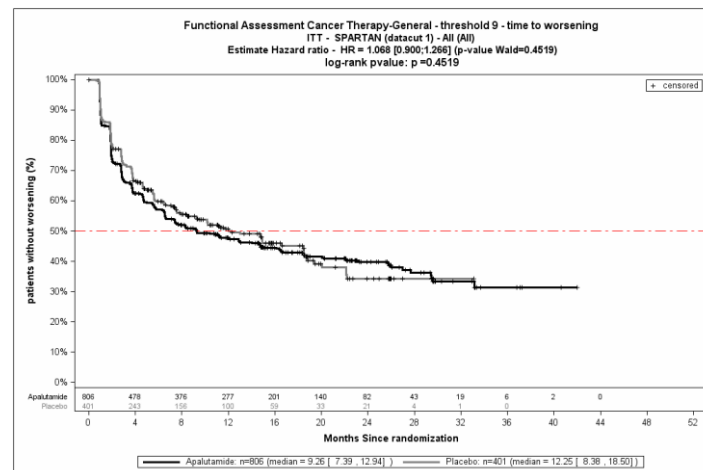


Abbildung 48: FACT-P (FACT-G; MID 9) – Zeit bis zur Verschlechterung

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

**4.3.1.3.1.12 Verträglichkeit**

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
SPARTAN	<p>Bei der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (UE) werden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung bis 28 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 28 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftritt.</li> <li>• Es wird die Safety-Population zur Auswertung herangezogen</li> <li>• Die Kodierung der UE erfolgt gemäß des Medizinischen Wörterbuchs für regulatorische Aktivitäten MedDRA, in der Version 19.1 nach <i>System Organ Class (SOC)</i> und <i>Preferred Term (PT)</i>. Die Schweregrade der UE werden auf einer Skala von 1-5 gemäß der CTCAE (Version 4.03) des <i>National Cancer Institute (NCI)</i> eingeteilt.</li> </ul> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für die Gesamtraten in folgenden Hauptkategorien der Verträglichkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Jegliche UE</u>: Ein UE ist als jegliches unerwünschtes, medizinisches Ereignis definiert, welches in einer klinischen Studie unter Studienmedikation neu auftritt oder sich verschlechtert. <i>Jegliche UE</i> werden unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation betrachtet. Ein UE kann somit jedes unbeabsichtigte und unerwünschtes Zeichen sowie jedes Symptom oder jede Krankheit unabhängig vom Schweregrad sein. Dementsprechend werden diese UE nur ergänzend dargestellt.</li> <li>• <u>Schwere UE (CTCAE <math>\geq</math> Grad 3)</u>: <i>Schwere UE</i> werden gemäß CTCAE erfasst und können unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftreten.</li> <li>• <u>Schwerwiegende UE</u>: <i>Schwerwiegende UE</i> sind unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation und basieren auf ICH- und EU- Richtlinien zur Pharmakovigilanz für humane Arzneimittel. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ein SUE ist definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zum Tod führt;</li> <li>▪ lebensbedrohlich ist (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen kann; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode führen kann);</li> <li>▪ eine Krankenhausaufnahme erforderlich macht oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursacht;</li> <li>▪ in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultiert oder</li> <li>▪ durch das eine kongenitale Anomalie/ Geburtsfehler auftritt.</li> </ul> </li> <li>- Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation</li> </ul> </li> </ul>

- Andere Ereignisse medizinischer Bedeutsamkeit, die möglicherweise nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, in einer Hospitalisierung resultieren, den Patienten gefährden oder Maßnahmen erforderlich machen, um die zuvor gelisteten Ereignisse zu verhindern. Eine medizinische oder wissenschaftliche Beurteilung soll in solchen Fällen erfolgen, um die Einstufung des Ereignisses als schwerwiegend oder nicht schwerwiegend festzulegen.
- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen: Diese UE können unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auftreten. Bei der Studienmedikation handelt es sich in der Studie SPARTAN um Apalutamid bzw. Placebo.
- UE, die zum Tod führen: Unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation.

Für jede der genannten Hauptkategorien erfolgt ergänzend eine detaillierte Darstellung der primären SOC und den zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet:

- Jegliches UE mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$
- Schwere UE (CTCAE  $\geq$  Grad 3) mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$
- Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$
- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$
- UE, die zum Tod führen

Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank in der Version 20.0 von der englischen Sprache in die deutsche Sprache übersetzt.

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse für folgende Kategorien ohne Einschluss der UEs, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, durchgeführt. Die Ergebnisse finden sich in Anhang 4-G dieses Moduls:

- Jegliche UE mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$
- Schwere UE (CTCAE  $\geq$  Grad 3) mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$
- Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$
- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$
- UE, die zum Tod führen

#### UE von speziellem Interesse:

Die Suchkriterien der *UE von speziellem Interesse* basieren auf der MedDRA Klassifikation Version 19.1, wobei die meisten *UE von speziellem Interesse* auf den SMQ beruhen. Sofern diese jedoch nicht existieren, wird eine Zusammenstellung an PT für Extraktion und Analyse herangezogen, die das *UE von speziellem Interesse* widerspiegeln. (18).

- UE von speziellem Interesse (gemäß Studienprotokoll):
  - Hautausschlag
  - Stürze
  - Frakturen
  - Krampfanfälle
  - Hypothyreose

<p>Die Darstellung der Kaplan-Meier Kurven zu den <i>UE von speziellem Interesse</i> finden sich im Anhang 4-H.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich erfolgt die Darstellung der <i>UE von speziellem Interesse</i> jeweils für: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche UE</li> <li>- Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</li> <li>- Schwerwiegende UE</li> <li>- UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</li> </ul> </li> </ul> <p>Auf die Darstellung der <i>UE von speziellem Interesse</i> in der Kategorie <i>UE, die zum Tod führen</i> wird innerhalb des Dossiers verzichtet, da keines der UE zum Todeseintritt geführt hat.</p>
<p>CTCAE= Common Terminology Criteria or Adverse Events, EU= Europäische Union, ICH= International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, MedDA=Medical Dictionary for Regulatory Agencies, PT=bevorzugtem Begriff (engl. Preferred Term), SMQ=Standardisierte MedDRA Abfrage (engl. Standardised MedDRA Queries), SOC=Systemorganklasse (engl. System Organ Class),</p>

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>SPARTAN</b>						
Jegliche UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Schwerwiegende UE	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch
UE, die zum Tod führen	Niedrig	Ja	Ja	Ja	Nein	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei dem Endpunkt Verträglichkeit ist die gesamte Safety-Population analysiert worden. Es ist eine adäquate Verblindung von Patienten, Prüffärzten sowie Mitarbeitern des Studiensponsors erfolgt. Die Darstellung des Patientenflusses ist transparent und nachvollziehbar. Sowohl hinsichtlich der Erhebung des Endpunktes als auch bei der Berichterstattung finden sich keine Anzeichen einer ergebnisorientierten Berichterstattung. Eine Entblindung der Patientengruppen ist, der Empfehlung des IDMC folgend, erst nach dem Datenschnitt durchgeführt worden. Die hier erfassten Daten beziehen sich auf die Ergebnisse vor der Entblindung, weshalb hierdurch keine Verzerrung vorliegt.

Sonstige verzerrende Aspekte können bezüglich der Behandlungsdauer auftreten, welche sich in der Gruppe Apalutamid und ADT länger darstellt, als in der Gruppe Placebo und ADT (im Median 16,92 Monate bzw. 11,17 Monate; Tabelle 4-13). Aus diesem Grund werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß HR verwendet. Diese zeitadjustierten Analysen werden als adäquate Auswertung angesehen, die allerdings bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein könnten.

Bei *Jeglichen UE* stellt sich die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 0,56 Monate (Gruppe: Apalutamid und ADT) bzw. mit 0,75 Monate (Gruppe: Placebo und ADT) deutlich kürzer als die mediane Therapiedauer dar. Daher ist bei *Jeglichen UE* kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten.

Bei *Schwerwiegenden UE* beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis im Kontrollarm 35,24 Monate, wohingegen sie im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde und ist somit deutlich länger als die mediane Therapiedauer. Daher kann eine informative Zensierung bei *Schwerwiegenden UE* nicht ausgeschlossen werden.

Das gleiche gilt für *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* bei welchen die mediane Zeit bis zum Ereignis 22,44 Monate (Gruppe: Apalutamid und ADT) bzw. 24,15 Monate (Gruppe: Placebo und ADT) beträgt, sodass die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses deutlich länger als die mediane Therapiedauer ist und auch hier eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* liegt die mediane Zeit bis zum Ereignis bei 36,8 Monaten (Gruppe: Placebo und ADT), wohingegen sie im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Die *UE, die zum Tod führen* ist die mediane Zeit bis zum Ereignis weder unter der Gabe von Apalutamid und ADT noch unter der Gabe von Placebo und ADT erreicht worden. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann demzufolge auch hier nicht ausgeschlossen werden.

Abschließend wird das Verzerrungspotential für *Jegliche UE* als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotential für *Schwerwiegende UE, Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* und *UE, die zum Tod führen* wird aufgrund der möglichen informativen Zensierung 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.*

Tabelle 4-59 zeigt die Ergebnisse der zeitadjustierten Analyse der Hauptkategorien der UE. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt je Kategorie im Zusammenhang mit der Kaplan-Meier-Kurve. In der Auswertung der Daten zur Verträglichkeit wird die Hazard Ratio als maßgeblicher Schätzer von Unsicherheit zwischen den Behandlungsarmen angesehen. Hierbei wird der unterschiedlichen Behandlungsdauer der beiden Behandlungsgruppen Rechnung getragen. Weitere Effektschätzer (OR, RR und RD) werden lediglich ergänzend aufgeführt.

Im Anschluss an die Hauptkategorien der UE werden die aufgetretenen UE nach primärer SOC und zugehöriger PT gemäß MedDRA dargestellt. Hierbei erfolgt an dieser Stelle die Darstellung unter Verwendung des jeweils in den Tabellenüberschriften angegebenen Schwellenwertes der Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen.

- *Jegliches UE mit einer Häufigkeit  $\geq 5\%$*
- *Schwerwiegende UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$*
- *Schwerwiegende UE mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$*
- *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen, mit einer Häufigkeit  $\geq 1\%$*
- *UE, die zum Tod führen*

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Hauptkategorien zur Verträglichkeit aus SPARTAN

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p- Wert <sup>d</sup>
<b>Jegliche UE</b>											
SPARTAN	803	775 (96,5%)	0,56 [0,46; 0,72]	398	371 (93,2%)	0,76 [0,53; 0,92]	2,03 [1,17; 3,51] p=0,0174	1,04 [1,01; 1,07] p=0,0100	3,30% [0,50%; 6,10%] p=0,0196	1,13 [0,99; 1,28] p=0,0603	0,0494
<b>Schwerwiegende UE</b>											
SPARTAN	803	199 (24,8%)	NA [NA; NA]	398	92 (23,1%)	35,25 [30,00; NA]	1,10 [0,83; 1,46] p=0,5737	1,07 [0,86; 1,33] p=0,5242	1,70% [- 3,40%; 6,80%] p=0,5201	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0640	0,0634
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>											
SPARTAN	803	366 (45,6%)	22,44 [17,68; 26,18]	398	137 (34,4%)	24,15 [18,53; 30,00]	1,60 [1,24; 2,05] p=0,0003	1,32 [1,13; 1,55] p=0,0002	11,20% [5,40%; 17,00%] p=0,0002	1,13 [0,92; 1,37] p=0,2456	0,2444
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>											
SPARTAN	803	85 (10,6%)	NA [NA; NA]	398	28 (7,0%)	36,83 [36,83; NA]	1,58 [1,01; 2,47] p=0,0531	1,51 [1,00; 2,27] p=0,0446	3,60% [0,30%; 6,90%] p=0,0320	1,33 [0,87; 2,04] p=0,1932	0,1915
<b>UE, die zum Tod führen</b>											
SPARTAN	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,96 [0,63; 38,93] p=0,1529	4,96 [0,63; 38,93] p=0,0893	1,0% [0,1%; 1,9%]; p=0,0330	3,51 [0,45; 27,78] p=0,2335	0,2043
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse											

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<p>a: Safety-Population</p> <p>b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)</p>											



#### 4.3.1.3.1.12.1 Verträglichkeit - Jegliche UE (Any TEAE)

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

In den beiden Behandlungsgruppen der Studie SPARTAN werden vergleichbare Häufigkeiten von *Jeglichen UE* berichtet (96,5% in der Gruppe Apalutamid und ADT bzw. 93,2% in der Gruppe Placebo und ADT). Die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE ist in beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR 1,13 [0,99; 1,28],  $p=0,0603$  (Tabelle 4-59)). Abbildung 49 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier Kurve.

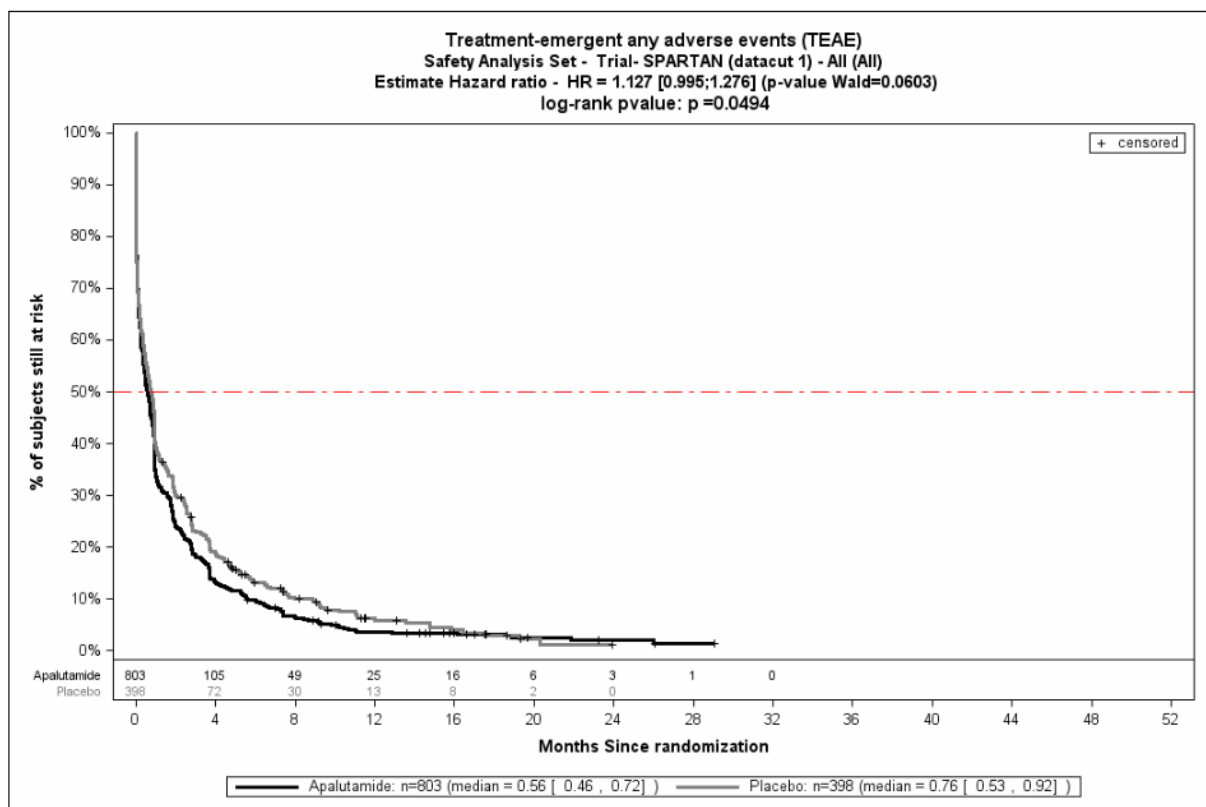


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve der jeglichen UE aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Analyse der *Jeglichen UE* auf SOC und PT-Ebene gemäß MedDRA ergeben sich aus der Darstellung unter Verwendung des Schwellenwertes der Häufigkeit  $\geq 5\%$  folgende signifikante Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT (siehe Tabelle 4-60):

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT ergeben sich für das Auftreten der PT Obstipation (HR: 0,66 [0,47; 0,94] p=0,0194), PT Schmerzen Oberbauch (HR: 0,62 [0,39; 0,98] p=0,0415), PT Rückenschmerzen (HR: 0,69 [0,50; 0,95] p=0,0247), PT Harnwegsinfektion (HR 0,61 [0,41; 0,92], p=0,0182), SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR: 0,66 [0,53; 0,81] p<0,0001), PT Hämaturie (HR: 0,60 [0,40; 0,89] p=0,0121), PT Pollakisurie (HR: 0,51 [0,33; 0,81], p=0,0033), PT Nykturie (HR: 0,56 [0,35; 0,91] p=0,0199), PT Harnretention (HR: 0,41 [0,25; 0,67] p=0,0003) sowie der PT Hydronephrose (HR: 0,29 [0,15; 0,57] p=0,0004).

Gleichzeitig zeigen sich im Auftreten der PT Ermüdung (HR: 1,41 [1,10; 1,81] p=0,0064), PT Arthralgie (HR: 1,80 [1,21; 2,69] p=0,0039), SOC Gefäßerkrankungen (HR: 1,29 [1,04; 1,59] p=0,0204), PT Hitzewallung (HR: 1,58 [1,07; 2,31] p=0,0204), SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR: 2,56 [1,95; 3,35] p<0,0001), PT Ausschlag (HR: 3,10 [1,73; 5,55] p=0,0001), PT Pruritus (HR: 3,78 [1,62; 8,85] p=0,0021), PT Ausschlag makulo-papulös (HR: 10,44 [2,53; 43,08] p=0,0012), SOC Erkrankungen des Nervensystems (HR: 1,53 [1,21; 1,94] p=0,0005), PT Geschmacksstörung (HR: 4,66 [2,01; 10,81] p=0,0003), SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (HR: 1,59 [1,24; 2,04] p=0,0002), PT Hypercholesterinämie (HR: 3,44 [1,47; 8,07] p=0,0044), SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (HR: 1,33 [1,01; 1,74] p=0,0391), SOC Untersuchungen (HR: 1,64 [1,23; 2,17] p=0,0007), PT Gewicht erniedrigt (HR: 2,28 [1,48; 3,50] p=0,0002), SOC Endokrine Erkrankungen (HR: 2,90 [1,38; 6,11] p=0,0050) sowie der PT Hypothyreose (HR: 4,09 [1,63; 10,30] p=0,0028) statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Placebo und ADT.

Eine Sensitivitätsanalyse mit dem Ausschluss von UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, zeigt weitestgehend konsistente Ergebnisse. Im Unterschied zur Hauptanalyse zeigt sich lediglich in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort nun ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Apalutamid und ADT, während gleichzeitig der zuvor berichtete Nachteil in der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen nun nicht mehr statistisch signifikant zuungunsten von Apalutamid und ADT ausfällt (Anhang 4-G).

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse zu Jegliche UE auf SOC und PT-Ebene mit einer Häufigkeit ≥5% aus SPARTAN

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>											
Gesamte SOC	803	468 (58,3%)	7,82 [5,85; 10,15]	398	232 (58,3%)	5,68 [2,92; 8,05]	1,00 [0,78; 1,28] p=1,0000	1,00 [0,90; 1,11] p=0,9983	0,00% [-5,90%; 5,90%] p=0,9983	0,90 [0,77; 1,05] p=0,1739	0,1670
Diarrhoe	803	163 (20,3%)	NA [NA; NA]	398	60 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [1,04; 1,99] p=0,0328	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0285	5,20% [0,70%; 9,70%] p=0,0222	1,24 [0,92; 1,67] p=0,1531	0,1517
Übelkeit	803	145 (18,1%)	NA [NA; NA]	398	63 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,85; 1,62] p=0,3762	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3335	2,20% [-2,20%; 6,70%] p=0,3246	1,11 [0,82; 1,49] p=0,5032	0,5004
Obstipation	803	87 (10,8%)	NA [NA; NA]	398	52 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,56; 1,17] p=0,3052	0,83 [0,60; 1,15] p=0,2623	-2,20% [-6,10%; 1,70%] p=0,2743	0,66 [0,47; 0,94] p=0,0194	0,0185
Abdominalschmerz	803	65 (8,1%)	NA [NA; NA]	398	34 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,61; 1,46] p=0,8726	0,95 [0,64; 1,41] p=0,7935	-0,40% [-3,80%; 2,90%] p=0,7952	0,87 [0,57; 1,32] p=0,5046	0,5035
Dyspepsie	803	58 (7,2%)	NA [NA; NA]	398	22 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,80; 2,20] p=0,3260	1,31 [0,81; 2,10] p=0,2691	1,70% [-1,20%; 4,60%] p=0,2496	1,24 [0,76; 2,02] p=0,4014	0,3998
Schmerzen Oberbauch	803	44 (5,5%)	NA [NA; NA]	398	32 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,41; 1,07] p=0,1192	0,68 [0,44; 1,06] p=0,0895	-2,50% [-5,60%; 0,60%] p=0,1081	0,62 [0,39; 0,98] p=0,0415	0,0394
Erbrechen	803	44 (5,5%)	NA [NA; NA]	398	24 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,91 [0,54; 1,52] p=0,8077	0,91 [0,56; 1,48] p=0,7160	-0,50% [-3,30%; 2,30%] p=0,7196	0,81 [0,49; 1,33] p=0,3995	0,3984

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Abdominale Beschwerden	803	37 (4,6%)	NA [NA; NA]	398	22 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,48; 1,42] p=0,5708	0,83 [0,50; 1,39] p=0,4847	-0,90% [-3,60%; 1,70%] p=0,4961	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3191	0,3167
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	401 (49,9%)	14,82 [11,27; 23,98]	398	158 (39,7%)	23,72 [14,75; NA]	1,51 [1,18; 1,92] p=0,0011	1,25 [1,09; 1,44] p=0,0009	10,10% [4,20%; 16,10%] p=0,0008	1,20 [1,00; 1,45] p=0,0516	0,0504
Ermüdung	803	244 (30,4%)	NA [NA; NA]	398	84 (21,1%)	NA [33,18; NA]	1,62 [1,22; 2,15] p=0,0009	1,43 [1,15; 1,78] p=0,0008	9,20% [4,00%; 14,30%] p=0,0005	1,41 [1,10; 1,81] p=0,0064	0,0060
Asthenie	803	89 (11,1%)	NA [NA; NA]	398	33 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,38 [0,91; 2,10] p=0,1544	1,34 [0,91; 1,96] p=0,1299	2,80% [-0,70%; 6,30%] p=0,1129	1,18 [0,79; 1,76] p=0,4253	0,4246
Ödem peripher	803	69 (8,6%)	NA [NA; NA]	398	29 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,20 [0,76; 1,88] p=0,5108	1,18 [0,78; 1,79] p=0,4381	1,30% [-1,90%; 4,50%] p=0,4252	0,98 [0,63; 1,52] p=0,9314	0,9316
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	369 (46,0%)	18,27 [14,78; 23,66]	398	159 (39,9%)	17,31 [13,86; 36,83]	1,28 [1,00; 1,63] p=0,0554	1,15 [1,00; 1,33] p=0,0484	6,00% [0,10%; 11,90%] p=0,0465	1,03 [0,85; 1,24] p=0,7916	0,7905
Arthralgie	803	126 (15,7%)	NA [NA; NA]	398	30 (7,5%)	NA [NA; NA]	2,26 [1,49; 3,44] p<0,0001	2,07 [1,42; 3,03] p<0,0001	8,10% [4,50%; 11,80%] p<0,0001	1,80 [1,21; 2,69] p=0,0039	0,0034
Rückenschmerzen	803	101 (12,6%)	NA [NA; NA]	398	59 (14,8%)	NA [NA; NA]	0,83 [0,59; 1,17] p=0,3300	0,85 [0,63; 1,15] p=0,2875	-2,20% [-6,40%; 2,00%] p=0,2979	0,69 [0,50; 0,95] p=0,0247	0,0240

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Schmerz in einer Extremität	803	73 (9,1%)	NA [NA; NA]	398	20 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,14; 3,17] p=0,0143	1,82 [1,12; 2,94] p=0,0125	4,10% [1,20%; 7,00%] p=0,0060	1,42 [0,86; 2,34] p=0,1679	0,1654
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	342 (42,6%)	22,31 [18,56; 27,50]	398	146 (36,7%)	21,52 [17,18; 25,95]	1,28 [1,00; 1,64] p=0,0568	1,16 [1,00; 1,35] p=0,0497	5,90% [0,10%; 11,80%] p=0,0471	0,96 [0,79; 1,17] p=0,7075	0,7093
Nasopharyngitis	803	78 (9,7%)	NA [NA; NA]	398	25 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,60 [1,00; 2,56] p=0,0558	1,54 [1,00; 2,38] p=0,0466	3,40% [0,30%; 6,60%] p=0,0331	1,28 [0,81; 2,02] p=0,2815	0,2802
Harnwegsinfektion	803	63 (7,8%)	NA [NA; NA]	398	38 (9,5%)	34,96 [NA; NA]	0,81 [0,53; 1,23] p=0,3768	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3214	-1,70% [-5,10%; 1,70%] p=0,3342	0,61 [0,41; 0,92] p=0,0193	0,0182
Infektion der oberen Atemwege	803	44 (5,5%)	NA [NA; NA]	398	21 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,61; 1,78] p=0,9989	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8804	0,20% [-2,50%; 2,90%] p=0,8799	0,81 [0,47; 1,36] p=0,4206	0,4198
<b>Gefäßerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	319 (39,7%)	NA [24,74; NA]	398	117 (29,4%)	NA [29,47; NA]	1,58 [1,22; 2,05] p=0,0005	1,35 [1,14; 1,61] p=0,0005	10,30% [4,70%; 16,00%] p=0,0003	1,29 [1,04; 1,59] p=0,0204	0,0192
Hypertonie	803	199 (24,8%)	NA [NA; NA]	398	79 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,99; 1,78] p=0,0659	1,25 [0,99; 1,57] p=0,0575	4,90% [0,00%; 9,80%] p=0,0506	1,11 [0,86; 1,45] p=0,4268	0,4244
Hitzewallung	803	113 (14,1%)	NA [NA; NA]	398	34 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,17; 2,63] p=0,0064	1,65 [1,15; 2,37] p=0,0058	5,50% [1,90%; 9,20%] p=0,0029	1,58 [1,07; 2,31] p=0,0204	0,0190

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>											
Gesamte SOC	803	316 (39,4%)	34,00 [32,66; NA]	398	64 (16,1%)	NA [NA; NA]	3,35 [2,47; 4,53] p<0,0001	2,45 [1,92; 3,12] p<0,0001	23,30% [18,30%; 28,20%] p<0,0001	2,56 [1,95; 3,35] p<0,0001	<0,0001
Ausschlag	803	87 (10,8%)	NA [NA; NA]	398	13 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,59 [1,98; 6,50] p<0,0001	3,32 [1,87; 5,88] p<0,0001	7,60% [4,80%; 10,30%] p<0,0001	3,10 [1,73; 5,55] p=0,0001	<0,0001
Pruritus	803	50 (6,2%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,83; 10,19] p=0,0001	4,16 [1,80; 9,63] p=0,0002	4,80% [2,70%; 6,80%] p<0,0001	3,78 [1,62; 8,85] p=0,0021	0,0010
Ausschlag makulopapulös	803	43 (5,4%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	11,27 [2,71; 46,80] p<0,0001	10,72 [2,60; 44,10] p<0,0001	4,90% [3,20%; 6,60%] p<0,0001	10,44 [2,53; 43,08] p=0,0012	<0,0001
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	288 (35,9%)	NA [NA; NA]	398	90 (22,6%)	NA [26,28; NA]	1,93 [1,46; 2,55] p<0,0001	1,59 [1,30; 1,94] p<0,0001	13,30% [8,00%; 18,50%] p<0,0001	1,53 [1,21; 1,94] p=0,0005	0,0004
Kopfschmerz	803	76 (9,5%)	NA [NA; NA]	398	25 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,98; 2,50] p=0,0723	1,51 [0,98; 2,34] p=0,0600	3,20% [0,10%; 6,30%] p=0,0449	1,38 [0,88; 2,17] p=0,1627	0,1606
Schwindelgefühl	803	75 (9,3%)	NA [NA; NA]	398	25 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,96; 2,46] p=0,0875	1,49 [0,96; 2,30] p=0,0725	3,00% [-0,10%; 6,20%] p=0,0551	1,33 [0,84; 2,09] p=0,2243	0,2225
Geschmacksstörung	803	57 (7,1%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,96 [2,12; 11,59] p<0,0001	4,70 [2,04; 10,82] p<0,0001	5,60% [3,40%; 7,70%] p<0,0001	4,66 [2,01; 10,81] p=0,0003	<0,0001

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>											
Gesamte SOC	803	272 (33,9%)	NA [NA; NA]	398	82 (20,6%)	NA [NA; NA]	1,98 [1,49; 2,62] p<0,0001	1,65 [1,33; 2,04] p<0,0001	13,30% [8,20%; 18,50%] p<0,0001	1,59 [1,24; 2,04] p=0,0002	0,0002
Appetit vermindert	803	99 (12,3%)	NA [NA; NA]	398	35 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,97; 2,19] p=0,0776	1,41 [0,97; 2,03] p=0,0657	3,60% [0,00%; 7,20%] p=0,0522	1,30 [0,88; 1,91] p=0,1848	0,1833
Hypercholesterinämie	803	49 (6,1%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,83; 10,19] p=0,0002	4,07 [1,76; 9,41] p=0,0003	4,60% [2,60%; 6,70%] p<0,0001	3,44 [1,47; 8,07] p=0,0044	0,0024
Hyperglykämie	803	46 (5,7%)	NA [NA; NA]	398	15 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,85; 2,80] p=0,1866	1,52 [0,86; 2,69] p=0,1479	2,00% [-0,50%; 4,40%] p=0,1215	1,30 [0,73; 2,35] p=0,3736	0,3720
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>											
Gesamte SOC	803	245 (30,5%)	NA [31,28; NA]	398	142 (35,7%)	25,79 [20,37; NA]	0,79 [0,61; 1,02] p=0,0793	0,85 [0,72; 1,01] p=0,0680	-5,20% [-10,90%; 0,40%] p=0,0709	0,66 [0,53; 0,81] p<0,0001	<0,0001
Hämaturie	803	65 (8,1%)	NA [NA; NA]	398	40 (10,1%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,52; 1,18] p=0,2916	0,80 [0,55; 1,17] p=0,2445	-2,00% [-5,50%; 1,50%] p=0,2599	0,60 [0,40; 0,89] p=0,0121	0,0113
Pollakisurie	803	46 (5,7%)	NA [NA; NA]	398	34 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,41; 1,03] p=0,0873	0,67 [0,43; 1,03] p=0,0641	-2,80% [-6,00%; 0,30%] p=0,0809	0,51 [0,33; 0,81] p=0,0039	0,0033
Dysurie	803	42 (5,2%)	NA [NA; NA]	398	22 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,94 [0,55; 1,60] p=0,9183	0,94 [0,57; 1,56] p=0,8218	-0,30% [-3,00%; 2,40%] p=0,8231	0,78 [0,46; 1,31] p=0,3422	0,3411

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Harninkontinenz	803	42 (5,2%)	NA [NA; NA]	398	15 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,77; 2,58] p=0,3318	1,39 [0,78; 2,47] p=0,2649	1,50% [-1,00%; 3,90%] p=0,2387	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8612	0,8611
Nykturie	803	39 (4,9%)	NA [NA; NA]	398	29 (7,3%)	NA [NA; NA]	0,65 [0,40; 1,07] p=0,1182	0,67 [0,42; 1,06] p=0,0872	-2,40% [-5,40%; 0,50%] p=0,1086	0,56 [0,35; 0,91] p=0,0199	0,0183
Harnretention	803	35 (4,4%)	NA [NA; NA]	398	32 (8,0%)	35,22 [NA; NA]	0,52 [0,31; 0,85] p=0,0141	0,54 [0,34; 0,86] p=0,0083	-3,70% [-6,70%; -0,70%] p=0,0160	0,41 [0,25; 0,67] p=0,0003	0,0002
Hydronephrose	803	15 (1,9%)	NA [NA; NA]	398	20 (5,0%)	NA [NA; NA]	0,36 [0,18; 0,71] p=0,0051	0,37 [0,19; 0,72] p=0,0022	-3,20% [-5,50%; -0,80%] p=0,0082	0,29 [0,15; 0,57] p=0,0004	0,0002
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>											
Gesamte SOC	803	230 (28,6%)	NA [NA; NA]	398	70 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,88 [1,39; 2,55] p<0,0001	1,63 [1,28; 2,07] p<0,0001	11,00% [6,20%; 15,90%] p<0,0001	1,33 [1,01; 1,74] p=0,0391	0,0384
Sturz	803	125 (15,6%)	NA [NA; NA]	398	36 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,26; 2,75] p=0,0018	1,73 [1,22; 2,46] p=0,0017	6,60% [2,80%; 10,30%] p=0,0007	1,38 [0,95; 2,01] p=0,0909	0,0894
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>											
Gesamte SOC	803	222 (27,6%)	NA [NA; NA]	398	79 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,55 [1,16; 2,07] p=0,0036	1,39 [1,11; 1,75] p=0,0033	7,80% [2,80%; 12,80%] p=0,0021	1,20 [0,93; 1,56] p=0,1638	0,1629
Dyspnoe	803	65 (8,1%)	NA [NA; NA]	398	16 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,20; 3,68] p=0,0091	2,01 [1,18; 3,43] p=0,0082	4,10% [1,40%; 6,80%] p=0,0031	1,64 [0,94; 2,85] p=0,0784	0,0754



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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Husten	803	58 (7,2%)	NA [NA; NA]	398	28 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,64; 1,65] p=1,0000	1,03 [0,67; 1,59] p=0,9035	0,20% [-2,90%; 3,30%] p=0,9029	0,85 [0,54; 1,33] p=0,4746	0,4741
<b>Untersuchungen</b>											
Gesamte SOC	803	221 (27,5%)	40,51 [40,51; NA]	398	62 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,50; 2,81] p<0,0001	1,76 [1,37; 2,27] p<0,0001	11,90% [7,20%; 16,60%] p<0,0001	1,64 [1,23; 2,17] p=0,0007	0,0006
Gewicht erniedrigt	803	129 (16,1%)	NA [NA; NA]	398	25 (6,3%)	NA [NA; NA]	2,85 [1,82; 4,47] p<0,0001	2,55 [1,69; 3,85] p<0,0001	9,70% [6,20%; 13,20%] p<0,0001	2,28 [1,48; 3,50] p=0,0002	0,0001
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	145 (18,1%)	NA [NA; NA]	398	53 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,43 [1,01; 2,01] p=0,0467	1,35 [1,01; 1,81] p=0,0403	4,70% [0,40%; 8,90%] p=0,0323	1,19 [0,86; 1,63] p=0,2889	0,2879
Schlaflosigkeit	803	54 (6,7%)	NA [NA; NA]	398	21 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,77; 2,17] p=0,4008	1,27 [0,78; 2,08] p=0,3319	1,40% [-1,40%; 4,20%] p=0,3125	1,07 [0,65; 1,79] p=0,7812	0,7811
<b>Herzerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	98 (12,2%)	NA [NA; NA]	398	33 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,54 [1,02; 2,34] p=0,0466	1,48 [1,01; 2,15] p=0,0396	3,90% [0,40%; 7,50%] p=0,0286	1,15 [0,77; 1,72] p=0,4834	0,4830
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>											
Gesamte SOC	803	86 (10,7%)	NA [NA; NA]	398	33 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,32 [0,87; 2,02] p=0,2296	1,29 [0,88; 1,88] p=0,1939	2,40% [-1,10%; 5,80%] p=0,1757	1,04 [0,69; 1,56] p=0,8387	0,8372

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Anämie	803	52 (6,5%)	NA [NA; NA]	398	16 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,93; 2,94] p=0,1043	1,61 [0,93; 2,79] p=0,0836	2,50% [-0,10%; 5,00%] p=0,0610	1,33 [0,76; 2,34] p=0,3243	0,3226
<b>Augenerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	74 (9,2%)	NA [39,92; NA]	398	29 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,83; 2,03] p=0,2995	1,27 [0,84; 1,92] p=0,2521	2,00% [-1,30%; 5,20%] p=0,2341	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7314	0,7313
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>											
Gesamte SOC	803	74 (9,2%)	NA [41,92; NA]	398	24 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,98; 2,56] p=0,0691	1,53 [0,98; 2,39] p=0,0574	3,20% [0,10%; 6,30%] p=0,0418	1,14 [0,71; 1,81] p=0,5901	0,5898
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>											
Gesamte SOC	803	68 (8,5%)	NA [NA; NA]	398	33 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,67; 1,59] p=0,9962	1,03 [0,69; 1,53] p=0,9000	0,20% [-3,10%; 3,50%] p=0,8995	0,86 [0,56; 1,30] p=0,4661	0,4656
<b>Endokrine Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	55 (6,8%)	NA [NA; NA]	398	8 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,65 [1,71; 7,78] p=0,0002	3,42 [1,65; 7,08] p=0,0004	4,90% [2,60%; 7,10%] p<0,0001	2,90 [1,38; 6,11] p=0,0050	0,0033
Hypothyreose	803	49 (6,1%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,21 [2,05; 13,24] p<0,0001	4,87 [1,96; 12,09] p=0,0001	4,90% [2,90%; 6,80%] p<0,0001	4,09 [1,63; 10,30] p=0,0028	0,0012

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>											
Gesamte SOC	803	46 (5,7%)	NA [NA; NA]	398	11 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,10; 4,17] p=0,0267	2,08 [1,09; 3,97] p=0,0222	3,00% [0,70%; 5,30%] p=0,0103	1,74 [0,90; 3,37] p=0,1001	0,0959
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SOC=System Organ Class a: Safety-Population: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											

#### 4.3.1.3.1.12.2 Verträglichkeit - Schwerwiegende UE

In den beiden Behandlungsarmen der Studie SPARTAN werden vergleichbare Häufigkeiten bei *Schwerwiegenden UE* berichtet (24,8% in der Gruppe Apalutamid und ADT bzw. 23,1% in der Gruppe Placebo und ADT). Der Median wurde in der Gruppe Apalutamid und ADT nicht erreicht und liegt in der Gruppe Placebo und ADT bei 30,25 Monaten. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten *Schwerwiegenden UE* ist in beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR 0,79 [0,61; 1,01],  $p=0,0640$ ). Abbildung 50 zeigt die korrespondierende Kaplan-Meier-Kurve.

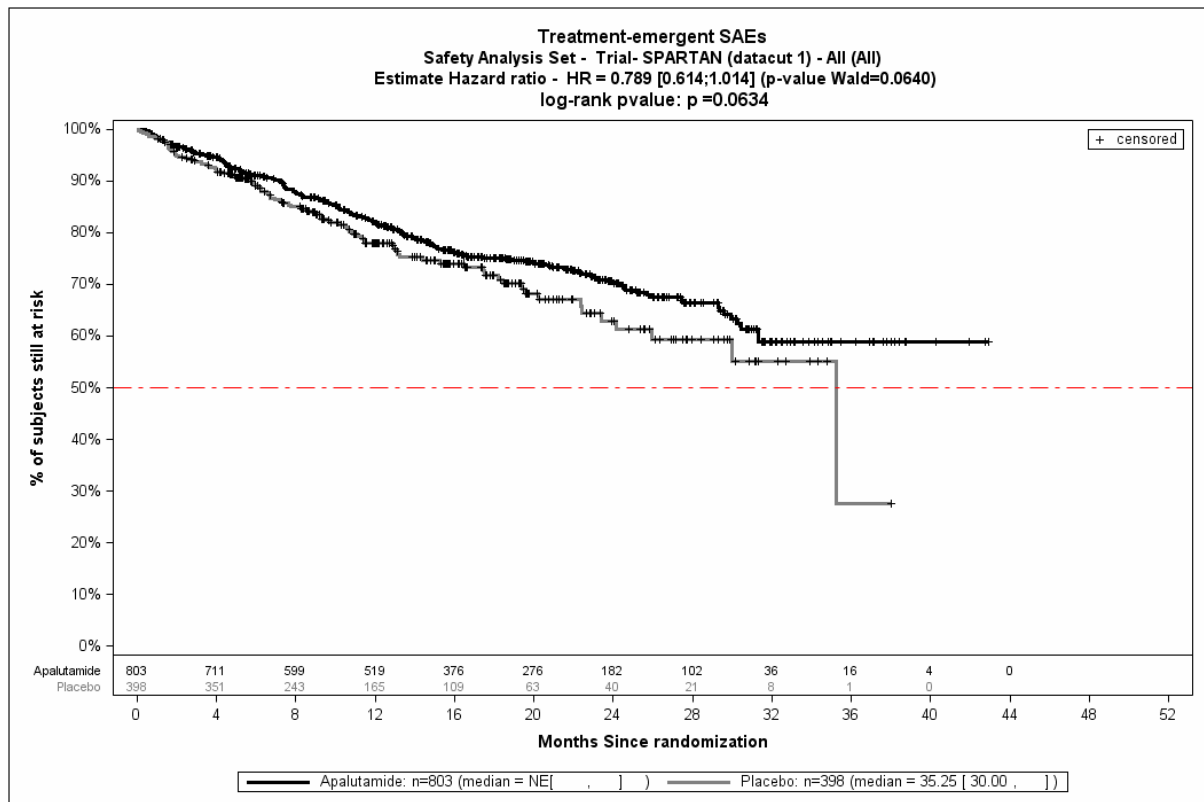


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Analyse der *Schwerwiegenden UE* auf SOC und PT-Ebene gemäß MedDRA ergeben sich aus der Darstellung unter Verwendung des Schwellenwertes der Häufigkeit  $\geq 1\%$  folgende statistisch signifikante Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT (siehe Tabelle 4-61):

In der Analyse der *Schwerwiegenden UE* zeigen sich in der Studie SPARTAN statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT beim Auftreten von Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR: 0,38 [0,24; 0,60]  $p<0,0001$ ) und Harnretention (HR: 0,23 [0,10; 0,52]  $p=0,0005$ ).

Gleichzeitig zeigen sich im Auftreten von Ereignissen aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (HR: 3,05 [1,20; 7,75] p=0,0193) ein Nachteil von Apalutamid und ADT.

Eine Sensitivitätsanalyse mit dem Ausschluss von UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, zeigt konsistente Ergebnisse (Anhang 4-G).

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende UE auf SOC und PT-Ebene mit Häufigkeit ≥1% aus SPARTAN

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	47 (5,9%)	NA [NA; NA]	398	9 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,31; 5,54] p=0,0056	2,60 [1,28; 5,25] p=0,0054	3,60% [1,40%; 5,80%] p=0,0012	1,82 [0,89; 3,75] p=0,1035	0,0985
Harnwegsinfektion	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,45; 6,07] p=0,6540	1,65 [0,46; 5,99] p=0,4390	0,50% [-0,70%; 1,60%] p=0,4003	1,11 [0,30; 4,12] p=0,8776	0,8775
Pneumonie	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,48; 10,51] p=0,4738	2,23 [0,49; 10,28] p=0,2897	0,60% [-0,40%; 1,60%] p=0,2271	1,29 [0,27; 6,32] p=0,7499	0,7492
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>											
Gesamte SOC	803	41 (5,1%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	4,28 [1,67; 10,94] p=0,0008	4,07 [1,62; 10,22] p=0,0010	3,90% [2,00%; 5,70%] p<0,0001	3,05 [1,20; 7,75] p=0,0193	0,0138
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>											
Gesamte SOC	803	40 (5,0%)	NA [NA; NA]	398	38 (9,5%)	35,25 [35,25; NA]	0,49 [0,31; 0,78] p=0,0044	0,52 [0,34; 0,80] p=0,0024	-4,60% [-7,80%; -1,30%] p=0,0056	0,38 [0,24; 0,60] p<0,0001	<0,0001

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Hämaturie	803	13 (1,6%)	NA [NA; NA]	398	8 (2,0%)	NA [NA; NA]	0,79 [0,32; 1,93] p=0,7577	0,79 [0,33; 1,90] p=0,6032	-0,40% [-2,00%; 1,20%] p=0,6159	0,63 [0,26; 1,54] p=0,3095	0,3056
Harnretention	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	15 (3,8%)	35,25 [35,25; NA]	0,32 [0,14; 0,73] p=0,0099	0,33 [0,15; 0,73] p=0,0041	-2,50% [-4,50%; -0,50%] p=0,0146	0,23 [0,10; 0,52] p=0,0005	0,0001
Hydronephrose	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	8 (2,0%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,18; 1,31] p=0,2400	0,50 [0,19; 1,30] p=0,1471	-1,00% [-2,60%; 0,50%] p=0,1950	0,39 [0,14; 1,04] p=0,0608	0,0520
Akute Nierenschädigung	803	6 (0,7%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,21; 2,64] p=0,8670	0,74 [0,21; 2,60] p=0,6390	-0,30% [-1,40%; 0,90%] p=0,6551	0,50 [0,14; 1,80] p=0,2868	0,2776
Harnwegsobstruktion	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,35] p=0,1958	0,25 [0,05; 1,35] p=0,0807	-0,80% [-1,80%; 0,30%] p=0,1546	0,17 [0,03; 0,99] p=0,0486	0,0275
<b>Herzerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	29 (3,6%)	NA [NA; NA]	398	10 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,70; 3,02] p=0,4034	1,44 [0,71; 2,93] p=0,3107	1,10% [-0,90%; 3,10%] p=0,2812	1,02 [0,49; 2,12] p=0,9485	0,9483

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>											
Gesamte SOC	803	26 (3,2%)	NA [NA; NA]	398	14 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,92 [0,48; 1,79] p=0,9287	0,92 [0,49; 1,75] p=0,8086	-0,30% [-2,50%; 1,90%] p=0,8107	0,66 [0,34; 1,26] p=0,2074	0,2045
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	21 (2,6%)	NA [NA; NA]	398	9 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,53; 2,57] p=0,8638	1,17 [0,54; 2,52] p=0,6977	0,40% [-1,50%; 2,20%] p=0,6904	0,84 [0,38; 1,87] p=0,6765	0,6762
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	20 (2,5%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,01 [0,75; 5,39] p=0,2254	1,99 [0,75; 5,28] p=0,1578	1,20% [-0,30%; 2,80%] p=0,1141	1,29 [0,48; 3,47] p=0,6178	0,6168
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	18 (2,2%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	4,52 [1,05; 19,55] p=0,0352	4,46 [1,04; 19,07] p=0,0267	1,70% [0,50%; 3,00%] p=0,0059	3,90 [0,90; 16,84] p=0,0683	0,0493
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>											
Gesamte SOC	803	12 (1,5%)	NA [NA; NA]	398	7 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,33; 2,17] p=0,9034	0,85 [0,34; 2,15] p=0,7338	-0,30% [-1,80%; 1,30%] p=0,7404	0,60 [0,23; 1,56] p=0,2956	0,2910



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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>											
Gesamte SOC	803	12 (1,5%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,47 [0,47; 4,59] p=0,7105	1,47 [0,47; 4,55] p=0,5047	0,50% [-0,80%; 1,80%] p=0,4764	0,98 [0,31; 3,11] p=0,9760	0,9761
<b>Gefäßerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	12 (1,5%)	NA [NA; NA]	398	7 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,33; 2,18] p=0,9053	0,85 [0,34; 2,15] p=0,7354	-0,30% [-1,80%; 1,30%] p=0,7413	0,74 [0,29; 1,89] p=0,5298	0,5284
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>											
Gesamte SOC	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,01 [0,50; 32,26] p=0,2887	3,96 [0,50; 31,46] p=0,1583	0,70% [-0,10%; 1,60%] p=0,0835	3,51 [0,44; 28,13] p=0,2376	0,2078
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>											
Gesamte SOC	803	5 (0,6%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,17; 2,32] p=0,6950	0,62 [0,17; 2,31] p=0,4749	-0,40% [-1,50%; 0,70%] p=0,5082	0,48 [0,13; 1,82] p=0,2792	0,2692

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SOC=System Organ Class

a: Safety-Population: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
s. N1) c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											

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

In der Gruppe Apalutamid und ADT zeigt sich eine vermehrte Häufigkeit hinsichtlich der *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* im Vergleich zur Gruppe Placebo und ADT (45,6% vs. 34,4%). Die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis beträgt unter der Gabe von Apalutamid und ADT 22,44 Monate, wohingegen sie unter der Gabe von Placebo und ADT 24,15 Monate beträgt. Die Zeit bis zum Auftreten eines *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* ist in beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR 1,13 [0,92; 1,37],  $p=0,2456$ ), was auch in den Kaplan-Meier-Kurven zu erkennen ist (Abbildung 51).

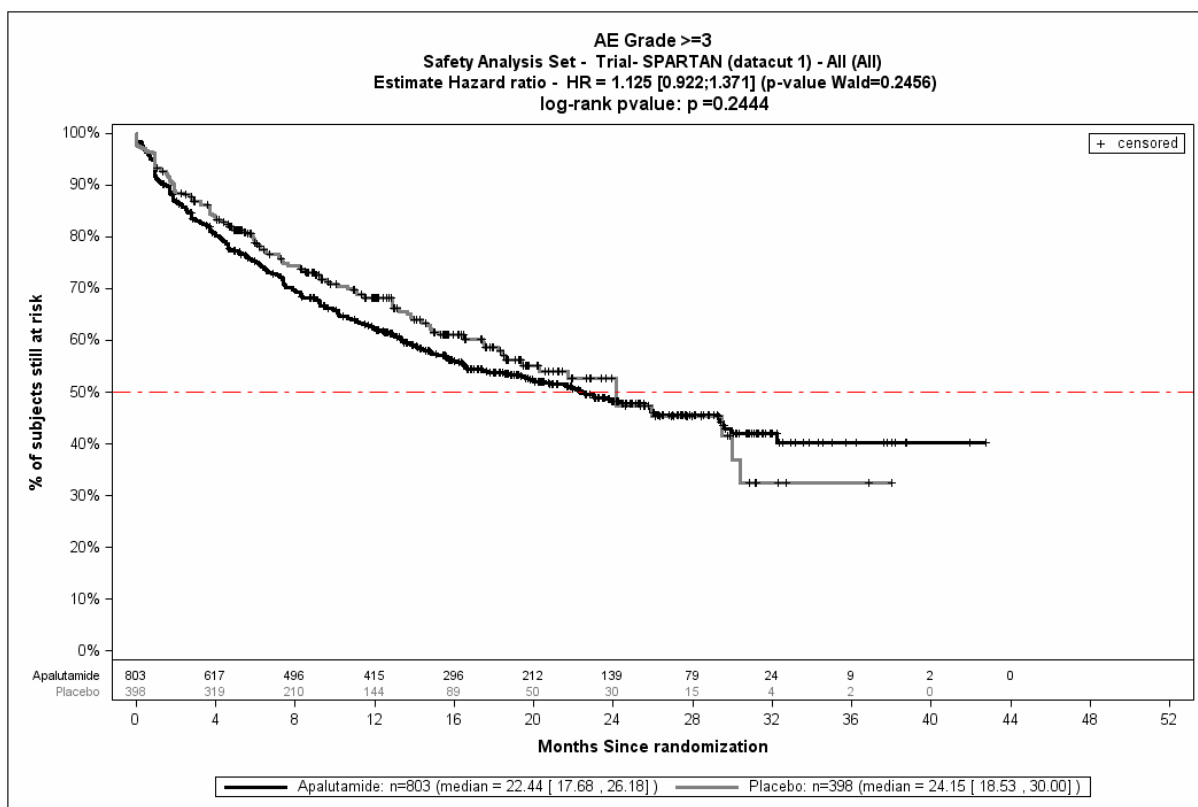


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve der Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) in SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Analyse der *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* auf SOC und PT-Ebene gemäß MedDRA ergeben sich aus der Darstellung unter Verwendung des Schwellenwertes  $\geq 1\%$  für die Häufigkeit folgende signifikante Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT (siehe Tabelle 4-62:

In der Analyse der Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigen sich in der Studie SPARTAN statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Apalutamid und ADT beim Auftreten von Ereignissen aus der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (HR: 0,37 [0,23; 0,58],  $p < 0,0001$ ), PT Hydronephrose (HR: 0,25 [0,10; 0,65],  $p = 0,0043$ ), PT Harnretention (HR: 0,31 [0,11; 0,84]  $p = 0,0218$ ), PT Harnwegsobstruktion (HR: 0,14 [0,03; 0,79],  $p = 0,0251$ ), SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (HR: 0,46 [0,22; 0,95],  $p = 0,0371$ ).

Gleichzeitig zeigt sich beim Auftreten von Ereignissen der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (HR: 23,48 [3,24; 170,03]  $p = 0,0018$ ) und bei der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR: 7,79 [1,04; 58,49],  $p = 0,0461$ ) ein Nachteil unter der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

Eine Sensitivitätsanalyse mit dem Ausschluss von UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, zeigt weitestgehend konsistente Ergebnisse. Im Unterschied zur Hauptanalyse zeigt sich lediglich kein Unterschied mehr zwischen den Therapiearmen in der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zugunsten von Apalutamid und ADT (Anhang 4-G).

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) auf SOC und PT-Ebene mit Häufigkeit ≥1% aus SPARTAN

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	122 (15,2%)	NA [NA; NA]	398	50 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2487	1,21 [0,89; 1,64] p=0,2157	2,70% [-1,40%; 6,70%] p=0,2020	1,00 [0,72; 1,40] p=0,9777	0,9776
Hypertonie	803	115 (14,3%)	NA [NA; NA]	398	47 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,87; 1,80] p=0,2611	1,21 [0,89; 1,67] p=0,2259	2,50% [-1,40%; 6,50%] p=0,2117	1,01 [0,72; 1,43] p=0,9426	0,9423
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	53 (6,6%)	NA [NA; NA]	398	12 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,21; 4,33] p=0,0107	2,19 [1,19; 4,06] p=0,0096	3,60% [1,20%; 6,00%] p=0,0033	1,54 [0,82; 2,92] p=0,1804	0,1766
Harnwegsinfektion	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,39; 3,99] p=0,9639	1,24 [0,39; 3,93] p=0,7160	0,20% [-1,00%; 1,50%] p=0,7059	0,78 [0,24; 2,55] p=0,6791	0,6784
Pneumonie	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,40; 5,56] p=0,7953	1,49 [0,41; 5,46] p=0,5471	0,40% [-0,80%; 1,50%] p=0,5192	0,88 [0,23; 3,46] p=0,8587	0,8587
Sepsis	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00% [0,30%; 1,70%] p=0,0044	NA [NA; NA] NA	0,0780
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>											
Gesamte SOC	803	50 (6,2%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	27,67 [3,68; 208,18] p<0,0001	24,77 [3,43; 178,91] p<0,0001	6,00% [4,20%; 7,70%] p<0,0001	23,48 [3,24; 170,03] p=0,0018	<0,0001

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Ausschlag makulopapulös	803	15 (1,9%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [0,90%; 2,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0073
Ausschlag	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,87 [0,62; 38,28] p=0,1646	4,87 [0,61; 38,53] p=0,0958	1,00% [0,10%; 1,90%] p=0,0362	4,35 [0,55; 34,19] p=0,1619	0,1268
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	38 (4,7%)	NA [NA; NA]	398	11 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,88; 3,48] p=0,1353	1,72 [0,89; 3,32] p=0,1043	2,00% [-0,20%; 4,10%] p=0,0756	1,29 [0,65; 2,54] p=0,4624	0,4611
Synkope	803	17 (2,1%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,72; 6,42] p=0,2421	2,12 [0,72; 6,24] p=0,1642	1,10% [-0,30%; 2,50%] p=0,1160	1,54 [0,51; 4,62] p=0,4408	0,4368
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>											
Gesamte SOC	803	38 (4,7%)	NA [NA; NA]	398	39 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,45 [0,28; 0,72] p=0,0014	0,48 [0,31; 0,74] p=0,0007	-5,10% [-8,40%; -1,80%] p=0,0022	0,37 [0,23; 0,58] p<0,0001	<0,0001
Hämaturie	803	13 (1,6%)	NA [NA; NA]	398	8 (2,0%)	NA [NA; NA]	0,78 [0,32; 1,90] p=0,7348	0,78 [0,32; 1,89] p=0,5811	-0,40% [-2,10%; 1,20%] p=0,5958	0,65 [0,27; 1,58] p=0,3401	0,3366
Akute Nierenschädigung	803	7 (0,9%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,19; 1,72] p=0,4687	0,58 [0,20; 1,70] p=0,3141	-0,60% [-2,00%; 0,70%] p=0,3571	0,42 [0,14; 1,26] p=0,1214	0,1106
Hydronephrose	803	7 (0,9%)	NA [NA; NA]	398	11 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,31 [0,12; 0,80] p=0,0255	0,32 [0,12; 0,80] p=0,0107	-1,90% [-3,60%; -0,20%] p=0,0319	0,25 [0,10; 0,65] p=0,0043	0,0021

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Harnretention	803	7 (0,9%)	NA [NA; NA]	398	9 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,14; 1,03] p=0,0965	0,39 [0,15; 1,03] p=0,0496	-1,40% [-3,00%; 0,20%] p=0,0895	0,31 [0,11; 0,84] p=0,0218	0,0156
Nierenversagen	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,36] p=0,1981	0,25 [0,05; 1,35] p=0,0820	-0,80% [-1,80%; 0,30%] p=0,1553	0,23 [0,04; 1,24] p=0,0869	0,0615
Harnwegsobstruktion	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	0,20 [0,04; 1,02] p=0,0873	0,20 [0,04; 1,02] p=0,0309	-1,00% [-2,20%; 0,10%] p=0,0857	0,14 [0,03; 0,79] p=0,0251	0,0105
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>											
Gesamte SOC	803	33 (4,1%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,82 [1,17; 6,79] p=0,0198	2,73 [1,15; 6,46] p=0,0166	2,60% [0,80%; 4,40%] p=0,0050	2,12 [0,88; 5,08] p=0,0934	0,0861
Sturz	803	14 (1,7%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,67; 8,26] p=0,2570	2,33 [0,68; 8,06] p=0,1670	1,00% [-0,20%; 2,20%] p=0,1137	2,08 [0,60; 7,27] p=0,2499	0,2395
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>											
Gesamte SOC	803	32 (4,0%)	NA [NA; NA]	398	8 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,93; 4,47] p=0,0928	1,99 [0,93; 4,28] p=0,0702	2,00% [0,10%; 3,90%] p=0,0432	1,66 [0,76; 3,62] p=0,2016	0,1968
Hyperglykämie	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,42; 9,44] p=0,6001	1,99 [0,42; 9,37] p=0,3720	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3183	1,73 [0,37; 8,21] p=0,4878	0,4824
Hyperkaliämie	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,50; 32,01] p=0,2882	3,97 [0,50; 31,57] p=0,1582	0,70% [-0,10%; 1,60%] p=0,0833	3,06 [0,38; 24,78] p=0,2952	0,2710

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>											
Gesamte SOC	803	31 (3,9%)	NA [NA; NA]	398	15 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,55; 1,93] p=1,0000	1,03 [0,56; 1,89] p=0,9230	0,10% [-2,20%; 2,40%] p=0,9227	0,79 [0,42; 1,48] p=0,4588	0,4578
Diarrhoe	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,42; 9,41] p=0,6050	1,98 [0,42; 9,28] p=0,3753	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3218	1,48 [0,31; 7,13] p=0,6228	0,6203
<b>Herzerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	30 (3,7%)	NA [NA; NA]	398	12 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,63; 2,48] p=0,6411	1,24 [0,64; 2,40] p=0,5175	0,70% [-1,40%; 2,90%] p=0,5020	0,92 [0,47; 1,82] p=0,8086	0,8086
Vorhofflimmern	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,40; 5,54] p=0,7957	1,49 [0,41; 5,45] p=0,5473	0,40% [-0,80%; 1,50%] p=0,5204	1,11 [0,30; 4,13] p=0,8806	0,8805
<b>Untersuchungen</b>											
Gesamte SOC	803	21 (2,6%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,79; 5,66] p=0,1789	2,09 [0,79; 5,48] p=0,1257	1,40% [-0,20%; 2,90%] p=0,0847	1,65 [0,62; 4,41] p=0,3157	0,3107
Gewicht erniedrigt	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,52 [0,57; 35,69] p=0,2074	4,48 [0,57; 35,08] p=0,1168	0,90% [0,00%; 1,80%] p=0,0514	3,10 [0,39; 24,68] p=0,2846	0,2596
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	19 (2,4%)	NA [NA; NA]	398	13 (3,3%)	NA [NA; NA]	0,72 [0,35; 1,47] p=0,4724	0,73 [0,36; 1,46] p=0,3689	-0,90% [-2,90%; 1,20%] p=0,3938	0,46 [0,22; 0,95] p=0,0371	0,0329



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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
Rückenschmerzen	803	6 (0,7%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,16; 1,55] p=0,3515	0,50 [0,16; 1,54] p=0,2172	-0,80% [-2,10%; 0,60%] p=0,2688	0,32 [0,10; 1,04] p=0,0575	0,0465
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>											
Gesamte SOC	803	19 (2,4%)	NA [NA; NA]	398	7 (1,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,56; 3,26] p=0,6495	1,35 [0,57; 3,17] p=0,4938	0,60% [-1,10%; 2,30%] p=0,4719	1,01 [0,42; 2,42] p=0,9803	0,9803
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	18 (2,2%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	9,16 [1,22; 68,71] p=0,0092	9,02 [1,20; 67,92] p=0,0091	2,00% [0,90%; 3,10%] p=0,0006	7,79 [1,04; 58,49] p=0,0461	0,0183
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>											
Gesamte SOC	803	18 (2,2%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,50 [0,59; 3,81] p=0,5417	1,48 [0,59; 3,72] p=0,3979	0,70% [-0,80%; 2,30%] p=0,3648	1,06 [0,41; 2,70] p=0,9091	0,9090
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>											
Gesamte SOC	803	17 (2,1%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,56; 3,63] p=0,6232	1,41 [0,56; 3,55] p=0,4626	0,60% [-0,90%; 2,20%] p=0,4366	1,07 [0,41; 2,74] p=0,8947	0,8947
Anämie	803	6 (0,7%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,21; 2,67] p=0,8812	0,75 [0,21; 2,64] p=0,6534	-0,30% [-1,40%; 0,90%] p=0,6680	0,63 [0,17; 2,24] p=0,4710	0,4672

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>
<b>Augenerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	14 (1,7%)	NA [39,92; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,44; 3,05] p=0,9646	1,16 [0,45; 3,00] p=0,7566	0,20% [-1,30%; 1,70%] p=0,7506	0,85 [0,32; 2,26] p=0,7436	0,7434
Katarakt	803	11 (1,4%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,44; 4,32] p=0,8126	1,37 [0,44; 4,26] p=0,5871	0,40% [-0,90%; 1,60%] p=0,5678	1,04 [0,33; 3,32] p=0,9405	0,9399
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SOC=System Organ Class a: Safety-Population: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											

#### 4.3.1.3.1.12.4 Verträglichkeit - UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

In den beiden Behandlungsarmen der Studie SPARTAN werden vergleichbare Häufigkeiten von UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen berichtet (10,6% in der Gruppe Apalutamid und ADT bzw. 7,0% in der Gruppe Placebo und ADT). Der Median wurde in der Gruppe Apalutamid und ADT noch nicht erreicht, wohingegen er in der Gruppe Placebo und ADT 36,83 Monate beträgt. Die Zeit bis zum Auftreten eines UE, welches zum Therapieabbruch der Studienmedikation führt, ist in beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR: 1,33 [0,87; 2,04], p=0,1932), was auch in den Kaplan-Meier-Kurven ersichtlich dargestellt ist (Abbildung 52).

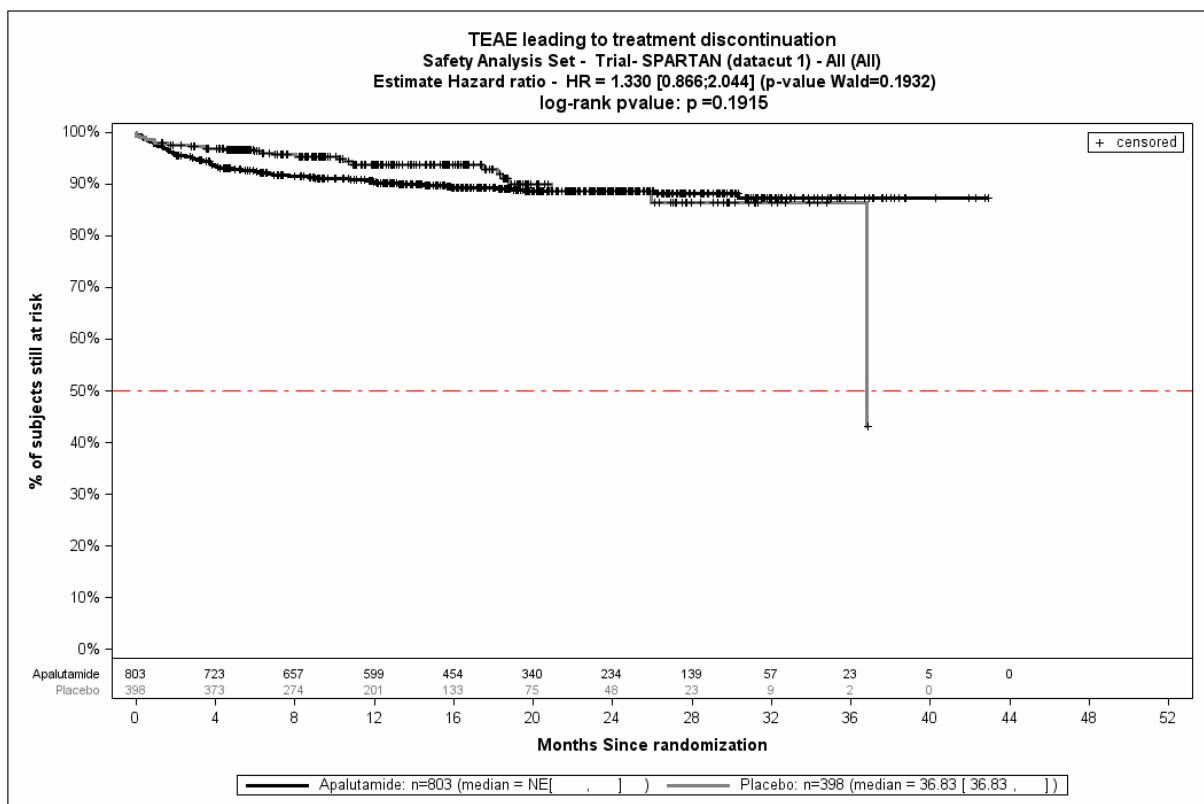


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Analyse der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen auf SOC und PT-Ebene gemäß MedDRA ergeben sich aus der Darstellung unter Verwendung des Schwellenwertes  $\geq 1\%$  für die Häufigkeit statistisch signifikante Effekte zugunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT in der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege (0,07 [0,01; 0,57] p=0,0134) (siehe Tabelle 4-63):

Gleichzeitig zeigt sich beim Auftreten von Ereignissen der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes ein Nachteil unter der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT, der aufgrund des Fehlens von Ereignissen im Kontrollarm nicht durch ein HR ausgerückt werden kann.

Eine Sensitivitätsanalyse mit dem Ausschluss von Ereignissen, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, zeigt konsistente Ergebnisse (Anhang 4-G).

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse zu den UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen mit einer Häufigkeit ≥ 1% aus SPARTAN

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Werte
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>											
Gesamte SOC	803	26 (3,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [2,00%; 4,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0003
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>											
Gesamte SOC	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,39; 4,00] p=0,9553	1,25 [0,39; 3,95] p=0,7086	0,20% [-1,00%; 1,50%] p=0,6981	1,16 [0,36; 3,74] p=0,7981	0,7979
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,55 [0,57; 36,21] p=0,2074	4,51 [0,57; 35,78] p=0,1168	0,90% [0,00%; 1,80%] p=0,0509	4,17 [0,52; 33,09] p=0,1772	0,1427
Ermüdung	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,05 [0,50; 32,64] p=0,2850	4,01 [0,50; 32,21] p=0,1564	0,80% [-0,10%; 1,60%] p=0,0814	3,66 [0,45; 29,46] p=0,2232	0,1921
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,30; 2,70] p=1,0000	0,90 [0,30; 2,66] p=0,8487	-0,10% [-1,40%; 1,20%] p=0,8511	0,73 [0,24; 2,21] p=0,5799	0,5785

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Werte
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>											
Gesamte SOC	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,08 [0,01; 0,67] p=0,0127	0,08 [0,01; 0,68] p=0,0029	-1,40% [-2,60%; -0,20%] p=0,0262	0,07 [0,01; 0,57] p=0,0134	0,0011
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SOC=System Organ Class a: Safety-Population: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											

#### 4.3.1.3.1.12.5 Verträglichkeit – UE, die zum Tod führen

In den beiden Behandlungsarmen der Studie SPARTAN werden vergleichbare Häufigkeiten von *UE, die zum Tod führen* berichtet (1,2% in der Gruppe Apalutamid und ADT bzw. 0,3% in der Gruppe Placebo und ADT). Der Median wurde weder im Interventions- noch im Kontrollarm erreicht. Die Zeit bis zum Auftreten eines UE, welches zum Tod führt, ist in beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR: 3,51 [0,45; 27,78],  $p=0,2335$ ), was auch in den Kaplan-Meier-Kurven ersichtlich dargestellt ist (Abbildung 53).

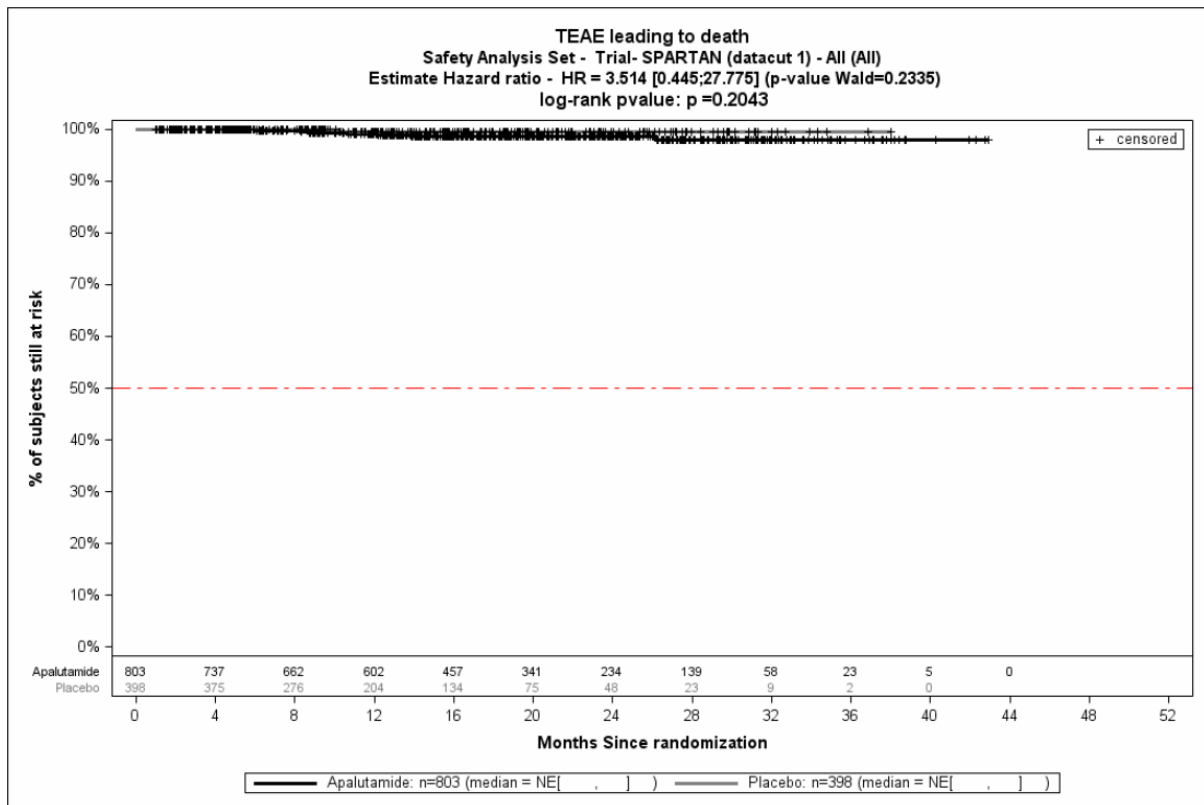


Abbildung 53: Kaplan-Meier Kurve der UE, die zum Tod führen aus SPARTAN

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

In der Analyse der *UE, die zum Tod führen* auf SOC und PT-Ebene gemäß MedDRA ergeben keine statistisch signifikante Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT (Tabelle 4-64).

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse zu den UE, die zum Tod führen aus SPARTAN

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert
<b>Herzerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	3 (0,4%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,15; 14,38] p=1,0000	1,49 [0,15; 14,39] p=0,7292	0,10% [-0,50%; 0,80%] p=0,7115	1,34 [0,14; 12,98] p=0,7982	0,7974
Akuter Myokardinfarkt	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4790
Herz- und Atemstillstand	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,91] p=1,0000	0,50 [0,03; 8,00] p=0,6140	-0,10% [-0,70%; 0,40%] p=0,6520	0,47 [0,03; 7,53] p=0,5935	0,5847
Myokardinfarkt	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5502
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	3 (0,4%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [0,00%; 0,80%] p=0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2965
Sepsis	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,10%; 0,60%] p=0,1553	NA [NA; NA] NA	0,4080
Pneumonie	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5244



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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>											
Gesamte SOC	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,10%; 0,60%] p=0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4912
Prostatakarzinom	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,10%; 0,60%] p=0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4912
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5286
Multiorgan dysfunktionssyndrom	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5286
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3192	NA [NA; NA] NA	0,6979
Hirnblutung	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3192	NA [NA; NA] NA	0,6979
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SOC=System Organ Class a: Safety-Population: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)											

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%- KI] p-Wert <sub>a</sub>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%- KI] p-Wert <sub>b</sub>	Log- rank p- Wert
b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											

#### 4.3.1.3.1.12.6 Verträglichkeit - UE von speziellem Interesse

Im Studienprotokoll der Studie SPARTAN sind folgende *UE von speziellem Interesse* definiert: Hautausschlag, Stürze und Frakturen, Krampfanfälle sowie Hypothyreose. Diese sind in den folgenden Tabellen auf Ebene der SMQs gemäß MedDRA dargestellt, bzw. sofern diese nicht als SMQ existieren, anhand einer Zusammenstellung von PTn, die das Ereignis widerspiegeln (18).

Die Ergebnisse zum Hautausschlag ergeben signifikante Unterschiede zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT, wie der Tabelle 4-65 entnommen werden kann. Dazu gehören die SOCs bzw. PTs Hautausschlag Gesamt (HR: 4,31 [2,77; 6,70],  $p < 0,0001$ ), Ausschlag (HR: 3,10 [1,73; 5,55],  $p = 0,0001$ ), Ausschlag makulopapulös (HR: 10,44 [2,53; 43,08]  $p = 0,0012$ ) sowie Ausschlag generalisiert (HR: 9,35 [1,25; 69,81],  $p = 0,0294$ ), welche einen Nachteil von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT darstellen.

Für die Ergebnisse zu Stürzen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Gabe von Placebo und ADT, wie in Tabelle 4-66 dargestellt.

Für die Ergebnisse zu Frakturen, wie der Tabelle 4-66 zu entnehmen, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Placebo und ADT.

Die Ergebnisse für Krampfanfälle wie der Tabelle 4-68 zu entnehmen, ergeben keine signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Apalutamid und ADT.

Für die Ergebnisse zum *UE von speziellem Interesse* Hypothyreose ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede der SOCs bzw. PTs von Hypothyreose Gesamt (HR: 3,62 [1,73; 7,55]  $p = 0,0006$ ), Hypothyreose (HR: 4,09 [1,63; 10,30],  $p = 0,0028$ ), Thyreotropin im Blut erhöht (HR: 4,56 [1,06; 19,57],  $p = 0,0410$ ) zum Nachteil von Apalutamid und ADT (Tabelle 4-69).

Ergänzend dazu werden die *UE von speziellem Interesse* gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit dargestellt, d.h.

- *Jegliche UE*
- *Schwerwiegende UE*
- *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*
- *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*

Auf die Darstellung der *UE von speziellem Interesse* in der Kategorie *UE, die zum Tod führen* wird innerhalb des Dossiers verzichtet, da keines der UE zum Todeseintritt geführt hat.

Die Darstellung der Kaplan-Meier Kurven zu den UE von speziellem Interesse finden sich im Anhang 4-H.

Darstellung der UE von speziellem Interesse (gemäß Studienprotokoll):

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Hautausschlag, UE von speziellem Interesse aus SPARTAN

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Hautausschlag</b>									
Hautausschlag Gesamt	191/803 (23,8%)	NA [NA; NA]	22/398 (5,5%)	NA [NA; NA]	5,33 [3,37; 8,44] p<0,0001	4,31 [2,82; 6,59] p<0,0001	18,30% [14,60%; 22,00%] p<0,0001	4,31 [2,77; 6,70] p<0,0001	<0,0001
Ausschlag	87/803 (10,8%)	NA [NA; NA]	13/398 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,59 [1,98; 6,50] p<0,0001	3,32 [1,87; 5,88] p<0,0001	7,60% [4,80%; 10,30%] p<0,0001	3,10 [1,73; 5,55] p=0,0001	<0,0001
Ausschlag makulo-papulös	43/803 (5,4%)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5%)	NA [NA; NA]	11,27 [2,71; 46,80] p<0,0001	10,72 [2,60; 44,10] p<0,0001	4,90% [3,20%; 6,60%] p<0,0001	10,44 [2,53; 43,08] p=0,0012	<0,0001
Ausschlag generalisiert	19/803 (2,4%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	9,49 [1,28; 70,46] p=0,0068	9,37 [1,26; 69,84] p=0,0072	2,10% [0,90%; 3,30%] p=0,0004	9,35 [1,25; 69,81] p=0,0294	0,0078
Urtikaria	16/803 (2,0%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	8,12 [1,07; 61,61] p=0,0192	8,00 [1,05; 60,68] p=0,0161	1,70% [0,70%; 2,80%] p=0,0016	7,31 [0,97; 55,17] p=0,0538	0,0237
Ausschlag mit Juckreiz	11/803 (1,4%)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,76 [0,61; 12,49] p=0,2795	2,74 [0,61; 12,34] p=0,1707	0,90% [-0,20%; 1,90%] p=0,1086	2,26 [0,50; 10,27] p=0,2922	0,2793
Makulöser Ausschlag	10/803 (1,2%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	5,02 [0,64; 39,32] p=0,1516	4,96 [0,64; 38,51] p=0,0886	1,00% [0,10%; 1,90%] p=0,0322	4,76 [0,61; 37,23] p=0,1370	0,1006
Konjunktivitis	7/803 (0,9%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,90% [0,20%; 1,50%] p=0,0077	NA [NA; NA] NA	0,0825
Erythema multiforme	4/803 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [0,00%; 1,00%] p=0,0456	NA [NA; NA] NA	0,1595
Ausschlag papulös	4/803 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,22; 17,75] p=0,9268	1,99 [0,22; 17,69] p=0,5305	0,20% [-0,40%; 0,90%] p=0,4832	1,33 [0,15; 12,09] p=0,8008	0,8001
Exfoliation der Haut	4/803 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [0,00%; 1,00%] p=0,0444	NA [NA; NA] NA	0,2030

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

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Stomatitis	3/803 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,16; 14,19] p=1,0000	1,49 [0,16; 14,16] p=0,7293	0,10% [-0,50%; 0,80%] p=0,7121	1,37 [0,14; 13,16] p=0,7868	0,7859
Genitaler Ausschlag	3/803 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [0,00%; 0,80%] p=0,0817	NA [NA; NA] NA	0,2443
Erythematöser Hautausschlag	3/803 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [0,00%; 0,80%] p=0,0813	NA [NA; NA] NA	0,2194
Mundulzeration	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,09; 11,06] p=1,0000	0,99 [0,09; 11,16] p=0,9963	0,00% [-0,60%; 0,60%] p=0,9963	0,70 [0,06; 8,47] p=0,7831	0,7822
Ausschlag pustulös	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,10%; 0,60%] p=0,1564	NA [NA; NA] NA	0,3315
Medikamentenausschlag	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99] p=1,0000	1,00 [0,09; 10,89] p=0,9985	0,00% [-0,60%; 0,60%] p=0,9985	0,89 [0,08; 9,92] p=0,9264	0,9263
Blase	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,92] p=1,0000	0,49 [0,03; 7,86] p=0,6106	-0,10% [-0,70%; 0,40%] p=0,6495	0,43 [0,03; 6,91] p=0,5499	0,5380
Papel	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3192	NA [NA; NA] NA	0,4843
Pemphigoid	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 8,05] p=1,0000	0,50 [0,03; 8,13] p=0,6183	-0,10% [-0,70%; 0,40%] p=0,6548	0,43 [0,03; 6,96] p=0,5544	0,5428
Hauterosion	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4758
Blasiger Hautausschlag	0/803 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,70%; 0,20%] p=0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1549

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio

a: Analyse-Population: Safety-Population

b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

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

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)									

Tabelle 4-66: Ergebnisse zu Stürzen, UE von speziellem Interesse aus SPARTAN

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Stürze</b>									
Sturz Gesamt	125/803 (15,6%)	NA [NA; NA]	36/398 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,26; 2,75] p=0,0018	1,73 [1,22; 2,46] p=0,0017	6,60% [2,80%; 10,30%] p=0,0007	1,38 [0,95; 2,01] p=0,0909	0,0894
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)									

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu Frakturen, UE von speziellem Interesse aus SPARTAN

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Frakturen</b>									
Frakturen Gesamt	94/803 (11,7%)	NA [NA; NA]	26/398 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,20; 2,99] p=0,0057	1,78 [1,18; 2,70] p=0,0052	5,10% [1,90%; 8,40%] p=0,0022	1,34 [0,86; 2,08] p=0,1928	0,1911
Rippenfraktur	29/803 (3,6%)	NA [NA; NA]	14/398 (3,5%)	NA [NA; NA]	1,02 [0,53; 1,95] p=1,0000	1,02 [0,55; 1,90] p=0,9547	0,10% [-2,20%; 2,30%] p=0,9545	0,72 [0,38; 1,38] p=0,3281	0,3263
Fraktur eines Lendenwirbels	9/803 (1,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,10% [0,40%; 1,80%] p=0,0026	NA [NA; NA] NA	0,0974
Wirbelsäulenkompressionsfraktur	8/803 (1,0%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,89 [0,48; 31,27] p=0,3106	3,87 [0,48; 31,14] p=0,1706	0,70% [-0,10%; 1,60%] p=0,0919	2,65 [0,33; 21,44] p=0,3608	0,3423
Wirbelfraktur	6/803 (0,7%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,94 [0,35; 24,79] p=0,5587	2,92 [0,34; 24,69] p=0,3034	0,50% [-0,30%; 1,20%] p=0,2208	2,18 [0,26; 18,27] p=0,4712	0,4601
Fraktur des Fußes	5/803 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [0,10%; 1,20%] p=0,0245	NA [NA; NA] NA	0,1364
Fraktur der Hüfte	5/803 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [0,10%; 1,20%] p=0,0250	NA [NA; NA] NA	0,1565
Humerusfraktur	5/803 (0,6%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,60% [0,10%; 1,20%] p=0,0250	NA [NA; NA] NA	0,1774
Fraktur eines Brustwirbels	4/803 (0,5%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,50% [0,00%; 1,00%] p=0,0450	NA [NA; NA] NA	0,2198
Fraktur einer oberen Extremität	4/803 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,22; 18,03] p=0,9198	2,00 [0,22; 17,90] p=0,5254	0,30% [-0,40%; 0,90%] p=0,4779	1,53 [0,17; 13,78] p=0,7048	0,7024



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

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Oberschenkelfraktur	3/803 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,15; 14,63] p=1,0000	1,50 [0,16; 14,53] p=0,7235	0,10% [-0,50%; 0,80%] p=0,7041	1,19 [0,12; 12,01] p=0,8814	0,8812
Kreuzbeinfraktur	3/803 (0,4%)	NA [39,85; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [0,00%; 0,80%] p=0,0817	NA [NA; NA] NA	0,3859
Fraktur der Hand	3/803 (0,4%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,10%; 0,80%] p=0,0937	NA [NA; NA] NA	0,3267
Schambeinfraktur	3/803 (0,4%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,51 [0,16; 14,66] p=1,0000	1,51 [0,16; 14,55] p=0,7199	0,10% [-0,50%; 0,80%] p=0,7003	1,33 [0,14; 12,81] p=0,8053	0,8046
Acetabulumfraktur	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,10%; 0,60%] p=0,1573	NA [NA; NA] NA	0,3340
Knöchelfraktur	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,10%; 0,60%] p=0,1545	NA [NA; NA] NA	0,3913
Kompressionsfraktur	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,10%; 0,60%] p=0,1572	NA [NA; NA] NA	0,4227
Rippenknorpelfraktur	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,00 [0,09; 10,99] p=1,0000	1,00 [0,09; 10,89] p=0,9985	0,00% [-0,60%; 0,60%] p=0,9985	0,60 [0,05; 6,61] p=0,6740	0,6706
Frakturen von Gesichtsknochen	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	3/398 (0,8%)	NA [NA; NA]	0,33 [0,05; 1,97] p=0,4126	0,33 [0,06; 1,97] p=0,2008	-0,50% [-1,40%; 0,40%] p=0,2801	0,22 [0,04; 1,38] p=0,1066	0,0795
Fraktur einer unteren Extremität	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,10%; 0,60%] p=0,1553	NA [NA; NA] NA	0,3779
Handgelenksfraktur	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,10%; 0,60%] p=0,1560	NA [NA; NA] NA	0,6056

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

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Osteoporosefraktur	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,07; 3,43] p=0,8114	0,50 [0,07; 3,56] p=0,4767	-0,30% [-1,00%; 0,50%] p=0,5237	0,25 [0,02; 2,84] p=0,2652	0,2301
Avulsionsfraktur	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,98] p=1,0000	0,50 [0,03; 7,89] p=0,6183	-0,10% [-0,70%; 0,40%] p=0,6567	0,40 [0,03; 6,40] p=0,5168	0,5019
Fibulafraktur	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4807
Steißbeinfraktur	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3130	NA [NA; NA] NA	0,4675
Beckenfraktur	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,30%] p=0,3696	NA [NA; NA] NA	0,6547
Radiusfraktur	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4826
Fraktur des Brustbeins	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,03; 7,83] p=1,0000	0,49 [0,03; 8,00] p=0,6113	-0,10% [-0,70%; 0,40%] p=0,6496	0,24 [0,01; 3,77] p=0,3070	0,2659
Belastungsfraktur	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5088
Traumatische Fraktur	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3130	NA [NA; NA] NA	0,5521
Fraktur eines Halswirbels	0/803 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,70%; 0,20%] p=0,3164	NA [NA; NA] NA	0,1605
Oberschenkelhalsfraktur	0/803 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,20% [-0,70%; 0,20%] p=0,3187	NA [NA; NA] NA	0,0896
Tibiafraktur	0/803 (0,0%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-0,30% [-0,70%; 0,20%] p=0,3164	NA [NA; NA] NA	0,0275

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio

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

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)									

Tabelle 4-68: Ergebnisse zu Krampfanfälle, UE von speziellem Interesse aus SPARTAN

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Krampfanfälle</b>									
Krampfanfälle Gesamt	2/803 (0,2%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,10%; 0,60%] p=0,1573	NA [NA; NA] NA	0,4169
ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)									

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu Hypothyreose, UE von speziellem Interesse aus SPARTAN

MedDRA PT	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	
<b>Hypothyreose</b>									
Hypothyreose Gesamt	65/803 (8,1%)	NA [NA; NA]	8/398 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,28 [2,03; 9,04] p<0,0001	4,03 [1,95; 8,31] p<0,0001	6,10% [3,70%; 8,40%] p<0,0001	3,62 [1,73; 7,55] p=0,0006	0,0003
Hypothyreose	49/803 (6,1%)	NA [NA; NA]	5/398 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,21 [2,05; 13,24] p<0,0001	4,87 [1,96; 12,09] p=0,0001	4,90% [2,90%; 6,80%] p<0,0001	4,09 [1,63; 10,30] p=0,0028	0,0012
Thyreotropin im Blut erhöht	20/803 (2,5%)	NA [NA; NA]	2/398 (0,5%)	NA [NA; NA]	4,98 [1,16; 21,32] p=0,0196	4,92 [1,15; 20,96] p=0,0164	2,00% [0,70%; 3,30%] p=0,0026	4,56 [1,06; 19,57] p=0,0410	0,0248
Thyroxin erniedrigt	4/803 (0,5%)	NA [NA; NA]	1/398 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,21; 18,76] p=0,9277	1,99 [0,22; 17,86] p=0,5311	0,20% [-0,40%; 0,90%] p=0,4838	2,03 [0,23; 18,27] p=0,5265	0,5179
Immunthyreoiditis	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4816
Thyroxin frei erniedrigt	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5181
Trijodthyronin erniedrigt	1/803 (0,1%)	NA [NA; NA]	0/398 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3157	NA [NA; NA] NA	0,4897

ADT=Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, MedDRA= Medical Dictionary for Regulatory Activities, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, PT=Preferred Term, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio

a: Analyse-Population: Safety-Population  
 b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)  
 c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)  
 d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

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

Tabelle 4-70: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien; Hautausschlag

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Jegliche UE</b>											
SPARTAN	803	191 (23,8%)	NA [NA; NA]	398	22 (5,5%)	NA [NA; NA]	5,33 [3,37; 8,44] p<0,0001	4,31 [2,82; 6,59] p<0,0001	18,3% [14,6%; 22,0%] p<0,0001	4,31 [2,77; 6,70] p<0,0001	<0,0001
<b>Schwerwiegende UE</b>											
SPARTAN	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NE	NE	0,2% [-0,1%; 0,6%] p=0,1580	NE	0,4309
<b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</b>											
SPARTAN	803	42 (5,2%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	23,19 [3,06; 175,88] p<0,0001	20,78 [2,87; 150,57] p<0,0001	5,0% [3,3%; 6,6%] p<0,0001	19,89 [2,74; 144,56] p=0,0031	<0,0001
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>											
SPARTAN	803	19 (2,4%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NE	NE	2,4% [1,3%; 3,4%] p<0,0001	NE	0,0026
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA bzw. NE= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											

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

Tabelle 4-71: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien: Stürze

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Jegliche UE</b>											
SPARTAN	803	125 (15,6%)	NA [NA; NA]	398	36 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,26; 2,75] p=0,0018	1,73 [1,22; 2,46] p=0,0017	6,6% [2,8%; 10,3%] p=0,0007	1,38 [0,95; 2,01] p=0,0909	0,0894
<b>Schwerwiegende UE</b>											
SPARTAN	803	6 (0,7%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	3,01 [0,36; 24,96] p=0,5246	2,99 [0,36; 24,64] p=0,2834	0,5% [-0,3%; 1,3%] p=0,2046	2,40 [0,29; 20,10] p=0,4196	0,4050
<b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</b>											
SPARTAN	803	14 (1,7%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,67; 8,26] p=0,2570	2,33 [ 0,68; 8,06] p=0,1670	1,0% [-0,2%; 2,2%] p=0,1137	2,08[0,60; 7,27] p=0,2499	0,2395
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>											
SPARTAN	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NE	NE	0,1% [-0,1%; 0,4%] p=0,3130	NE	0,5168
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA bzw. NE= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											

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

Tabelle 4-72: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien: Frakturen

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Jegliche UE</b>											
SPARTAN	803	94 (11,7%)	NA [NA; NA]	398	26 (6,5%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,20; 2,99] p=0,0057	1,78 [1,18; 2,70] p=0,0052	5,1% [1,9%; 8,4%] p=0,0022	1,34 [0,86; 2,08] p=0,1928	0,1911
<b>Schwerwiegende UE</b>											
SPARTAN	803	27 (3,4%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	4,63 [1,39; 15,45] p=0,0065	4,47 [1,36; 14,68] p=0,0065	2,6% [1,1%; 4,1%] p=0,0007	3,37 [1,02; 11,17] p=0,0473	0,0352
<b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</b>											
SPARTAN	803	22 (2,7%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	3,73 [1,10; 12,60] p=0,0304	3,64 [1,09; 12,12] p=0,0239	2,0% [0,6%; 3,4%] p=0,0059	2,79 [0,83; 9,41] p=0,0972	0,0835
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>											
SPARTAN	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NE	NE	0,1% [-0,1%; 0,4%] p=0,3176	NE	0,4816
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA bzw. NE= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											

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

Tabelle 4-73: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptkategorien: Krampfanfälle

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Jegliche UE</b>											
SPARTAN	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,2% [-0,1%; 0,6%] p=0,1573	NA [NA; NA]	0,4169
<b>Schwerwiegende UE</b>											
SPARTAN	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,2% [-0,1%; 0,6%] p=0,1573	NA [NA; NA]	0,4169
<b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</b>											
SPARTAN	803	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>											
SPARTAN	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,2% [-0,1%; 0,6%] p=0,1573	NA [NA; NA]	0,4169
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA bzw. NE= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											



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

Tabelle 4-74: UE von speziellem Interesse auf Basis der Hauptanalysen: Hypothyreose

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Jegliche UE</b>											
SPARTAN	803	65 (8,1%)	NA [NA; NA]	398	8 (2,0%)	NA [NA; NA]	4,28 [2,03; 9,04] p<0,0001	4,03 [1,95; 8,31] p<0,0001	6,1% [3,7%; 8,4%] p<0,0001	3,62 [1,73; 7,55] p=0,0006	0,0003
<b>Schwerwiegende UE</b>											
SPARTAN	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NE	NE	0,1% [-0,1%; 0,4%] p=0,3176	NE	0,5733
<b>Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)</b>											
SPARTAN	803	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NE	NE	NE	NE	NE
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>											
SPARTAN	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NE	NE	0,1% [-0,1%; 0,4%] p=0,3176	NE	0,4811
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA bzw. NE= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risk Difference, RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Analyse-Population: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)											

#### 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.*

Folgende Subgruppen wurden im Studienprotokoll für OS und MFS präspezifiziert und werden in diesem Dossier für alle betrachteten Endpunkte analysiert:

- Alter (<65, 65 - <75, ≥75)
- Ethnie (Weiß, Schwarz, asiatische Herkunft, andere Herkunft)
- Region (Nord Amerika, Europa, Rest der Welt)
- Anzahl vorheriger Hormontherapien (1, ≥2, unbekannt)
- ECOG Status zur Baseline (0, 1)
- PSA-Wert zur Baseline (≤Median, >Median)
- PSADT (≤6 Monate, >6 Monate)
- Knochenerhaltende Substanzen (Ja, Nein)
- Lokoregionäre Erkrankung (N0, N1)

Die Trennpunkte wurden entsprechend der Definition im SAP der Studie SPARTAN gewählt. Zwischen der Behandlung und den subgruppenbildenden Faktoren wurden Interaktionstests durchgeführt, für welche das Cox Proportional Hazard-Modell herangezogen wurde. 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. Sofern in einer Subgruppe durch einen Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ( $p < 0,05$ ), werden die Ergebnisse auf Endpunktebene in den einzelnen Subgruppenkategorien dargestellt, verglichen und bewertet.

### **Übersicht über die ausgewerteten Subgruppen**

Im Folgenden werden die Ergebnisse des Interaktionstests für die patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Subgruppenergebnisse selbst werden nur dann dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist.

#### **4.3.1.3.2.1 Subgruppenauswertung Mortalität**

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

Tabelle 4-75: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunktkategorie Mortalität und die Endpunkte OS und MFS aus SPARTAN

Subgruppen	OS <sup>a, b</sup>	MFS <sup>a, b</sup>	
		US	Ex-US
Alter (<65 vs. 65 - <75 Jahre vs. ≥75 Jahre)	0,3274	<b>0,0004</b>	<b>0,0005</b>
Ethnie (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Ethnie)	0,9692	0,1329	0,1450
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,8085	0,9823	0,7820
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥2 vs. unbekannt)	0,3725	0,6227	0,6675
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,4195	0,1757	0,1310
PSA-Wert zur Baseline (≤Median vs. >Median)	0,9611	0,4185	0,5243
PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate)	0,6211	0,7852	0,9142
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,1341	0,4235	0,6560
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,6913	<b>0,0046</b>	<b>0,0060</b>
ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group, Ex-US: Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung, MFS= Metastasenfreies Überleben, OS= Gesamtüberleben (engl. Overall Survival), PSADT= PSA-Verdopplungszeit, US= US regulatorische Leitlinien der Zensierung a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms			

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

<b>Subgruppen</b>	OS <sup>a, b</sup>	MFS <sup>a, b</sup>
dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)		

Tabelle 4-76: Subgruppenauswertung für MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Gesamt	Gesamt	184/806 (22,8%)	40,51 [NA; NA]	194/401 (48,4%)	16,20 [14,59; 18,40]	0,28 [0,23; 0,35] p<0,0001	<0,0001	NA
Alter	<65	19/106 (17,9%)	NA [NA; NA]	25/43 (58,1%)	7,33 [3,81; 22,01]	0,12 [0,06; 0,24] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0004</b>
	65 - <75	75/307 (24,4%)	NA [29,41; NA]	88/169 (52,1%)	14,62 [10,97; 18,33]	0,23 [0,17; 0,33] p<0,0001	<0,0001	
	≥75	90/393 (22,9%)	40,51 [NA; NA]	81/189 (42,9%)	18,50 [16,20; 22,80]	0,41 [0,30; 0,56] p<0,0001	<0,0001	
Lokoregionäre Erkrankung	N0	153/673 (22,7%)	40,51 [NA; NA]	155/336 (46,1%)	18,33 [14,75; 21,68]	0,32 [0,26; 0,41] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0046</b>
	N1	31/133 (23,3%)	NA [23,82; NA]	39/65 (60,0%)	10,84 [3,94; 14,55]	0,14 [0,08; 0,24] p<0,0001	<0,0001	

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

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

Tabelle 4-77: Subgruppenauswertung für MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Gesamt	Gesamt	209/806 (25,9%)	40,51 [29,70; 40,51]	210/401 (52,4%)	15,70 [14,55; 18,40]	0,30 [0,24; 0,36] p<0,0001	<0,0001	NA
Alter	<65	21/106 (19,8%)	NA [25,92; NA]	25/43 (58,1%)	7,33 [3,81; 22,01]	0,14 [0,08; 0,27] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0005</b>
	65 - <75	85/307 (27,7%)	30,00 [29,31; NA]	95/169 (56,2%)	14,59 [11,07; 17,48]	0,24 [0,18; 0,33] p<0,0001	<0,0001	
	≥75	103/393 (26,2%)	40,51 [28,16; 40,51]	90/189 (47,6%)	18,40 [15,74; 22,11]	0,43 [0,32; 0,58] p<0,0001	<0,0001	
Lokoregionäre Erkrankung	N0	176/673 (26,2%)	40,51 [29,70; 40,51]	169/336 (50,3%)	17,97 [14,69; 18,63]	0,34 [0,27; 0,42] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0060</b>
	N1	33/133 (24,8%)	NA [23,82; NA]	41/65 (63,1%)	10,91 [3,94; 14,55]	0,16 [0,10; 0,26] p<0,0001	<0,0001	

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

#### Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Mortalität

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt für den Endpunkt *OS* in der Studie SPARTAN keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen vor. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

In der Endpunktkategorie Mortalität liegt für den Endpunkt *MFS* in der Studie SPARTAN für die Subgruppen Alter und lokoregionäre Erkrankung ein Beleg auf Interaktion vor, mit gleichgerichteten Effektschätzern, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

#### Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Mortalität

In der Endpunktkategorie Mortalität weist lediglich der Endpunkt *MFS* statistisch signifikante, quantitative Interaktionen für die Subgruppen *Alter* (US regulatorische Leitlinien der Zensierung  $p=0,0004$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung  $p=0,0004$ ) und *lokoregionäre Erkrankung* (US regulatorische Leitlinien der Zensierung  $p=0,0046$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung  $p=0,0046$ ) auf. Die Ergebnisse sind in beiden Subgruppen gleichgerichtet zum ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnis der Gesamtpopulation. Vor dem Hintergrund der insgesamt konsistenten Ergebnisse zur Gesamtpopulation ist keine medizinische Rationale für den in *MFS* aufgeführten Effektunterschied ersichtlich, von der ein relevanter Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse ausgeht. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation

#### **4.3.1.3.2.2 Subgruppenauswertung Morbidität**

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

Tabelle 4-78: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunkte TTM (gemäß US und Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung), rPFS (gemäß US und Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung), Zeit bis zur symptomatischen Progression und Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie aus SPARTAN

Endpunkte	TTM <sup>a, b</sup>		rPFS <sup>a, b</sup>		Zeit bis zur symptomatischen Progression <sup>a, b</sup>	Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie <sup>a, b</sup>
	US	Ex-US	US	Ex-US		
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	<b>0,0013</b>	<b>0,0032</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0003</b>	0,5564	0,2403
Ethnie (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,1795	0,1476	0,0612	0,0771	0,2660	0,5138
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,9636	0,8320	0,9886	0,7507	0,0591	0,0657
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,6965	0,5749	0,8594	0,8564	0,7617	0,4924
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,1611	0,2499	<b>0,0365</b>	<b>0,0259</b>	<b>0,0134</b>	0,4873
PSA-Wert zur Baseline (≤Median vs. >Median)	0,4849	0,5787	0,3503	0,3207	0,2052	0,5587
PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate)	0,9152	0,8710	0,9726	0,9483	0,1729	0,5021
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,3913	0,3874	0,5944	0,6717	0,8912	0,1996
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	<b>0,0055</b>	<b>0,0111</b>	<b>0,0136</b>	<b>0,0136</b>	0,2494	<b>0,0072</b>
ECOG= Easter Cooperative Oncology Group, Ex-US= Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung, PFS2= Zweites Progressionsfreies Überleben, PSADT= PSA-Verdopplungszeit, rPFS=radiographisches progressionsfreies Überleben, TTM= Zeit bis zur Metastasierung, US= US regulatorische Leitlinien der Zensierung						



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

Endpunkte	TTM <sup>a, b</sup>		rPFS <sup>a, b</sup>		Zeit bis zur symptomatischen Progression <sup>a, b</sup>	Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie <sup>a, b</sup>
	US	Ex-US	US	Ex-US		
a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)						

Tabelle 4-79: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Endpunkte EQ-5D VAS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 7 Punkte und MID 10 Punkte), Zeit bis zur PSA-Progression und PFS2 aus SPARTAN

Endpunkte	EQ-5D VAS <sup>a, b</sup>				Zeit bis zur PSA-Progression <sup>a, b</sup>	PFS2 <sup>a, b</sup>
	Zeit bis Verbesserung: MID 7 Punkte	Zeit bis Verbesserung: MID 10 Punkte	Zeit bis Verschlechterung: MID 7 Punkte	Zeit bis Verschlechterung: MID 10 Punkte		
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,7613	0,6144	0,9140	0,9611	0,3371	<b>0,0153</b>
Ethnie (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,2516	0,3206	0,1020	0,2004	0,6438	0,9165
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,0762	0,0624	0,1945	0,2611	0,4983	0,4459
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,8306	0,4583	0,8936	0,8673	0,9248	0,8992

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

Endpunkte	EQ-5D VAS <sup>a, b</sup>				Zeit bis zur PSA-Progression <sup>a, b</sup>	PFS2 <sup>a, b</sup>
	Zeit bis Verbesserung: MID 7 Punkte	Zeit bis Verbesserung: MID 10 Punkte	Zeit bis Verschlechterung: MID 7 Punkte	Zeit bis Verschlechterung: MID 10 Punkte		
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,5046	0,1644	0,1841	0,0833	0,3885	0,0809
PSA-Wert zur Baseline (≤Median vs. >Median)	0,5449	0,2897	0,5916	0,6737	0,1127	0,2378
PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate)	0,1792	0,4529	0,8115	0,9872	0,4985	0,9926
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,0530	0,0359	0,6360	0,2765	0,3127	0,8028
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,2653	0,5580	0,2558	0,0808	0,3217	0,0671
<p>MID= Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PFS2= Zweites Progressionsfreies Überleben, VAS= Visuelle Analogskala                      a: Analyse-Population: ITT-Population.                      b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.                      Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)</p>						

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

Tabelle 4-80: Subgruppenauswertung für TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Gesamt	Gesamt	175/806 (21,7%)	40,51 [NA; NA]	191/401 (47,6%)	16,59 [14,59; 18,46]	0,27 [0,22; 0,34] p<0,0001	<0,0001	NA
Alter	<65	19/106 (17,9%)	NA [NA; NA]	25/43 (58,1%)	7,33 [3,81; 22,01]	0,12 [0,06; 0,24] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0013</b>
	65 - <75	75/307 (24,4%)	NA [29,41; NA]	88/169 (52,1%)	14,62 [10,97; 18,33]	0,23 [0,17; 0,33] p<0,0001	<0,0001	
	≥ 75	81/393 (20,6%)	40,51 [NA; NA]	78/189 (41,3%)	21,68 [16,59; 23,06]	0,39 [0,28; 0,54] p<0,0001	<0,0001	
Lokoregionäre Erkrankung	N0	145/673 (21,5%)	40,51 [NA; NA]	152/336 (45,2%)	18,33 [14,75; 22,01]	0,31 [0,25; 0,39] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0055</b>
	N1	30/133 (22,6%)	NA [23,82; NA]	39/65 (60,0%)	10,84 [3,94; 14,55]	0,14 [0,08; 0,23] p<0,0001	<0,0001	

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

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

Tabelle 4-81: Subgruppenauswertung für TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Gesamt	Gesamt	188/806 (23,3%)	40,51 [31,15; 40,51]	204/401 (50,9%)	15,70 [14,55; 18,40]	0,28 [0,23; 0,34] p<0,0001	<0,0001	NA
Alter	<65	21/106 (19,8%)	NA [25,92; NA]	25/43 (58,1%)	7,33 [3,81; 22,01]	0,14 [0,08; 0,27] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0032</b>
	65 - <75	81/307 (26,4%)	31,15 [29,41; NA]	95/169 (56,2%)	14,59 [11,07; 17,48]	0,23 [0,17; 0,32] p<0,0001	<0,0001	
	≥75	86/393 (21,9%)	40,51 [NA; NA]	84/189 (44,4%)	18,50 [16,20; 22,80]	0,39 [0,29; 0,54] p<0,0001	<0,0001	
Lokoregionäre Erkrankung	N0	157/673 (23,3%)	40,51 [31,15; 40,51]	164/336 (48,8%)	18,30 [14,72; 18,96]	0,32 [0,25; 0,40] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0111</b>
	N1	31/133 (23,3%)	NA [23,82; NA]	40/65 (61,5%)	10,84 [3,94; 11,27]	0,15 [0,09; 0,26] p<0,0001	<0,0001	

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

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

Tabelle 4-82: Subgruppenauswertung für rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Gesamt	Gesamt	200/806 (24,8%)	40,51 [NA; NA]	204/401 (50,9%)	14,72 [14,49; 18,37]	0,29 [0,24; 0,36] p<0,0001	<0,0001	NA
Alter	<65	20/106 (18,9%)	NA [NA; NA]	26/43 (60,5%)	7,33 [3,81; 16,69]	0,13 [0,07; 0,25] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0001</b>
	65 - <75	81/307 (26,4%)	NA [29,31; NA]	95/169 (56,2%)	11,14 [8,28; 14,69]	0,23 [0,17; 0,32] p<0,0001	<0,0001	
	≥75	99/393 (25,2%)	40,51 [29,11; 40,51]	83/189 (43,9%)	18,50 [15,70; 22,80]	0,44 [0,33; 0,60] p<0,0001	<0,0001	
ECOG Status zur Baseline	0	143/623 (23,0%)	40,51 [NA; NA]	160/311 (51,4%)	14,65 [11,11; 17,48]	0,26 [0,21; 0,33] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0365</b>
	1	57/183 (31,1%)	27,76 [25,76; NA]	44/89 (49,4%)	18,40 [10,94; 25,76]	0,40 [0,26; 0,61] p<0,0001	<0,0001	
Lokoregionäre Erkrankung	N0	165/673 (24,5%)	40,51 [NA; NA]	164/336 (48,8%)	16,59 [14,59; 18,46]	0,33 [0,26; 0,41] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0136</b>
	N1	35/133 (26,3%)	25,92 [23,10; NA]	40/65 (61,5%)	7,26 [3,71; 11,17]	0,16 [0,10; 0,27] p<0,0001	<0,0001	

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

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

Tabelle 4-83: Subgruppenauswertung für rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Gesamt	Gesamt	220/806 (27,3%)	40,51 [29,41; 40,51]	219/401 (54,6%)	14,65 [11,27; 17,97]	0,30 [0,25; 0,36] p<0,0001	<0,0001	NA
Alter	<65	22/106 (20,8%)	NA [25,92; NA]	26/43 (60,5%)	7,33 [3,81; 16,69]	0,15 [0,08; 0,28] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0003</b>
	65 - <75	89/307 (29,0%)	29,70 [29,24; NA]	101/169 (59,8%)	11,27 [10,84; 14,65]	0,23 [0,17; 0,32] p<0,0001	<0,0001	
	≥75	109/393 (27,7%)	40,51 [27,76; 40,51]	92/189 (48,7%)	18,40 [14,72; 22,11]	0,44 [0,33; 0,59] p<0,0001	<0,0001	
ECOG Status zu Baseline	0	156/623 (25,0%)	40,51 [29,70; 40,51]	171/311 (55,0%)	14,62 [11,11; 16,59]	0,27 [0,22; 0,34] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0259</b>
	1	64/183 (35,0%)	26,22 [23,82; NA]	48/89 (53,9%)	18,37 [10,97; 22,27]	0,41 [0,28; 0,61] p<0,0001	<0,0001	
Lokoregionäre Erkrankung	N0	184/673 (27,3%)	40,51 [29,47; 40,51]	177/336 (52,7%)	15,74 [14,55; 18,40]	0,34 [0,27; 0,41] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0136</b>
	N1	36/133 (27,1%)	25,92 [23,10; NA]	42/65 (64,6%)	7,26 [3,71; 11,17]	0,17 [0,11; 0,28] p<0,0001	<0,0001	

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

Tabelle 4-84: Subgruppenauswertung für Zeit bis zur symptomatischen Progression aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Gesamt	Gesamt	64/806 (7,9%)	NA [NA; NA]	63/401 (15,7%)	NA [36,83; NA]	0,45 [0,32; 0,63] p<0,0001	<0,0001	NA
ECOG Status zur Baseline	0	43/623 (6,9%)	NA [NA; NA]	55/311 (17,7%)	NA [32,16; NA]	0,35 [0,23; 0,52] p<0,0001	<0,0001	<b>0,0134</b>
	1	21/183 (11,5%)	NA [NA; NA]	8/89 (9,0%)	36,83 [36,83; NA]	1,09 [0,47; 2,55] p=0,8363	0,8361	

ADT= Androgendeprivationstherapie, HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht,  
a: ITT-Population  
b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)  
c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)  
d: Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test  
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

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

		Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Gesamt	Gesamt	46/806 (5,7%)	NA [NA; NA]	44/401 (11,0%)	NA [NA; NA]	0,44 [0,29; 0,66] p<0,0001	<0,0001	NA
Lokoregionäre Erkrankung	N0	40/673 (5,9%)	NA [NA; NA]	30/336 (8,9%)	NA [NA; NA]	0,59 [0,37; 0,95] p=0,0314	0,0296	<b>0,0072</b>
	N1	6/133 (4,5%)	NA [31,61; NA]	14/65 (21,5%)	NA [21,91; NA]	0,11 [0,04; 0,34] p=0,0001	<0,0001	

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)



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

Tabelle 4-85: Subgruppenauswertung für das PFS2 aus SPARTAN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Gesamt	Gesamt	91/806 (11,3%)	NA [NA; NA]	78/401 (19,5%)	39,03 [30,16; 39,03]	0,48 [0,35; 0,65] p<0,0001	<0,0001	NA
Alter	<65	4/106 (3,8%)	NA [NA; NA]	11/43 (25,6%)	26,12 [20,86; NA]	0,10 [0,03; 0,32] p=0,0001	<0,0001	<b>0,0153</b>
	65 - <75	32/307 (10,4%)	NA [NA; NA]	24/169 (14,2%)	NA [30,16; NA]	0,54 [0,31; 0,92] p=0,0239	0,0218	
	≥75	55/393 (14,0%)	NA [NA; NA]	43/189 (22,8%)	39,03 [27,50; 39,03]	0,59 [0,40; 0,89] p=0,0124	0,0114	

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

a: ITT-Population

b: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: Cox Proportional Hazard-Modell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares* Test

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

### Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die Endpunkte *TTM*, *rPFS*, *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* und *PFS2* in der Studie SPARTAN für die Subgruppen Alter, Lokoregionäre Erkrankung sowie ECOG Status zur Baseline ein Beleg auf Interaktion vor, mit gleichgerichteten Effektschätzern, die konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation sind.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegt für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* in der Studie SPARTAN für die Subgruppe ECOG Status zur Baseline ein Beleg auf Interaktion vor, welche einen entgegengesetzten Effektschätzer aufweist. Bei dieser Interaktion handelt es sich um eine qualitative Interaktion, welche über alle vorhandenen Endpunkte in der Studie SPARTAN hinweg eine Ausnahme darstellt. Es zeigen sich weder in weiteren Wirksamkeitsendpunkten noch in anderen Endpunkten Interaktionen für diese Subgruppe. Zudem weist das HR der Subgruppe *ECOG Status zur Baseline* „1“ keine statistische Signifikanz auf. Daher ist bei diesem Effektunterschied von einem falsch-positiven Ergebnis auszugehen.

### Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Morbidität

Für den Effekt bei dem Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* lassen sich keine Zusammenhänge erkennen, die einen Effektunterschied in den untersuchten Subgruppen medizinisch plausibel erklären. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

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

### 4.3.1.3.2.3 Subgruppenauswertung der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-86: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt FACT-P und dessen Subskalen PWB, SFWB, EWB, FWB und PCS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 3 Punkte) aus SPARTAN

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P <sup>a,b</sup>										
Subgruppen	Zeit bis zur Verbesserung					Zeit bis zur Verschlechterung				
	MID 3 Punkte					MID 3 Punkte				
	PWB	SFWB	EWB	FWB	PCS	PWB	SFWB	EWB	FWB	PCS
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	<b>0,0167</b>	0,9080	0,1988	0,2599	0,3447	0,1217	<b>0,0061</b>	0,8624	0,0813	0,5805
Ethnie (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,9981	0,2635	0,9511	0,2175	0,3767	0,4258	0,2554	0,2148	0,2388	0,0534
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,3071	0,7107	0,7110	0,2506	0,2412	0,4855	0,2531	0,4030	0,1884	0,7158
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,6078	0,3736	0,5225	0,7078	0,4050	0,2562	0,5509	0,2960	0,0834	0,3497
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,6384	0,8596	0,3717	0,7828	0,4126	0,2471	0,8022	0,4238	0,6466	0,3862
PSA-Wert zur Baseline (≤Median vs. >Median)	0,2753	0,5398	0,1524	0,5039	0,9794	0,1125	0,6739	0,2028	0,9302	0,1864
PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate)	0,0646	0,3881	<b>0,0171</b>	0,6357	0,1458	0,8284	0,3111	<b>0,0269</b>	0,7185	0,6227

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P <sup>a,b</sup>										
Subgruppen	Zeit bis zur Verbesserung					Zeit bis zur Verschlechterung				
	MID 3 Punkte					MID 3 Punkte				
	PWB	SFWB	EWB	FWB	PCS	PWB	SFWB	EWB	FWB	PCS
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,6253	0,5922	0,3352	0,6586	0,7254	0,4699	0,7481	0,4009	0,1396	0,8424
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,5628	0,7369	0,4849	0,9059	0,5082	0,8033	<b>0,0464</b>	0,8569	0,3218	0,1053

ADT= Androgendeprivationstherapie, EWB= Emotionales Wohlbefinden (engl. Emotional Well-Being), FACT-P= The Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate, FWB= Funktionelles Wohlbefinden (engl. Functional Well-Being), MID= Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PCS= Prostatakarzinom-spezifische Subskala (engl. Prostate Cancer Subscale), PSADT= PSA-Verdopplungszeit, PWB= Physisches Wohlbefinden (engl. Physical Well-Being), SFWB= Soziales/ familiäres Wohlbefinden (engl. Social/ Family Well-Being)

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels *type III sum of squares* Test berechnet wurde.

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)

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

Tabelle 4-87: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt FACT-P und dessen Subskalen PRS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 2 Punkte und MID 3 Punkte), TOI (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 5 Punkte, MID 6 Punkte, MID 9 Punkte) und FACT-P Total (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 10 Punkte) aus SPARTAN

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P <sup>a,b</sup>												
Subgruppe	Zeit bis zur Verbesserung						Zeit bis zur Verschlechterung					
	MID 2 Punkte	MID 3 Punkte	MID 5 Punkte	MID 6 Punkte	MID 9 Punkte	MID 10 Punkte	MID 2 Punkte	MID 3 Punkte	MID 5 Punkte	MID 6 Punkte	MID 9 Punkte	MID 10 Punkte
	PRS	PRS	TOI	TOI	TOI	Total	PRS	PRS	TOI	TOI	TOI	Total
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,4476	0,5679	0,8548	0,7170	0,8729	0,1817	0,7838	0,7693	0,8889	0,7506	0,4114	0,7921
Ethnie (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,1141	0,1826	0,4947	0,2640	0,0586	0,3342	0,1397	0,1706	<b>0,0237</b>	<b>0,0340</b>	0,1549	<b>0,0166</b>
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	<b>0,0237</b>	0,0687	0,9920	0,6405	0,1857	0,4582	0,9873	0,8187	0,8515	0,8059	0,9320	0,9372
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,5594	0,7652	0,6251	0,9174	0,2114	0,9444	0,0345	0,0378	0,2000	0,2359	0,4026	0,8263
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,3963	0,8402	0,2979	0,0592	0,0791	0,3202	0,6962	0,8047	0,4805	0,4823	0,6809	0,5357

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P <sup>a,b</sup>												
Subgruppe	Zeit bis zur Verbesserung						Zeit bis zur Verschlechterung					
	MID 2 Punkte	MID 3 Punkte	MID 5 Punkte	MID 6 Punkte	MID 9 Punkte	MID 10 Punkte	MID 2 Punkte	MID 3 Punkte	MID 5 Punkte	MID 6 Punkte	MID 9 Punkte	MID 10 Punkte
	PRS	PRS	TOI	TOI	TOI	Total	PRS	PRS	TOI	TOI	TOI	Total
PSA-Wert zur Baseline (≤Median vs. >Median)	0,1647	0,2153	0,4557	0,1749	0,7934	0,8338	0,2755	0,9103	0,7487	0,5992	0,4961	0,3661
PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate)	0,9725	0,4361	0,4642	0,4752	0,4015	0,9481	0,8413	0,6698	0,8422	0,8994	0,2640	0,0735
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,4834	0,2642	0,0947	0,2512	0,5894	0,5360	0,7398	0,9321	0,2918	0,2146	0,1725	0,5750
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,3099	0,4504	0,8419	0,6581	0,3534	0,6717	0,1508	0,4619	0,7953	0,6673	0,4085	0,8187
<p>FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), MID= Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), PRS= schmerzspezifische-Subskala (engl. Pain-Related Subscale), PSADT= PSA-Verdopplungszeit (engl. PSA doubling time), TOI= Trial Outcome Index</p> <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)</p>												

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

Tabelle 4-88: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für den Endpunkt FACT-P und dessen Subskalen FACT-P total (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 10 Punkte) und FACT-G (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 5 Punkte, MID 7 Punkte, MID 9 Punkte) aus SPARTAN

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P <sup>a,b</sup>						
Subgruppe	Zeit bis zur Verbesserung			Zeit bis zur Verschlechterung		
	MID 5 Punkte	MID 7 Punkte	MID 9 Punkte	MID 5 Punkte	MID 7 Punkte	MID 9 Punkte
	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	0,1003	0,2368	0,7901	0,2225	0,2105	0,9870
Ethnie (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,8771	0,8447	0,7985	0,0749	<b>0,0394</b>	0,1178
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,6634	0,4931	0,9324	0,9046	0,6721	0,7782
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,5666	0,5660	0,4884	0,2536	0,1016	0,1541
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,7817	0,8502	0,9779	0,5619	0,7189	0,9121
PSA-Wert zur Baseline (≤Median vs. >Median)	0,5434	0,4685	0,8417	0,4508	0,3973	0,8255
PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate)	0,5437	0,6774	0,6283	0,1286	<b>0,0413</b>	<b>0,0416</b>
Knochenerhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,5802	0,5470	0,7892	0,5351	0,2069	0,8456

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P <sup>a,b</sup>						
Subgruppe	Zeit bis zur Verbesserung			Zeit bis zur Verschlechterung		
	MID 5 Punkte	MID 7 Punkte	MID 9 Punkte	MID 5 Punkte	MID 7 Punkte	MID 9 Punkte
	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G	FACT-G
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,9918	0,9889	0,3523	0,4327	0,2243	0,2928
<p>FACT-G=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Generell (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – General), FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), MID= Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference)</p> <p>a: Analyse-Population: ITT-Population.</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels <i>type III sum of squares</i> Test berechnet wurde.</p> <p>Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)</p>						



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

Tabelle 4-89: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskalen PWB, SFWB, EWB, FWB, PCS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 3 Punkte) aus SPARTAN

		Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung – MID 3 Punkte</b>										
<b>PWB</b>										
Alle	Alle	32/106 (30,2%)	32/106 (30,2%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3146	0,3143	NA
Alter	<65	78/307 (25,4%)	78/307 (25,4%)	NA [NA; NA]	23/169 (13,6%)	23/169 (13,6%)	NA [NA; NA]	1,26 [0,59; 2,70] p=0,5551	0,5543	<b>0,0167</b>
	65 - <75	99/393 (25,2%)	99/393 (25,2%)	NA [NA; NA]	55/189 (29,1%)	55/189 (29,1%)	NA [NA; NA]	1,81 [1,13; 2,90] p=0,0131	0,0119	
	≥75	32/106 (30,2%)	32/106 (30,2%)	NA [NA; NA]	9/43 (20,9%)	9/43 (20,9%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,58; 1,13] p=0,2120	0,2112	
<b>EWB</b>										
Alle	ALL	422/806 (52,4%)	422/806 (52,4%)	8,77 [5,65; 14,92]	190/401 (47,4%)	190/401 (47,4%)	11,07 [5,62; NA]	1,03 [0,87; 1,23] p=0,7011	0,6994	NA
PSADT	≤6 Monate	301/576 (52,3%)	301/576 (52,3%)	9,17 [5,52; 17,08]	121/284 (42,6%)	121/284 (42,6%)	NA [7,42; NA]	1,20 [0,97; 1,48] p=0,0997	0,0993	<b>0,0171</b>
	>6 Monate	121/230 (52,6%)	121/230 (52,6%)	8,35 [4,63; 23,95]	69/117 (59,0%)	69/117 (59,0%)	2,86 [1,87; 22,08]	0,76 [0,56; 1,02] p=0,0710	0,0703	
<b>Zeit bis zur Verschlechterung - MID 3 Punkte</b>										
<b>SFWB</b>										
Alle	Alle	437/806 (54,2%)	437/806 (54,2%)	7,46 [5,58; 11,07]	218/401 (54,4%)	218/401 (54,4%)	4,89 [3,84; 8,38]	0,88 [0,75; 1,04] p=0,1470	0,1468	NA

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

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Alter	<65	47/106 (44,3%)	47/106 (44,3%)	NA [10,22; NA]	29/43 (67,4%)	29/43 (67,4%)	2,92 [1,91; 6,34]	0,43 [0,26; 0,70] p=0,0008	0,0006	<b>0,0061</b>
	65 - <75	170/307 (55,4%)	170/307 (55,4%)	7,46 [4,63; 16,53]	82/169 (48,5%)	82/169 (48,5%)	11,34 [3,91; NA]	1,11 [0,85; 1,45] p=0,4494	0,4492	NA
	≥75	220/393 (56,0%)	220/393 (56,0%)	5,55 [4,37; 8,31]	107/189 (56,6%)	107/189 (56,6%)	4,67 [2,89; 7,42]	0,90 [0,71; 1,14] p=0,3650	0,3648	NA
Lokoregionäre Erkrankung	N0	362/673 (53,8%)	362/673 (53,8%)	7,46 [5,55; 11,11]	176/336 (52,4%)	176/336 (52,4%)	6,31 [4,63; 12,85]	0,95 [0,79; 1,14] p=0,6102	0,6130	<b>0,0464</b>
	N1	75/133 (56,4%)	75/133 (56,4%)	9,17 [4,67; 15,01]	42/65 (64,6%)	42/65 (64,6%)	2,92 [1,87; 4,17]	0,61 [0,41; 0,90] p=0,0134	0,0127	NA
<b>EWB</b>										
Alle	Alle	411/806 (51,0%)	411/806 (51,0%)	12,98 [10,88; 18,43]	176/401 (43,9%)	176/401 (43,9%)	14,75 [10,61; NA]	1,33 [1,04; 1,69] p=0,0238	0,3956	NA
PSADT	≤6 Monate	290/576 (50,3%)	290/576 (50,3%)	13,01 [11,07; 18,69]	132/284 (46,5%)	132/284 (46,5%)	12,95 [9,23; 18,43]	1,17 [0,88; 1,55] p=0,3182	0,6198	<b>0,0269</b>
	>6 Monate	121/230 (52,6%)	121/230 (52,6%)	12,91 [6,44; 26,02]	44/117 (37,6%)	44/117 (37,6%)	NA [10,15; NA]	1,82 [1,16; 2,87] p=0,0114	0,0203	NA

ADT= Androgendeprivationstherapie, EWB= Emotionales Wohlbefinden (engl. Emotional Well-Being), FACT-P= Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), KI= Konfidenzintervall, MID= Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PSADT= PSA-Verdopplungszeit (engl. PSA doubling time), PWB= Physisches Wohlbefinden (engl. Physical Well-Being), SFWB= Soziales/ familiäres Wohlbefinden (engl. Social/ Family Well-Being)

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz

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

		Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)										
d: p-Interaktionswert aus dem stratifizierten Cox Proportional Hazard Modell										
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)										

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

Tabelle 4-90: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskala PRS (Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung: MID 2 Punkte und MID 3 Punkte) aus SPARTAN

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur Verbesserung – MID 2 Punkte</b>										
<b>PRS</b>										
Alle	Alle	377/806 (46,8%)	377/806 (46,8%)	NA [10,09; NA]	149/401 (37,2%)	149/401 (37,2%)	NA [NA; NA]	1,31 [1,08; 1,58] p=0,0064	0,0063	NA
Region	Nordamerika	155/285 (54,4%)	155/285 (54,4%)	6,57 [3,81; 11,24]	57/134 (42,5%)	57/134 (42,5%)	NA [6,44; NA]	1,30 [0,95; 1,77] p=0,1022	0,1013	<b>0,0237</b>
	Europa	171/395 (43,3%)	171/395 (43,3%)	NA [NA; NA]	81/204 (39,7%)	81/204 (39,7%)	NA [12,85; NA]	1,06 [0,81; 1,39] p=0,6663	0,6662	NA
	Rest der Welt	51/126 (40,5%)	51/126 (40,5%)	NA [11,24; NA]	11/63 (17,5%)	11/63 (17,5%)	NA [NA; NA]	2,68 [1,38; 5,18] p=0,0035	0,0024	NA
<b>Zeit bis zur Verschlechterung – MID 2 Punkte</b>										
<b>PRS</b>										
Alle	Alle	541/806 (67,1%)	541/806 (67,1%)	5,85 [5,49; 6,90]	249/401 (62,1%)	249/401 (62,1%)	4,63 [3,71; 5,65]	0,92 [0,79; 1,08] p=0,3042	0,3041	NA

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

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Anzahl vorheriger Hormontherapien	1	114/156 (73,1%)	114/156 (73,1%)	5,55 [4,57; 7,39]	44/84 (52,4%)	44/84 (52,4%)	5,65 [3,71; NA]	1,27 [0,89; 1,81] p=0,1940	0,1930	<b>0,0347</b>
	≥2	424/645 (65,7%)	424/645 (65,7%)	6,47 [5,49; 7,39]	205/316 (64,9%)	205/316 (64,9%)	4,11 [2,92; 5,65]	0,85 [0,71; 1,00] p=0,0558	0,0556	NA
<b>Zeit bis zur Verschlechterung - MID 3 Punkte</b>										
<b>PRS</b>										
Alle	Alle	455/806 (56,5%)	455/806 (56,5%)	9,96 [7,62; 11,30]	207/401 (51,6%)	207/401 (51,6%)	9,66 [6,50; 12,95]	0,93 [0,78; 1,10] p=0,3781	0,3780	NA
Anzahl vorheriger Hormontherapien	1	97/156 (62,2%)	97/156 (62,2%)	9,27 [5,55; 12,91]	37/84 (44,0%)	37/84 (44,0%)	14,69 [8,77; NA]	1,28 [0,87; 1,89] p=0,2094	0,2083	<b>0,0378</b>
	≥2	355/645 (55,0%)	355/645 (55,0%)	10,15 [8,25; 14,72]	170/316 (53,8%)	170/316 (53,8%)	7,42 [5,62; 11,20]	0,85 [0,70; 1,02] p=0,0838	0,0835	NA
<p>ADT=Androgendeprivationstherapie, FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), KI=Konfidenzintervall, MID= Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, PRS= Schmerzspezifische Subskala (engl. pain related subscale)</p> <p>a: Analyse-Population: ITT-Population</p> <p>b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.</p> <p>c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. &gt;6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)</p> <p>d: p-Interaktionswert aus dem stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell</p>										

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

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)										

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

Tabelle 4-91: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskala TOI (Zeit bis zur Verschlechterung: MID 5 Punkte und MID 6 Punkte) aus SPARTAN

		Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur Verschlechterung - MID 5 Punkte</b>										
<b>TOI</b>										
Alle	Alle	607/806 (75,3%)	607/806 (75,3%)	2,99 [2,83; 3,75]	278/401 (69,3%)	278/401 (69,3%)	3,75 [2,89; 4,67]	1,08 [0,93; 1,24] p=0,3246	0,3245	NA
Ethnie	Weiß	396/524 (75,6%)	396/524 (75,6%)	3,06 [2,79; 3,75]	195/276 (70,7%)	195/276 (70,7%)	3,71 [2,83; 4,63]	1,00 [0,84; 1,19] p=0,9806	0,9806	<b>0,0237</b>
	Schwarz	39/48 (81,3%)	39/48 (81,3%)	2,32 [1,84; 3,71]	8/20 (40,0%)	8/20 (40,0%)	25,89 [3,81; 25,89]	3,89 [1,67; 9,09] p=0,0017	0,0008	NA
	asiatische Herkunft	66/93 (71,0%)	66/93 (71,0%)	3,75 [1,94; 4,63]	33/47 (70,2%)	33/47 (70,2%)	2,92 [1,94; 7,42]	1,13 [0,72; 1,77] p=0,6092	0,6090	NA
	andere Herkunft	106/141 (75,2%)	106/141 (75,2%)	3,55 [2,76; 4,63]	42/58 (72,4%)	42/58 (72,4%)	4,57 [1,87; 9,20]	1,03 [0,71; 1,48] p=0,8891	0,8885	NA
<b>Zeit bis zur Verschlechterung – MID 6 Punkte</b>										
<b>TOI</b>										
Alle	Alle	570/806 (70,7%)	570/806 (70,7%)	3,84 [3,71; 4,63]	261/401 (65,1%)	261/401 (65,1%)	4,67 [3,75; 5,68]	1,05 [0,90; 1,22] p=0,5520	0,5490	NA

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

		Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
Ethnie	Weiß	371/524 (70,8%)	371/524 (70,8%)	4,57 [3,71; 5,55]	182/276 (65,9%)	182/276 (65,9%)	4,63 [3,02; 5,58]	0,97 [0,81; 1,17] p=0,7579	0,7590	<b>0,0340</b>
	Schwarz	36/48 (75,0%)	36/48 (75,0%)	2,76 [1,84; 4,67]	7/20 (35,0%)	7/20 (35,0%)	25,89 [3,81; 25,89]	3,73 [1,55; 8,99] p=0,0034	0,0018	NA
	asiatische Herkunft	62/93 (66,7%)	62/93 (66,7%)	4,60 [2,83; 6,54]	32/47 (68,1%)	32/47 (68,1%)	5,52 [2,79; 9,23]	1,08 [0,68; 1,70] p=0,7480	0,7480	NA
	andere Herkunft	101/141 (71,6%)	101/141 (71,6%)	3,75 [2,83; 5,58]	40/58 (69,0%)	40/58 (69,0%)	4,80 [1,97; 9,30]	1,00 [0,68; 1,45] p=0,9898	0,9898	NA

ADT=Androgendeprivationstherapie, FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebstherapie – Prostata (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), KI= Konfidenzintervall, MID= Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, TOI= trial outcome index

a: Analyse-Population: ITT-Population.

b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)

d: p-Interaktionswert aus dem stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell

Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)



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

Tabelle 4-92: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskala FACT-P total (Zeit bis zur Verschlechterung: MID 10 Punkte) aus SPARTAN

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur Verschlechterung- MID 10 Punkte</b>										
<b>FACT-P total</b>										
Alle	Alle	498/806 (61,8%)	498/806 (61,8%)	6,60 [5,55; 7,92]	222/401 (55,4%)	222/401 (55,4%)	8,38 [6,47; 12,91]	1,06 [0,90; 1,25] p=0,4653	0,4652	NA
Ethnie	Weiß	317/524 (60,5%)	317/524 (60,5%)	7,82 [6,47; 9,36]	153/276 (55,4%)	153/276 (55,4%)	8,44 [6,67; 12,95]	1,01 [0,83; 1,23] p=0,9413	0,9413	<b>0,0166</b>
	Schwarz	33/48 (68,8%)	33/48 (68,8%)	2,79 [1,91; 8,31]	4/20 (20,0%)	4/20 (20,0%)	NA [18,43; NA]	5,03 [1,75; 14,41] p=0,0027	0,0009	NA
	asiatische Herkunft	49/93 (52,7%)	49/93 (52,7%)	7,42 [3,84; NA]	27/47 (57,4%)	27/47 (57,4%)	7,42 [2,79; 20,27]	0,81 [0,49; 1,34] p=0,4137	0,4131	NA
	andere Herkunft	99/141 (70,2%)	99/141 (70,2%)	4,76 [3,75; 7,33]	38/58 (65,5%)	38/58 (65,5%)	4,80 [2,79; 11,04]	0,92 [0,63; 1,35] p=0,6743	0,6742	NA
ADT=Androgendeprivationstherapie, FACT-P=Funktionelle Beurteilung der Krebsterapie – Prostata (engl. The Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate), KI= Konfidenzintervall, MID= Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde. c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz										

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

		Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)										
d: p-Interaktionswert aus dem stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell										
Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)										

Tabelle 4-93: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Subskala FACT-G (Zeit bis zur Verschlechterung: MID 7 Punkte und MID 9 Punkte) aus SPARTAN

		Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
<b>Zeit bis zur Verschlechterung – MID 7 Punkte</b>										
<b>FACT-G</b>										
Alle	Alle	502/806 (62,3%)	502/806 (62,3%)	6,47 [4,73; 7,42]	235/401 (58,6%)	235/401 (58,6%)	7,16 [4,63; 8,44]	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9629	0,9630	NA
Ethnie	Weiß	313/524 (59,7%)	313/524 (59,7%)	7,49 [5,78; 9,30]	161/276 (58,3%)	161/276 (58,3%)	7,36 [4,63; 8,57]	0,94 [0,77; 1,14] p=0,4973	0,4972	<b>0,0394</b>
	Schwarz	32/48 (66,7%)	32/48 (66,7%)	3,40 [1,87; 11,27]	5/20 (25,0%)	5/20 (25,0%)	NA [18,43; NA]	3,86 [1,48; 10,09] p=0,0059	0,0032	NA
	asiatische Herkunft	59/93 (63,4%)	59/93 (63,4%)	5,49 [2,07; 7,42]	30/47 (63,8%)	30/47 (63,8%)	3,75 [1,91; 14,88]	0,97 [0,61; 1,54] p=0,8906	0,8911	NA

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

		Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Ereignisse	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
	andere Herkunft	98/141 (69,5%)	98/141 (69,5%)	3,84 [2,92; 6,50]	39/58 (67,2%)	39/58 (67,2%)	2,99 [1,87; 9,46]	0,90 [0,61; 1,32] p=0,5937	0,5935	NA
PSADT	≤6 Monate	348/576 (60,4%)	348/576 (60,4%)	6,54 [5,09; 8,35]	170/284 (59,9%)	170/284 (59,9%)	5,62 [3,75; 8,41]	0,89 [0,74; 1,08] p=0,2319	0,2317	<b>0,0413</b>
	>6 Monate	154/230 (67,0%)	154/230 (67,0%)	4,73 [3,71; 7,42]	65/117 (55,6%)	65/117 (55,6%)	7,42 [5,52; 18,50]	1,29 [0,96; 1,73] p=0,0916	0,0908	NA
<b>Zeit bis zur Verschlechterung – MID 9 Punkte</b>										
<b>FACT-G</b>										
PSADT	≤6 Monate	308/576 (53,5%)	308/576 (53,5%)	11,11 [7,52; 16,33]	142/284 (50,0%)	142/284 (50,0%)	10,25 [7,56; 14,92]	0,95 [0,77; 1,16] p=0,5991	0,5990	<b>0,0416</b>
	>6 Monate	140/230 (60,9%)	140/230 (60,9%)	7,33 [4,73; 11,34]	54/117 (46,2%)	54/117 (46,2%)	18,50 [7,42; NA]	1,41 [1,02; 1,93] p=0,0356	0,0347	NA
ADT=Androgendeprivationstherapie, FACT-G=the functional assessment of cancer therapy – general, FACT-P=the functional assessment of cancer therapy – prostate, KI= Konfidenzintervall, MID= Minimale klinische Relevanzschwelle (engl. Minimal Important Difference), N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht a: Analyse-Population: ITT-Population. b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde. c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Interaktionswert aus dem stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)										

### Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für verschiedene Subskalen des Endpunktes *FACT-P* gleichgerichtete Effektschätzer in den Subgruppen vor. Bei diesen Subgruppen handelt es sich um lokoregionäre Erkrankung, PSADT, Region sowie Ethnie. In diesen Fällen handelt es sich um quantitative Interaktionen, bei denen sich die Ergebnisse der HR in den Subgruppen konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation darstellen und lediglich teilweise statistische Signifikanz aufweisen. Weiterhin sind statistische Zufallsbefunde aufgrund multiplen Testens nicht auszuschließen, sodass von falsch-positiven Ergebnissen ausgegangen werden kann. Es ist zudem kein Muster bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, wodurch sich die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen lässt.

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für verschiedene Subskalen des Endpunktes *FACT-P* Belege auf Interaktionen vor, welche entgegengesetzte Effektschätzer aufweisen. Bei diesen handelt es um Alter, PSADT, Anzahl vorheriger Hormontherapien sowie Ethnie.

In den zuvor genannten Fällen handelt es sich um qualitative Interaktionen, bei denen sich die Ergebnisse der HR in den Subgruppen teilweise inkonsistent darstellen und ebenfalls nur teilweise statistische Signifikanz aufweisen. Weiterhin sind statistische Zufallsbefunde aufgrund multiplen Testens nicht auszuschließen, sodass von falsch-positiven Ergebnissen ausgegangen werden kann. Es ist zudem kein Muster bei den untersuchten Subgruppen zu erkennen, wodurch sich die Feststellung eines Effektunterschiedes in einer Subgruppe rechtfertigen lässt.

### Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen für mehrere Subskalen quantitative und qualitative, statistisch signifikante Interaktionen vor, jedoch lässt sich kein eindeutiger Zusammenhang erkennen, sodass sich ein Effektunterschied medizinisch nicht plausibel erklären lässt. Es ist daher von falsch-positiven Ergebnissen aufgrund multiplen Testens auszugehen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

#### **4.3.1.3.2.4 Subgruppenauswertung der Kategorie Verträglichkeit**

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

Tabelle 4-94: Übersicht der Interaktions-p-Werte der ausgewerteten Subgruppen für die Verträglichkeits-Endpunkte

<b>Verträglichkeit <sup>a, b</sup></b>					
<b>Subgruppen</b>	<b>Jegliche UE</b>	<b>SUE</b>	<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>	<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>	<b>UE, die zum Tod führen</b>
Alter (<65 vs. 65 - <75 vs. ≥ 75)	<b>0,0144</b>	0,6518	0,2160	0,3708	1,0000
Ethnie (Weiß vs. Schwarz vs. asiatische Herkunft vs. andere Herkunft)	0,4848	0,1307	0,5378	0,8546	1,000
Region (Nordamerika vs. Europa vs. Rest der Welt)	0,0729	0,4910	0,6305	0,4877	1,000
Anzahl vorheriger Hormontherapien (1 vs. ≥ 2 vs. Unbekannt)	0,6318	0,3050	0,9979	0,9922	0,9940
ECOG Status zur Baseline (0 vs. 1)	0,8738	0,2283	0,4679	0,6668	0,9931
PSA-Wert zur Baseline (≤Median vs. >Median)	0,1030	0,4160	0,3325	0,1367	0,9928
PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate)	0,8533	0,8430	0,7927	0,6643	0,9924
Knochenhaltende Substanzen (Ja vs. Nein)	0,7899	0,3848	0,3599	0,7280	0,9957
Lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1)	0,7544	0,3985	0,6405	0,9294	0,9928
UE/ AE= unerwünschte Ereignisse (engl. Adverse Events), SAE/SUE= schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (engl. Serious Adverse Events) a: Analyse-Population: Safety-Population b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs.					

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

Verträglichkeit <sup>a, b</sup>					
Subgruppen	Jegliche UE	SUE	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	UE, die zum Tod führen
>6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt, welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde. Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)					

Tabelle 4-95: Detailanalyse der signifikanten Interaktions-p-Werte der ausgewählten Subgruppen der Verträglichkeit der Jeglichen UE (ANY TEAE) aus SPARTAN

Subgruppe	Kategorie	Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
		n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
<b>Jegliche UE</b>								
Alle	Alle	775/803 (96,5%)	0,56 [0,46; 0,72]	371/398 (93,2%)	0,76 [0,53; 0,92]	1,13 [0,99; 1,28] p=0,0603	0,0494	NA
Alter	<65	103/106 (97,2%)	0,33 [0,16; 0,82]	39/43 (90,7%)	0,36 [0,03; 0,92]	0,97 [0,66; 1,43] p=0,8894	0,8834	<b>0,0144</b>
	65 - <75	290/306 (94,8%)	0,61 [0,39; 0,92]	157/168 (93,5%)	0,69 [0,33; 0,95]	0,95 [0,78; 1,16] p=0,6208	0,6073	
	≥75	382/391 (97,7%)	0,62 [0,46; 0,72]	175/187 (93,6%)	0,89 [0,56; 1,18]	1,41 [1,17; 1,70] p=0,0003	0,0001	

ADT= Androgendeprivationstherapie, KI= Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, UE/ AE= unerwünschte Ereignisse (engl. adverse events)  
 a: Analyse-Population: ITT-Population.  
 b: Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenvariable und Interaktionsterm Behandlungsarm\*Subgruppe, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1). Es wird der p-Wert des Interaktionsterms dargestellt,

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

		Apalutamid+ADT		Placebo+ADT		Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT		
Subgruppe	Kategorie	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	n/N (%) <sup>a</sup>	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert <sup>c</sup>	p-Wert Interaktion <sup>d</sup>
welcher mittels type III sum of squares Test berechnet wurde.c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Interaktionswert aus dem stratifiziertem Cox Proportional Hazard Modell Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)								



### Beschreibung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Verträglichkeit

Für *Jegliche UE* liegt in der Studie SPARTAN für die Subgruppe Alter ein Beleg auf Interaktion vor, welche einen entgegengesetzten Effektschätzer aufweist. In diesem Fall handelt es sich um eine qualitative Interaktion, bei der sich die Ergebnisse der HR in der Subgruppe inkonsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation darstellen, ohne dabei statistische Signifikanz aufzuweisen. Weiterhin weist auch die Hauptkategorie *Jegliche UE* insgesamt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Interventionsarm Apalutamid und ADT und dem Kontrollarm Placebo und ADT auf. Es lässt sich zudem keine Rationale bei der Subgruppe ableiten, die eine das Gesamtergebnis beeinflussende Einschätzung erlaubt.

### Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Verträglichkeit

In der Endpunktkategorie Verträglichkeit liegt für *Jegliche UE* mit der Subgruppe *Alter* eine qualitative, statistisch signifikante Interaktion vor. Da es sich dabei über die Verträglichkeitsendpunkte um eine einzelne Interaktion handelt, wird von einem falsch-positiven Ergebnis aufgrund multiplen Testens ausgegangen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

#### **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 der Studie SPARTAN dargestellt.

#### **Nutzenkategorie: Mortalität**

##### **OS**

Für den Endpunkt *OS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein numerischer **Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT, der **nicht statistisch signifikant** ist (HR 0,70 [0,47; 1,04], p=0,0757). Das mediane Überleben beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,0 Monate und ist in der Gruppe Apalutamid und ADT noch nicht erreicht.

**MFS**

Der primäre Endpunkt der Studie SPARTAN kann auf Basis der in Abschnitt 4.5.4 dargestellten Surrogatvalidierung als Surrogat für das *OS* angesehen werden. Daher wird dieser Endpunkt der Kategorie Mortalität zugeordnet. Für das *MFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,35],  $p < 0,0001$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,24; 0,36],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 41,51 Monaten, für die Gruppe Placebo und ADT bei 16,2 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monaten (Ex-US regulatorische Leitlinien). Auf die Ableitung des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben aus diesen Ergebnissen wird im Abschnitt 4.4.2 und Abschnitt 4.5.4 eingegangen.

**Nutzenkategorie: Morbidität****TTM**

Für den Endpunkt *TTM* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,27 [0,22; 0,34],  $p < 0,0001$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,34],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,59 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monate (Ex-US regulatorische Leitlinien) zu beobachten ist.

**rPFS**

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,29 [0,24; 0,36],  $p < 0,0001$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,25; 0,36],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, für die Gruppe Placebo und ADT bei 14,72 bzw. 14,65 Monaten.

**Zeit bis zur symptomatischen Progression**

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,45 [0,32; 0,63],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 29,7 Monaten. Im Interventionsarm Apalutamid und ADT wird auch das 25% Quantil nicht erreicht.

**Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie**

Für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,44 [0,29; 0,66],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich für das 25%-Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* von 34,1 Monaten, während die Zeit bei Patienten in der Gruppe Apalutamid und ADT 37,1 Monate beträgt.

**EQ-5D (VAS)**

Zur Beurteilung der Morbidität wird in der Studie SPARTAN u.a. der Gesundheitszustand herangezogen. Hierzu wird der *EQ-5D* Fragebogen mit einer visuellen Analogskala (VAS) verwendet.

Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* zeigen sich in der Studie SPARTAN **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von sieben und zehn Punkten.

**PSA-Ansprechrare**

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrare* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (RR 40,09 [20,99; 76,58],  $p < 0,0001$  bzw. HR 88,94 [45,85; 172,54],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zu Placebo und ADT.

**Zeit bis zur PSA-Progression**

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,06 [0,05; 0,08],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Die mediane *Zeit bis zur PSA-Progression* ist im Behandlungsarm mit Apalutamid zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht, während sie im Placebo Behandlungsarm bei ca. 3,7 Monaten liegt.

**PFS2**

Für den Endpunkt *PFS2* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,48 [0,35; 0,65],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum *PFS2* beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,03 Monate, wohingegen diese in der Gruppe Apalutamid und ADT nicht erreicht worden ist.

**Nutzenkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität****FACT-P**

Zur Beurteilung der Lebensqualität wird in der Studie SPARTAN der *FACT-P* Fragebogen herangezogen. Es zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT hinsichtlich der schmerzbezogenen Subskala (PRS) bei der Zeit bis zur Verbesserung bei einer MID von 2 Punkten (HR 1,31 [1,08; 1,58], p=0,0064) sowie bei einer MID von 3 Punkten (HR 1,34 [1,07; 1,68], p=0,0109) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Für die übrigen Subskalen sowie dem FACT-P total und dem FACT-G ergeben sich **keine statistisch signifikanten Ergebnisse zugunsten bzw. zuungunsten** der Gabe von Apalutamid zur ADT im Vergleich zu Placebo und ADT.

**Nutzenkategorie: Verträglichkeit**

Für die Bewertung der Nutzenkategorie Verträglichkeit werden *Jegliche UE* (nur ergänzend dargestellt), *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*, *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* und *UE, die zum Tod führen* dargestellt. Zusätzlich werden die *UE von speziellem Interesse* betrachtet. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume in den Studienarmen werden die zeitadjustierten Auswertungen der Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei werden Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Apalutamid und ADT festgestellt, auf die im Folgenden näher eingegangen wird:

**Jegliche UE (nur ergänzend dargestellt)**

*Jegliche UE* werden in der Studie SPARTAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT signifikant häufiger berichtet als im Behandlungsarm Placebo und ADT (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse zeigt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

**Schwerwiegende UE**

*Schwerwiegenden UE* werden numerisch vergleichbare Häufigkeiten in beiden Behandlungsarmen der Studie SPARTAN berichtet (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

**Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )**

*Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* werden in der Studie SPARTAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT statistisch signifikant häufiger berichtet als im Behandlungsarm Placebo und ADT (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse zeigt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

**UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen**

*UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* werden in der Studie SPARTAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT statistisch signifikant häufiger berichtet als im Behandlungsarm Placebo und ADT (unter Betrachtung von RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

**UE, die zum Tod führen**

*UE, die zum Tod führen* werden in der Studie SPARTAN im Behandlungsarm Apalutamid und ADT statistisch signifikant häufiger berichtet als im Behandlungsarm Placebo und ADT (unter Betrachtung von RD). Die zeitadjustierte Analyse ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse zu UE

Die über alle Hauptkategorien zur Verträglichkeit durchgeführte Sensitivitätsanalyse mit dem Ausschluss von Ereignissen, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, zeigt konsistente Ergebnisse, woraus keine abweichenden Einschätzungen für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT resultieren (Anhang 4-G).

**Zusatzanalysen: UE von speziellem Interesse**

Die Analyse der *UE von speziellem Interesse* basiert gemäß Studienprotokoll auf SMQs, welche eine definierte Zusammenstellung von MedDRA darstellen. Sofern zu den *UE von speziellem Interesse* keine entsprechenden SMQs in MedDRA vorhanden sind, ist eine Zusammenstellung von PT im SAP präspezifiziert.

Ebenfalls werden die zu den *UE von speziellem Interesse* korrespondierenden SOC's, sofern statistisch signifikant in mindestens einer der Hauptkategorien zur Verträglichkeit, ergänzend dargestellt. Diese Analyse wird ebenfalls im Folgenden dargestellt:

Hautausschlag*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

In der SMQ Hautausschlag ergibt die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) mit einem HR von 4,31 [2,77; 6,70],  $p < 0,0001$  einen **statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten** von Apalutamid und ADT. Für Hautausschlag als *UE von speziellem Interesse* treten **Nachteile für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT** im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT in den Kategorien *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 19,89 [2,74; 144,56],  $p = 0,0031$ ) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* auf (HR nicht berechenbar). Bei den *Schwerwiegenden UE* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten.

### Stürze

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) der SMQ Stürze ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für Stürze als *UE von speziellem Interesse* zeigen sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede** in den Kategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zwischen der Gruppe Apalutamid und ADT und der Gruppe Placebo und ADT.

### Frakturen

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen. Bei Frakturen als *UE von speziellem Interesse* treten **Nachteile für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT** im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie *Schwerwiegende UE* auf (HR 3,366 [1,02; 11,17], p=0,0473). In den Kategorien *Schwere UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Krampfanfälle

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) der SMQ Krampfanfälle ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für Krampfanfälle als *UE von speziellem Interesse* zeigen sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede** in den Kategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zwischen der Gruppe Apalutamid und ADT und der Gruppe Placebo und ADT.

### Hypothyreose

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Die zeitadjustierte Analyse (*Jegliche UE*) der SMQ Hypothyreose zeigt mit einem HR von 3,62 [1,73; 7,55], p=0,0006 einen **statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten** von Apalutamid und ADT. Für Hypothyreose als *UE von speziellem Interesse* zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen **keine statistisch signifikanten Unterschiede** in den Kategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

### **Weitere Betrachtungen zu klinisch relevanten UE auf Ebene der SOC**

Ergänzend zu den Hauptanalysen der Verträglichkeit und den *UE von speziellem Interesse* werden in diesem Abschnitt statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des HR zwischen den Studienarmen auf SOC Ebene je Hauptkategorie dargestellt. Hierbei wird auf eine Darstellung der

Hauptkategorie *UE, die zum Tod führen* auf SOC Ebene verzichtet, da keine statistisch signifikanten Ergebnisse zu den zeitadjustierten Analysen vorliegen.

#### SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 7,79 [1,04; 58,49],  $p = 0,0461$ ) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Jeglichen UE, Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Bei einer Sensitivitätsanalyse, in der UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden, zeigt sich dieses Ergebnis auch bei *Jeglichen UE* (HR 1,20 [1,00; 1,45],  $p = 0,0497$ ).

#### SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 0,46 [0,22; 0,96],  $p = 0,0371$ ) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Jeglichen UE, Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*. Eine Sensitivitätsanalyse, in der solche UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden, ergibt keine Unterschiede in dieser SOC (Anhang 4-G).

#### SOC Gefäßerkrankungen

In der SOC Gefäßerkrankungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,29 [1,04; 1,59]  $p = 0,0204$ ) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Schwerwiegenden UE, Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

#### SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

In der SOC *Erkrankungen Haut und des Unterhautgewebes* tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 2,56 [1,95; 3,35]  $p < 0,0001$ ), *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 23,48 [3,34; 170,03]  $p < 0,0001$ ) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR nicht berechenbar) auf.

#### SOC Erkrankungen des Nervensystems

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,53 [1,21; 1,94],  $p = 0,0005$ ) auf. Es zeigen sich keine

Unterschiede bei *Schwerwiegenden UE*, *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

#### SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,59 [1,244; 2,04],  $p=0,0002$ ) auf. Es zeigen sich keine Unterschiede bei *Schwerwiegenden UE*, *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

#### SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

In der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 0,66 [0,53; 0,81],  $p<0,0001$ ), *Schwerwiegenden UE* (0,38 [0,24; 0,60],  $p<0,0001$ ), *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 0,38 [0,24; 0,60],  $p<0,0001$ ) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR 0,07 [0,008; 0,57],  $p=0,013$ ) auf. Diese Vorteile in allen Hauptkategorien bleiben auch dann bestehen, wenn in einer Sensitivitätsanalyse solche UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

#### SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

In der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,33 [1,01; 1,74],  $p=0,0391$ ) und *Schwerwiegenden UE* (HR 3,05 [1,20; 7,75],  $p=0,0193$ ) auf. Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

#### SOC Untersuchungen

In der SOC Untersuchungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,64 [1,23; 2,17],  $p=0,0007$ ) auf. Es zeigen sich keine Unterschiede bei *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*, *Schwerwiegenden UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

#### SOC Endokrine Erkrankungen

In der SOC *Endokrine Erkrankungen* tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* auf (HR 2,90 [1,38; 6,11]  $p=0,0050$ ). Es zeigen sich **keine Unterschiede** bei



*Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen.*

### **Subgruppenanalyse**

Bei der Interpretation der Subgruppenergebnisse ist zu beachten, dass die Ergebnisse aufgrund der Vielzahl der Interaktionstests nicht confirmatorisch interpretiert werden können. Zudem besteht durch multiples Testen eine hohe Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art (falsch-positive Ergebnisse).

Insgesamt lassen sich aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen keine relevanten Einflüsse auf die Interpretation der Ergebnisse der Gesamtpopulation ableiten. Bei den beobachteten Unterschieden in einzelnen Subgruppen lassen sich keine medizinisch nachvollziehbaren Muster feststellen, welche die Annahme erlauben, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Apalutamid im Vergleich zur zVT profitieren. Daher werden für die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation herangezogen.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

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 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 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 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	Ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

**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 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 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 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

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 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx>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 xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-100: 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 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.

##### **4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-102: 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 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx>– nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

<<Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

**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

<<Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potentiell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

<<Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx>– weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>– 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 potentiell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

<<Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>



*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<<Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

<<Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 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.*

<<Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

Die Aussagekraft der Nachweise zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT gegenüber der Vergleichstherapie ADT und Placebo in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus der multizentrischen, randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelt verblindeten Phase III-Studie SPARTAN, der Zulassungsstudie im zu bewertenden Anwendungsgebiet. Die Studie hat die Evidenzstufe 1b. Ihre Ergebnisse können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika mit dem deutschen Versorgungskontext auf diesen übertragen werden. Die Studie SPARTAN zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid und ADT im direkten Vergleich zu Placebo und ADT. Zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden die Endpunkte der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit herangezogen. Das Verzerrungspotential auf Studienebene sowie für alle Wirksamkeitsendpunkte wird als niedrig eingestuft. Die Verträglichkeitsendpunkte werden aufgrund einer möglichen informativen Zensurierung als hoch verzerrt eingeschätzt. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie SPARTAN als hoch einzustufen.

##### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT im Vergleich zur Fortsetzung einer alleinigen ADT im zu bewertenden Anwendungsgebiet HRM0CRPC ergibt sich aus den Ergebnissen zu den patientenrelevanten Endpunkten, die in der Studie SPARTAN erhoben werden. Diese werden in die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit unterteilt und das Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in den jeweiligen Kategorien bewertet. Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens erfolgt unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene.

Tabelle 4-105: Ergebnisse auf Endpunktebene der Mortalität und Morbidität basierend auf der Studie SPARTAN

<b>Endpunkt</b>	<b>Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup></b>	
<b>Mortalität - Verlängerung des OS</b>		
Zeit bis zum Tod	0,70 [0,47; 1,04], p=0,0757	
<b>Mortalität - Verlängerung des MFS<sup>b</sup></b>		
MFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,35], p<0,0001	
MFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,24; 0,36], p<0,0001	
<b>Morbidität – Verlängerung der TTM</b>		
TTM (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,27 [0,22; 0,34], p<0,0001	
TTM (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,28 [0,23; 0,34], p<0,0001	
<b>Morbidität – Verlängerung des rPFS</b>		
rPFS (US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,29 [0,24; 0,36], p<0,0001	
rPFS (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung)	0,30 [0,25; 0,36], p<0,0001	
<b>Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression</b>		
Zeit bis zur symptomatischen Progression	0,45 [0,32; 0,63], p<0,0001	
<b>Morbidität – Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</b>		
Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	0,44 [0,29; 0,66], p<0,0001	
<b>Morbidität – EQ-5D (VAS)</b>		
Zeit bis zur Verbesserung	<b>MID</b>	

	7	1,11 [ 0,92; 1,34], p=0,2613
	10	1,06 [ 0,87; 1,30], p =0,5481
Zeit bis zur Verschlechterung	<b>MID</b>	
	7	0,96 [ 0,81; 1,14], p=0,6177
	10	0,93 [ 0,78; 1,11], p=0,4281
<b>Morbidität – PSA-Ansprechrare</b>		
PSA-Ansprechrare		RR: 40,09 [20,99; 76,58], p<0,0001 HR: 88,94 [45,85; 172,54], p<0,001
<b>Morbidität – Zeit bis zur PSA-Progression</b>		
Zeit bis zur PSA-Progression		0,06 [0,05; 0,08], p<0,0001
<b>Morbidität – Verlängerung des PFS2</b>		
PFS2		0,48 [0,35; 0,65], p<0,0001
<b>Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</b>		
<b>Zeit bis zur Verbesserung</b>		
	<b>MID</b>	
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,14 [0,88; 1,47] p=0,3146
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,08 [0,90; 1,29] p=0,4274
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,03 [0,87; 1,23] p=0,7011
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,04 [0,86; 1,26] p=0,6592
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verbesserung	3	1,07 [0,91; 1,25] p=0,4334
Schmerzspezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verbesserung	2	1,31 [1,08; 1,58], p=0,0064
	3	1,34 [1,07; 1,68] p=0,0109
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,99 [0,84; 1,17] p=0,9031
	6	1,03 [0,87; 1,24] p=0,7087
	9	1,13 [0,91; 1,41] p=0,2592
FACT-P total – Zeit bis zur Verbesserung	10	1,02 [0,84; 1,22] p=0,8748
FACT-G – Zeit bis zur Verbesserung	5	0,95 [0,81; 1,12] p=0,5675
	7	1,00 [0,83; 1,20] p=0,9955
	9	1,06 [0,86; 1,31] p=0,5610

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

<b>Zeit bis zur Verschlechterung</b>		
Physisches Wohlbefinden (PWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,02 [0,87; 1,20] p=0,7782
Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SFWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,88 [0,75; 1,04] p=0,1470
Emotionales Wohlbefinden (EWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,08 [0,90; 1,29] p=0,3957
Funktionelles Wohlbefinden (FWB) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	1,17 [1,00; 1,37] p=0,0533
Prostatakarzinom-spezifische Subskala (PCS) – Zeit bis zur Verschlechterung	3	0,98 [0,84; 1,14] p=0,7681
Schmerzspezifische Subskala (PRS) - Zeit bis zur Verschlechterung	2	0,92 [0,79; 1,08] p=0,3042
	3	0,93 [0,78; 1,10] p=0,3781
Trial Outcome Index (TOI) – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,08 [0,93; 1,24] p=0,3246
	6	1,05 [0,90; 1,22] p=0,5520
	9	1,12 [0,95; 1,32] p=0,1763
FACT-P total – Zeit bis zur Verschlechterung	10	1,06 [0,90; 1,25] p=0,4653
FACT-G – Zeit bis zur Verschlechterung	5	1,00 [0,87; 1,16] p=0,9612
	7	1,00 [0,85; 1,17] p=0,9629
	9	1,07 [0,90; 1,27] p=0,4519
a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) b: MFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Kapitel 4.5) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)		

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN

<b>Endpunkt</b>	<b>Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT Effektschätzer [95%-KI], p-Wert<sup>a</sup></b>
Zeit bis zu Jegliche UE	1,13 [0,99; 1,28] p=0,0603
Schwerwiegende UE	0,79 [0,61; 1,01] p=0,0640
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	1,13 [0,92; 1,37] p=0,2456
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen	1,33 [0,87; 2,04] p=0,1932
UE, die zum Tod führen	3,53 [0,45; 27,87] p=0,2323
a: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) Quelle: Janssen Zusatzanalysen (2)	

#### 4.4.2.1 Mortalität

Der lebensverlängernde Effekt von Apalutamid und ADT wird in der Endpunktkategorie Mortalität über den Endpunkt *OS* und über den validierten Surrogatendpunkt *MFS* dargestellt.

##### 4.4.2.1.1 Gesamtüberleben (OS)

Die Verlängerung des *OS*, d. h. die Verzögerung des Ereignisses Tod, ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und ein primäres Therapieziel in einer palliativen Situation. Für den Endpunkt *OS* zeigt sich in der Studie SPARTAN **kein statistisch signifikanter Unterschied** zwischen dem Interventionsarm Apalutamid und ADT (HR 0,70 [0,47; 1,04],  $p=0,0757$ ) und dem Kontrollarm Placebo und ADT. Jedoch zeigt sich ein Trend für ein verlängertes Überleben, mit einem um 30% gesenkten Mortalitätsrisiko. Das mediane Überleben beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,0 Monate, wohingegen es in der Gruppe Apalutamid und ADT noch nicht erreicht wird.

Die im Studienzeitraum noch nicht erreichte statistische Signifikanz für das Gesamtüberleben ist vor dem Hintergrund der benötigten langen Beobachtungszeiträume in nicht-metastasierten Erkrankungsstadien des Prostatakarzinoms einzuordnen. Der Einsatz von innovativen, potenten Folgetherapien bei der Behandlung des Prostatakarzinoms im M1CRPC Stadium trägt durch die dadurch erzielten beträchtlich verlängerten Überlebenszeiten zusätzlich zu verlängerten Beobachtungszeiträumen bei. Dadurch sinkt im M0 Stadium der Erkrankung zunehmend die Praktikabilität einer Erhebung des Endpunkts Gesamtüberleben in vergleichenden klinischen Studien in realistischen Zeiträumen.

Demgegenüber steht der hohe medizinische Bedarf an innovativen, wirksamen und sicheren Therapiealternativen für Patienten, für die durch eine aktive Therapie in einem frühen nicht-metastasierten Erkrankungsstadium ein weiterer Gewinn an Lebenszeit erreicht werden kann. Daraus resultiert die Notwendigkeit, einen geeigneten intermediären Endpunkt für das Gesamtüberleben zu identifizieren, um den Nachweis eines Mortalitätsvorteils zu ermöglichen und damit Patienten frühzeitig eine wirksame Therapieoption mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Verfügung zu stellen. Vor dem Hintergrund des aktuellen Stands der medizinischen Erkenntnisse eignet sich der Endpunkt *MFS* besonders, um als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben im M0 Erkrankungsstadium herangezogen zu werden (3, 68). Zum Nachweis der Eignung des Endpunkts *MFS* als valides Surrogat für das Gesamtüberleben wurde in diesem Dossier eine Validierung durchgeführt, um darauf aufbauend einen Zusatznutzen zugunsten von Apalutamid und ADT in der Kategorie Mortalität abzuleiten.

##### 4.4.2.1.2 Metastasenfreies Überleben (MFS)

Für den primären Endpunkt *MFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,35],  $p<0,0001$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,24; 0,36],  $p<0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase oder den Eintritt des Todes durch die Gabe von Apalutamid um 72% bzw. 70% gegenüber einer Behandlung mit Placebo und

ADT gesenkt wird. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 41,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,2 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monaten (Ex-US regulatorische Leitlinien) vorliegt.

Die Ergebnisse in Abschnitt 4.5.4 zeigen, dass *MFS* als validiertes Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen werden kann. Xie et al. zeigen dies im lokalisierten Prostatakarzinom und die hier durchgeführten Analysen lassen mit ausreichender Sicherheit den Schluss zu, dass die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* für das Gesamtüberleben insgesamt für das nicht-metastasierte Prostatakarzinom vorhanden ist, d. h. insbesondere auch im HRM0CRPC.

Für die Betrachtung der Aussagesicherheit der vorliegenden Surrogatvalidierung gemäß IQWiG Rapid Report (4) kann festgehalten werden, dass das verwendete Verfahren in der Fachliteratur beschrieben ist und ein konservatives Verfahren darstellt. Es werden Analysen zur Robustheit und Generalisierbarkeit durchgeführt. Zur Identifikation von geeigneten Studien erfolgte eine systematische Literaturrecherche und es wurden nur RCT in die Validierungsstudie eingeschlossen. Außerdem werden eindeutige Endpunktdefinitionen verwendet und mit den Operationalisierungen in den identifizierten Studien abgeglichen. Die vorliegende Validierungsstudie erfolgt nicht wirkstoff-spezifisch und enthält deshalb verschiedene Interventionen. Die durchgeführten Heterogenitätsuntersuchungen ergeben aber keinen Hinweis, dass die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* dadurch beeinflusst wird. Die Beurteilung des Einflusses einer CRPC Studienpopulation auf die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* ist erschwert, da momentan nur zwei Studien mit CRPC Studienpopulationen für die Validierungsstudie vorliegen. Damit ergibt sich in der Gesamtbewertung formal eine moderate Aussagesicherheit der vorliegenden Validierungsstudie. Bei Vorliegen einer mittleren Korrelation auf Studienebene kann damit anhand des berechneten STE maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden.

Aus den in Abschnitt 4.5.4 dargestellten Analysen ergibt sich ein STE von 0,97. Das bedeutet, dass bei einem HR für das *MFS*  $< 0,97$  ein signifikanter Effekt auch im OS vorhergesagt wird. Mit der oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls für das *MFS* HR in SPARTAN von 0,35 (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) bzw. 0,36 (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) kann daher mit ausreichender Sicherheit davon ausgegangen werden, dass es im Vergleich zu Placebo und ADT unter einer Behandlung mit Apalutamid und ADT zu einer signifikanten Reduktion des Mortalitätsrisikos bei HRM0CRPC Patienten kommt.

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

In der Nutzenkategorie **Mortalität** ergibt sich unter Berücksichtigung der Reduktion des Sterberisikos um 30% im Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT und unter Berücksichtigung der Ergebnisse für *MFS* als validiertem Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie und dadurch eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, wodurch von einem **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** auszugehen ist.

#### **4.4.2.2 Morbidität**

Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten palliativen, erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatzes mit der ADT und damit dem Progress des Patienten in das HRM0CRPC Erkrankungsstadium bestehen in der Kategorie Morbidität mehrere Behandlungsziele in dieser palliativen Situation. Zu diesen gehören die langfristige Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster Treiber für Mortalität und erkrankungsbedingte Beschwerden, die Unterbindung eines zeitnahen Auftretens von erkrankungsbedingten Symptomen und symptomatischer Komplikationen sowie der Erhalt einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise. Weiterführend ist die Verzögerung der Behandlung mit einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie, die neben den assoziierten physischen und auch möglichen psychischen Belastungen mit relevanten, in seltenen Fällen auch lebensbedrohlichen, Nebenwirkungen einhergehen kann, ein für die Patienten bedeutsames Therapieziel.

Deshalb wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Morbidität aus den patientenrelevanten Endpunkten *Zeit bis zur Metastasierung (TTM)*, *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* und dem *Gesundheitszustand nach der EQ-5D VAS* abgeleitet.

Der aus den genannten patientenrelevanten Endpunkten abgeleitete medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT wird weiterführend mit Ergebnissen durch die im Indikationsgebiet klinisch relevanten Endpunkte *radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS)*, *PSA-Ansprechrates*, *Zeit bis zur PSA-Progression* und *PFS2* untermauert, die zu diesem Zweck als unterstützende Evidenz herangezogen werden.

#### Patientenrelevante Ergebnisse in der Kategorie **Morbidität**

##### **4.4.2.2.1 Zeit bis zur Metastasierung (TTM)**

Wie auch in Modul 3 dieses Dokuments dargelegt, stellt das Auftreten von Fernmetastasen die zweite bedeutende Zäsur – nach dem Erhalt der Diagnose eines unheilbaren Prostatakarzinoms – im Krankheitsverlauf des Patienten dar und markiert den Zeitpunkt der Eskalation der Erkrankung. Ab diesem Zeitpunkt, der regelhaft mit einer zielgerichteten Therapie einhergeht, erfahren die Patienten eine deutliche, unumkehrbare und in der Konsequenz patientenrelevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes mit dem Bewusstsein, dass die Wahrscheinlichkeit, am Prostatakarzinom zu versterben, groß ist. Dies lässt sich konkret in der Studie SPARTAN durch den Umstand demonstrieren, dass in beiden Studienarmen eine symptomatische Progression bei rund 80% der Patienten erst nach der erstmaligen Bildung von Fernmetastasen aufgetreten ist (2). Weiterführend wird die Relevanz einer Metastasierung nicht nur als wichtiger Treiber für die Morbidität, sondern auch für die Mortalität von Prostatakarzinompatienten durch die in diesem Dossier vorgelegte Surrogatvalidierung des Endpunkts *MFS* belegt. Eine Verzögerung der Bildung von Fernmetastasen ist damit unmittelbar mit der Aufrechterhaltung eines stabilen Erkrankungsstadiums assoziiert, einem zentralen Behandlungsziel bei HRM0CRPC Patienten.



Für den Endpunkt *TTM* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,27 [0,22; 0,34],  $p < 0,0001$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,28 [0,23; 0,34],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das Risiko für die Entwicklung einer Fernmetastase wird durch die Intervention mit Apalutamid und ADT um 73% bzw. 72% gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 16,59 (US regulatorische Leitlinien) bzw. 15,7 Monate (Ex-US regulatorische Leitlinien) zu beobachten ist. Damit ist die mediane Zeit bis zur Metastasierung und dementsprechend die Zeit bis zur Erkrankungs eskalation um rund 2 Jahre verlängert. Für Patienten ist diese gewonnene metastasenfremde Zeit gleichzusetzen mit einer maßgeblichen, durch bisherige Therapien nicht erreichte Verlangsamung der Erkrankungsprogression und damit mit einem Hinauszögern der zweiten Zäsur im Erkrankungsverlauf. Aufgrund dieser ausgeprägten, durch die Verlängerung der Zeit bis zur Fernmetastasierung unerreichten Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Aufrechterhaltung eines stabilen, eskalationsfreien Erkrankungsstadiums ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**.

#### 4.4.2.2 Zeit bis zur symptomatischen Progression

Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* erfasst im Erkrankungsverlauf absehbar auftretende, für die Patienten mit hohem Leidensdruck assoziierte Symptome sowie symptomatische Komplikationen. Aus diesem Grund ermöglichen die Ergebnisse zu diesem Endpunkt eine umfassende Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Apalutamid und ADT hinsichtlich der Aufrechterhaltung einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten, da symptom- und komplikationsfreien Lebensweise.

Für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,45 [0,32; 0,63],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko einer symptomatischen Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid um 55% gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median wird zum Datenschnitt in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Beim Vergleich des 25%-Quantil zeigt sich für die Gruppe Placebo und ADT eine Zeit ohne symptomatische Progression von 29,7 Monaten. Im Interventionsarm Apalutamid und ADT wird auch das 25% Quantil nicht erreicht.

Es ergibt sich somit für die *Zeit bis zur symptomatischen Progression* im Interventionsarm der Studie SPARTAN eine Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen. Daher ist von einer nachhaltigen und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichten Verbesserung des therapie relevanten Nutzens zu sprechen, was für die Patienten konkret die Aufrechterhaltung eines stabilen und von der Erkrankung weitgehend beeinträchtigungsfrei gestaltbaren Lebens bedeutet.

Aufgrund der durch den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* nachgewiesenen Verzögerung schwerwiegender Symptome sowie symptomatischer Komplikationen durch die

Behandlung mit Apalutamid und ADT ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

Für Patienten, die sich in einer frühen Phase des Verlaufs des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms befinden und bisher in diesem Krankheitsstadium nur mit einer endokrinen Therapie behandelt worden sind, ist die Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie insbesondere mit einer Myelosuppression sowie mit einer intravenösen Applikation verbunden. Neben der möglichen physischen und psychischen Belastung, die mit einer zytotoxischen Chemotherapie einhergehen, liegt ein besonderes Risiko in den potentiell auftretenden Nebenwirkungen, welche zwar selten in Erscheinung treten, jedoch lebensbedrohliche Komplikation mit sich bringen können.

Für den Endpunkt Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,44 [0,29; 0,66],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der Initiierung einer intravenösen, zytotoxischen Chemotherapie im Behandlungsarm mit Apalutamid um 56% gegenüber der Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird.

Aufgrund der nachweisbaren Verzögerung von belastenden Konsequenzen sowie relevanten, potentiell auftretenden Nebenwirkungen einer Chemotherapie, die bei Auftreten unbestritten den Gesundheitszustand der Patienten schwer beeinträchtigen können, ergibt sich durch die Verlängerung der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### 4.4.2.2.4 EQ-5D VAS

In der VAS des *EQ-5D* schätzen die Studienteilnehmer ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 100 (bester Gesundheitszustand) bis 0 (schlechtester Gesundheitszustand) ein. Für den mit der VAS gemessenen Gesundheitszustand wird für die Studie SPARTAN die Zeit bis zur Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung analysiert, wobei jeweils sowohl eine MCID von mindestens sieben als auch von mindestens zehn Punkten berücksichtigt wird.

Für den Gesundheitszustand gemäß *EQ-5D (VAS)* zeigen sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zugunsten bzw. zuungunsten von Apalutamid und ADT im Vergleich zu Placebo und ADT in Bezug auf die Verbesserung bzw. Verschlechterung unter den gewählten MIDs von sieben und zehn Punkten, daher ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Klinisch relevante Ergebnisse als unterstützende Evidenz in der Kategorie Morbidität**4.4.2.2.5 Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)**

Neben der unmittelbar patientenrelevanten Bedeutung der Verzögerung des erstmaligen Auftretens einer Fernmetastasierung, welche in der Studie SPARTAN durch die Ergebnisse der Endpunkte *MFS* sowie *TTM* abgebildet wird, stellt in der Versorgung von Prostatakarzinompatienten auch die Entwicklung eines lokoregionären Progresses ein relevantes Ereignis im Krankheitsverlauf dar. Ungeachtet der auch im Plenum des G-BA kontrovers diskutierten Frage hinsichtlich der eigenständigen Patientenrelevanz des Endpunktes *rPFS* kann demnach die klinische Bedeutung der Verzögerung einer lokoregionär fortschreitenden Prostatakarzinomerkrankung als unbestritten gelten. Der in der Studie SPARTAN erhobene Endpunkt *rPFS* ermöglicht eine zusätzliche Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit einer Behandlung mit Apalutamid und ADT hinsichtlich der Verzögerung einer lokoregionären Progression.

Für den Endpunkt *rPFS* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,29 [0,24; 0,36],  $p < 0,0001$  bzw. Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung HR 0,30 [0,25; 0,36],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko für die Entwicklung einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastasierung oder einer lokoregionären Progression im Behandlungsarm mit Apalutamid um 71% bzw. 70% gegenüber einer Behandlung mit Placebo und ADT gesenkt wird. Der Median liegt in der Gruppe Apalutamid und ADT für beide Zensierungsregeln bei 40,51 Monaten, wohingegen für die Gruppe Placebo und ADT ein Median von 14,72 bzw. 14,65 Monaten vorliegt. Damit ist die mediane Zeit bis zum *rPFS* um über 2 Jahre verlängert. Diese ausgeprägte Verzögerung einer lokoregionären Erkrankungsprogression oder Fernmetastasierung untermauert damit den substantiellen Therapieerfolg, der durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT hinsichtlich einer Aufrechterhaltung eines stabilen, eskalationsfreien Erkrankungsstadiums und der damit einhergehenden Verhinderung von Prostatakarzinom-bedingter Morbidität erreicht wird und zuvor bereits im Kontext der patientenrelevanten Endpunkte *MFS* und *TTM* dargelegt wurde.

#### 4.4.2.2.6 PSA-Ansprechrates

In der Versorgungsrealität stellt der PSA-Wert als akzeptierter und angewandter Biomarker klinisch relevante Information zu Zwecken der Therapieplanung und Verlaufskontrolle sowie nicht selten der Therapieentscheidung bereit. Denn die klinische Relevanz der *PSA-Ansprechrates* beruht insbesondere auf der Möglichkeit, belastbare Aussagen über die initiale Wirksamkeit einer neuen Antitumortherapie zu treffen.

Für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (RR 40,09 [20,99; 76,58],  $p < 0,0001$  bzw. HR 88,94 [45,85; 172,54],  $p < 0,0001$ ). Dies bedeutet, dass im Interventionsarm die Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Ansprechen 40-fach höher ist bzw. die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens um 88-fach schneller erfolgt als unter der Gabe von Placebo und ADT, wodurch von einer hohen initialen Antitumoraktivität von Apalutamid ausgegangen werden kann.

#### 4.4.2.2.7 Zeit bis zur PSA-Progression

Über die *PSA-Ansprechrates* hinaus besteht die klinische Relevanz des PSA-Werts im Kontext der Zeit bis zur PSA-Progression als belastbarer Biomarker zur Feststellung eines erneuten biochemischen Fortschreitens der Erkrankung als Auslöser für weitere diagnostische Maßnahmen, um mögliche nächste Therapieschritte in Betracht zu ziehen.

Für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,06 [0,05; 0,08],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Dies bedeutet, dass das Risiko der PSA-Progression durch die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT um 94% gegenüber der alleinigen Behandlung mit Placebo und ADT verringert wird. Die mediane *Zeit bis zur PSA-Progression* ist im Behandlungsarm mit Apalutamid zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht, während sie im Placebo Behandlungsarm bei ca. 3,7 Monaten liegt.

Die *Zeit bis zur PSA-Progression* demonstriert eine bedeutende Antitumoraktivität in der großen Mehrheit der mit Apalutamid und ADT behandelten Patienten und damit eine langanhaltende Freiheit von einem biochemischen Fortschreiten der Erkrankung.

#### 4.4.2.2.8 Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)

Der explorative Endpunkt *PFS2* ermöglicht die Ableitung erster wichtiger Rückschlüsse bezüglich eines potentiellen Einflusses der frühen Behandlung mit Apalutamid und ADT bei HRM0CRPC Patienten auf die Wirksamkeit der im Studiensetting applizierten Folgetherapien und damit hinsichtlich des Einflusses einer frühen Behandlung auf den Erfolg der gesamten Therapiestrategie. Für den Endpunkt *PFS2* zeigt sich in der Studie SPARTAN ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT (HR 0,48 [0,35; 0,65],  $p < 0,0001$ ) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT. Das bedeutet, dass das Risiko einer zweiten Progression im Zuge einer nachfolgenden Anti-Tumortherapie oder das Risiko zu versterben (aus jeglichem Grund nach Beginn der ersten Folgetherapie) um 52% gesenkt wird, im Vergleich zu Placebo und ADT. Die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum *PFS2* beträgt in der Gruppe Placebo und ADT 39,03 Monate, wohingegen diese in der Gruppe Apalutamid und ADT nicht erreicht worden ist.

Dieses Ergebnis gibt klinisch relevante Hinweise darauf, dass die Therapiestrategie einer frühen Behandlung mit Apalutamid und ADT im HRM0CRPC Erkrankungsstadium auch unter Berücksichtigung nachfolgender systemischer Therapien gegenüber dem derzeitigen Behandlungsstandard, dem abwartenden Vorgehen mit einem Start der aktiven Therapie nach Progress zum M1CRPC Stadium, überlegen ist. Bei den nachfolgenden systemischen Therapien handelt es sich in der Studie SPARTAN in beiden Armen mehrheitlich um eine Hormontherapie der zweiten Generation mit Abirateron oder Enzalutamid.

Ergänzend können diese Hinweise durch weitere explorative Analysen von Biomarkerdaten untermauert werden, welche die Häufigkeit von Androgenrezeptor (AR)-Anomalien vor und nach der Gabe von Apalutamid und ADT untersuchen (5). In der Literatur werden AR-Anomalien mit potentiellen Therapieresistenzen gegenüber Androgensignal-Inhibitoren bei M1CRPC Patienten in Verbindung gebracht (6-10). Auf Grundlage der vorliegenden explorativen Biomarkerdaten kann festgehalten werden, dass die frühe Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur alleinigen konventionellen ADT mit keinem erhöhten Risiko für das Auftreten von Anomalien des AR als Resistenzmechanismen assoziiert ist. Ergänzend und konsistent zu den *PFS2* Ergebnissen ist somit nicht von einem ungünstigen Einfluss von Apalutamid und ADT auf Folgetherapien auszugehen (5).

Fazit der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität

In der Nutzenkategorie **Morbidität** zeigt sich für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* eine deutliche Risikoreduktion um 55% zugunsten des Behandlungsarmes mit Apalutamid und ADT. Aufgrund der Vermeidung schwerwiegender Symptome durch die Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ergibt sich ein **Hinweis für einen beträchtlich Zusatznutzen**. Der Endpunkt *TTM* zeigen eine deutliche Risikoreduktion um 73% (US regulatorische Leitlinien der Zensierung) bzw. 72% (Ex-US regulatorische Leitlinien der Zensierung) zugunsten des Behandlungsarmes mit Apalutamid und ADT. Aufgrund der Verzögerung von durch die Metastasierung absehbaren erkrankungsbedingten Komplikationen und Beschwerden durch die Verlängerung der *TTM* ergibt sich ein **Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen**. Des Weiteren wird auch in dem Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* eine Risikoreduktion um 56% unter einer Therapie mit Apalutamid und ADT erreicht. Aufgrund der Verzögerung potentiell schwerwiegender Nebenwirkungen durch die Chemotherapie ergibt sich durch die Verlängerung der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. In der *EQ-5D VAS* zeigt sich, dass der Gesundheitszustand erhalten bleibt und sich zwischen den Studienarmen kein statistisch signifikanter Unterschied ergibt, folglich **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt ist. Die in diesem Dossier als unterstützende Evidenz herangezogenen Endpunkte *rPFS*, *PFS2*, *PSA-Ansprechrates* und der *Zeit bis zur PSA-Progression* zeigen im Kontext der patientenrelevanten Morbiditätsvorteile konsistente Ergebnisse, wodurch in der Gesamtschau die Vorteile zugunsten einer Behandlung mit Apalutamid und ADT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie untermauert werden können.

Insgesamt ergibt sich damit in der Nutzenkategorie **Morbidität** aufgrund der Verzögerung von schwerwiegenden Symptomen durch die Verlängerung der *Zeit bis zur symptomatischen Progression*, der *TTM* und der *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### 4.4.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird über der *FACT-P* Fragebogen als Ganzes (*FACT-P* Total) und seine 5 Subskalen (Physical-, Social/ Family, Emotional- und Functional-Well-Being und Prostate Cancer Subscale) ausgewertet. Zusätzlich werden die schmerzbedingte Subskala, der Trial-Outcome-Index und der indikationsübergreifende *FACT-G* dargestellt.

Der Erhalt einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist für Patienten in frühen Phasen einer Prostatakarzinomkrankung, in denen das erstmalige Auftreten von erkrankungsbedingten Komplikationen und Schmerzen noch bevorsteht, von besonderer Bedeutung. Dass für Patienten im HRM0CRPC Erkrankungsstadium, die noch nicht unter wesentlichen Beeinträchtigungen durch Prostatakarzinom-bedingte Morbidität leiden, trotz der palliativen Erkrankungssituation eine hohe Lebensqualität möglich ist, kann nicht zuletzt durch Baseline-Werte im *FACT-P* Gesamtscore in der Studie SPARTAN demonstriert werden. So zeigt sich, dass der Mittelwert für den *FACT-P*-Gesamtscore sowohl in der Gruppe Apalutamid und ADT als auch in der Gruppe Placebo und ADT mit der allgemeinen *FACT-P* Populationsnorm für erwachsene Männer in den Vereinigten Staaten von Amerika vergleichbar ist (69).

In der Studie SPARTAN kann im Kontext der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß *FACT-P* eine Vergleichbarkeit beider Behandlungsarme mit einer tendenziellen Überlegenheit des Interventionsarms demonstriert werden. Diese tendenzielle Überlegenheit der Gruppe Apalutamid und ADT zeigt sich statistisch signifikant bei der Zeit zur Verbesserung der Schmerzen, gemessen mit der schmerzspezifischen Subskala des *FACT-P* sowohl bei einer MID von 2 Punkten, als auch bei einer MID von 3 Punkten (HR 1,31 [1,08; 1,58], p=0,0064 bzw. 1,34 [1,07; 1,68], p=0,0109). Somit ist eine um 31% bzw. 34% erhöhte Wahrscheinlichkeit festzustellen, eine Verbesserung in der schmerzbedingten Subskala bei der Gruppe Apalutamid und ADT zu beobachten.

Diese Ergebnisse sind konsistent zum patientenrelevanten Morbiditätsvorteil, der sich im Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt, und untermauern somit, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT eine substanzielle und langanhaltende Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen erreicht wird. Die im Interventionsarm stabilen Werte im Instrument *FACT-P* zeigen daher, dass die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur konventionellen ADT und die daraus bei HRM0CRPC resultierenden Vorteile in Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten nicht zu Lasten eines Rückgangs in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gehen.

In der Gesamtschau bedeuten diese Ergebnisse, dass die derzeitige Standardbehandlung von HRM0CRPC Patienten durch Apalutamid um eine wirksame Therapieoption ergänzt werden kann, die zu einer patientenrelevanten Verbesserung in Mortalitäts- und Morbiditätspunkten führt und gleichzeitig die Aufrechterhaltung einer hohen Lebensqualität ermöglicht. Da sich in der Studie SPARTAN in der Nutzenkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** in dem *FACT-P*, mit Ausnahme der schmerzspezifischen Subskala (PRS), zwischen den Studienarmen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt, ist **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

#### 4.4.2.4 Verträglichkeit

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Apalutamid und ADT in den Hauptkategorien dargestellt. Weiterführend wird eine Darstellung der *UE von speziellem Interesse* vorgenommen. Abschließend erfolgt ergänzend dazu die Betrachtung weiterer, statistisch signifikanter UE auf SOC Ebene, welche für jede Hauptkategorie der Verträglichkeit dargestellt und diskutiert werden.

##### 4.4.2.4.1 Jegliche UE

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *Jeglichen UE*. In dieser Kategorie werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Daher werden *Jegliche UE* nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

##### 4.4.2.4.2 Schwerwiegende UE

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *Schwerwiegenden UE*.

Trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT als Standardtherapie kommt es für die HRM0CRPC Patientenpopulation zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

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

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *Schweren UE*.

Trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT als Standardtherapie kommt es für die HRM0CRPC Patientenpopulation zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von schweren Nebenwirkungen, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

#### 4.4.2.4.4 UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich, dass es trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT zu keinem gehäuften oder verminderten Auftreten von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen kommt, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

#### 4.4.2.4.5 UE, die zum Tod führen

Im Vergleich der Studienarme zueinander ergibt sich **kein statistisch signifikanter Unterschied** in der zeitadjustierten Auswertung der *UE, die zum Tod führen*.

In der Gesamtbetrachtung zeigt sich, dass es trotz der Hinzunahme des potenten Wirkstoffs Apalutamid zu dem bestehenden Therapieregime der konventionellen ADT zu keinem gehäuften oder verminderten Auftreten von Todesfällen aufgrund von Nebenwirkungen kommt, sodass sich **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden** ableiten lässt.

#### 4.4.2.4.6 UE von speziellem Interesse

Die Analyse der *UE von speziellem Interesse* basiert gemäß Studienprotokoll auf SMQs, welche eine definierte Zusammenstellung von MedDRA darstellen. Sofern zu den *UE von speziellem Interesse* keine entsprechenden SMQs in MedDRA vorhanden sind, wurde eine Zusammenstellung von PT im SAP präspezifiziert. Im Folgenden werden die Ergebnisse zur übergeordneten Bezeichnung der *UE von speziellem Interesse* dargestellt. Die Detailebene ist dem Abschnitt 4.3.1.3.1.12 zu entnehmen. Weiterhin werden zu den *UE von speziellem Interesse* korrespondierende SOCs ergänzend dargestellt, sofern in mindestens einer der Hauptkategorien zur Verträglichkeit statistische signifikante Ergebnisse vorliegen. Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studienarmen werden die zeitadjustierten Auswertungen herangezogen.

##### 4.4.2.4.6.1 Hautausschlag

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Dieses *UE von speziellem Interesse* wird statistisch signifikant häufiger in der Gruppe Apalutamid und ADT (23,8%) als in der Gruppe Placebo und ADT (5,5%) berichtet (unter Betrachtung von OR, RR, RD). In der zeitadjustierten Analyse zeigen sich **statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten** von Apalutamid und ADT für *Jegliche UE* (HR 4,31 [2,77; 6,70],  $p < 0,0001$ ), *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 19,885 [2,735; 144,56],  $p = 0,0031$ ) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR nicht berechenbar). Bei *Schwerwiegenden UE* ist kein statistisch signifikanter Unterschied aufgetreten.



*Ergebnisse der korrespondierenden SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:*

In der korrespondierenden SOC Erkrankungen Haut und des Unterhautgewebes zeigt sich ein statistisch signifikanter **Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 2,56 [1,95; 3,35],  $p < 0,0001$ ) und *Schweren UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (HR 23,48 [3,24; 170,03],  $p = 0,0018$ ).

Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Hautausschlag

Unabhängig vom Schweregrad stellt Hautausschlag in der Studie SPARTAN die häufigste mit der Behandlung von Apalutamid und ADT assoziierte Nebenwirkung dar, welche in der Regel in den ersten Monaten nach Beginn der Therapie in einem niedrigen Schweregrad auftritt und in der Mehrheit der Fälle innerhalb von etwa zwei Monaten abklingt (11). Sowohl bei leichten als auch schweren Ausprägungen dieses UE werden in der Studie SPARTAN keine lebensbedrohlichen, langfristigen oder bleibenden Risiken für die Gesundheit der Patienten festgestellt. Bei dem UE Hautausschlag ist von einer in der Regel reversiblen Nebenwirkung auszugehen, die keine gesonderten Erwägungen bei Therapiebeginn erfordert.

Durch das beschriebene, gehäufte Auftreten dieses UE konnten während der Studie SPARTAN Maßnahmen für den Umgang mit Hautausschlag definiert werden, um den behandelnden Ärzten beim reaktiven Nebenwirkungsmanagement effektive und zugleich leicht umsetzbare Empfehlungen an die Hand zu geben. Als geeignete Maßnahmen wurden u.a. neben einer lokalen Behandlung des Ausschlags mit topischen Kortikosteroiden eine temporäre Dosisreduktion oder eine kurzfristige Dosisunterbrechung empfohlen (11). In diesem Zusammenhang kann festgehalten werden, dass eine allgemein mögliche, temporäre Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung die langfristige Wirksamkeit der Therapie mit Apalutamid nicht vermindert (12). Die beschriebenen Maßnahmen können, sofern notwendig, zusätzlich für eine gute Beherrschbarkeit des Hautausschlags für die in der Regel vorübergehende Zeit des Auftretens dieser Nebenwirkung sorgen.

**4.4.2.4.6.2 Stürze***Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Dieses UE von speziellem Interesse wird statistisch signifikant häufiger in der Gruppe Apalutamid und ADT (15,6%) als in der Gruppe Placebo und ADT (9,0%) berichtet (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse des SMQ *Stürze* ergibt in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE* (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen.

#### 4.4.2.4.6.3 Frakturen

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Dieses *UE von speziellem Interesse* wird statistisch signifikant häufiger in der Gruppe Apalutamid und ADT (11,7%) als in der Gruppe Placebo und ADT (6,5%) berichtet (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Für Frakturen als *UE von speziellem Interesse* ergibt sich ein **statistisch signifikanter Nachteil** für den Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm in der Kategorie *Schwerwiegende UE* (HR 3,366 [1,015; 11,166], p=0,0473). In den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* zeigen sich **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den beiden Behandlungsarmen

*Ergebnisse der korrespondierenden SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:*

In der korrespondierenden SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, die das Ereignis *Sturz* mit enthält, zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,33 [1,01; 1,74] p=0,0391) und *Schwerwiegenden UE* (HR 3,05 (1,20; 7,75] p=0,0193).

#### Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Frakturen

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Erfahrung bei der Therapie des Prostatakarzinoms mit verschiedenen potenten antihormonellen Substanzen in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung gelten Frakturen bei älteren Patientenpopulationen mit Prostatakrebs als ein mögliches, prognostizierbares Risiko der Testosteron-Supprimierung durch eine langjährige konventionelle ADT, welches in Kombination mit einem innovativen, potenten antihormonellen Arzneimittel erhöht sein kann. Bei zutreffender Indikation kann durch eine gemäß Fachinformationen und Richtlinien initiierte Gabe von knochenerhaltenden Substanzen das Risiko zusätzlich aktiv reduziert werden. Unter Berücksichtigung dieser protektiven Maßnahme ist das in der Studie SPARTAN festzustellende Frakturrisiko als beherrschbar einzuordnen. Zur Einordnung der klinischen Relevanz ist zudem zu beachten, dass für die Gruppe Apalutamid und ADT lediglich ein Fraktur-Ereignis berichtet ist, das zum Therapieabbruch geführt hat.

#### 4.4.2.4.6.4 Krampfanfälle

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs (übergeordnete Bezeichnung, Jegliche UE):*

Dieses *UE von speziellem Interesse* wird nicht statistisch signifikant häufiger im Interventionsarm Apalutamid und ADT (0,2%) im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT (0,0%) berichtet (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse der Krampfanfälle als *UE von speziellem Interesse* ergibt **keinen statistisch signifikanten Unterschied** zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Kategorien *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*.

#### 4.4.2.4.6.5 Hypothyreose

*Betrachtung gemäß Studienprotokoll basierend auf SMQs*

Dieses *UE von speziellem Interesse* wird statistisch signifikant häufiger in der Gruppe Apalutamid und ADT (8,1%) als in der Gruppe Placebo und ADT (2,0%) berichtet (unter Betrachtung von OR, RR, RD). Die zeitadjustierte Analyse ergibt für *Jegliche UE* mit einem HR von 3,62 [1,73; 7,55],  $p=0,0006$  einen **statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten** von Apalutamid und ADT. In den weiteren Hauptkategorien *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* treten **keine statistisch signifikanten Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen auf.

*Ergebnisse der korrespondierenden SOC Endokrine Erkrankungen:*

In der korrespondierenden SOC Endokrine Erkrankungen zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 2,90 [1,38; 6,11]  $p=0,0050$ ).

Klinische Betrachtung des UE von speziellem Interesse: Hypothyreose

Alle Hypothyreose Ereignisse haben maximal einen CTCAE-Grad von 2 erreicht. Bei Hypothyreose handelt es sich um ein beherrschbares UE, weswegen das zuvor dargestellte Ergebnis als ein das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid nicht relevant beeinflussender Faktor gewertet wird.

#### 4.4.2.4.7 Weitere Betrachtungen von UE auf Ebene der SOC

Ergänzend zu den Hauptkategorien der Verträglichkeit werden in diesem Abschnitt weitere statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des HR zwischen den Studienarmen auf SOC Ebene je Hauptkategorie dargestellt und diskutiert.

##### 4.4.2.4.7.1 SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 7,785 [1,04; 58,49],  $p=0,0461$ ) auf. Bei einer Sensitivitätsanalyse, in der UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden, zeigt sich dieses Ergebnis auch bei *Jeglichen UE* (HR 1.204 [1.000; 1.450],  $p=0.0497$ ). In den weiteren Kategorien (*Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

Klinische Betrachtung: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bei den unter der SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort subsumierten *Schweren UE* handelt es sich um sehr selten auftretende (<1%), reversible Nebenwirkungen wie Fieber (insgesamt 5 Ereignisse) oder Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs (insgesamt 4 Ereignisse), die regelhaft keine lebensbedrohlichen, langfristigen oder bleibenden Risiken für die Gesundheit der Patienten bedeuten und damit ein reaktives Nebenwirkungsmanagement erlauben, ohne dass gesonderte Erwägungen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils bei Therapiebeginn erforderlich sind.

Bei dem UE Ermüdung, das in der Studie SPARTAN überwiegend im Schweregrad  $\leq 2$  berichtet wurde, handelt es sich um eine vielschichtige Herausforderung in der Therapie von Krebserkrankungen im Allgemeinen und des Prostatakarzinoms im Spezifischen, weshalb diese Nebenwirkung eine wichtige Rolle im Therapiemanagement der Patienten einnehmen kann.

In der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms existieren auch wirkstoffklassenspezifische Vorerfahrungen mit dieser unerwünschten Begleitsymptomatik. Eine Ermüdungs-Symptomatik geringeren Ausmaßes, wie im vorliegenden Fall, kann durch multimodale Therapieansätze ambulant behandelt werden. Die in der Studie SPARTAN mit insgesamt 9 Ereignissen berichteten niedrigen Abbruchquoten der Studienmedikation aufgrund von Ermüdung geben Hinweise auf eine insgesamt beherrschbare Ausprägung dieser Nebenwirkung.

**4.4.2.4.7.2 SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen**

In der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 0,46 [0,22; 0,96],  $p=0,0371$ ) auf. Dieser Vorteil entfällt, wenn in einer Sensitivitätsanalyse solche UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden. In den weiteren Kategorien (*Jegliche UE, Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

Klinische Betrachtung: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Das für die Gruppe Apalutamid und ADT beobachtete, signifikant reduzierte Risiko für schwere Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen liefert konsistente Ergebnisse für die Feststellung, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur alleinigen Gabe der konventionellen ADT eine substanzielle Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen erreicht wird.

#### 4.4.2.4.7.3 SOC Gefäßerkrankungen

In der SOC Gefäßerkrankungen tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,29 [1,04; 1,59] p=0,0204) auf. In den weiteren Kategorien (*Schwere AE (CTCAE Grad  $\geq$  3)*, *schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

#### Klinische Betrachtung: SOC Gefäßerkrankungen

Bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich regelhaft keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, sodass für diese UE auch keine klinische Relevanz abgeleitet werden kann. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnenden Hitzewallungen zeigen sich mit Apalutamid klinisch manifeste Ergebnisse. In diesem Kontext ist festzuhalten, dass es sich bei Hitzewallungen um eine bekannte und häufig bei einer Behandlung mit GnRH-Analoga beschriebene Nebenwirkung handelt, welche durch die Testosteron-Supprimierung klinisch erklärbar ist. Vor diesem Hintergrund ist es denkbar, dass das durch die Gabe eines innovativen, potenten antihormonellen Arzneimittels verfolgte Therapieziel einer umfassenderen Testosteron-Supprimierung mit einer Verstärkung des Effektes assoziiert ist. Hitzewallungen stellen somit eine bei der Therapie des Prostatakarzinoms grundsätzlich bekannte und nicht unmittelbare lebensbedrohliche Nebenwirkung dar, die größtenteils keinen negativen Einfluss auf die Adhärenz der onkologischen Therapie hat, sodass dieses UE insgesamt als beherrschbar einzuordnen ist.

#### 4.4.2.4.7.4 SOC Erkrankungen des Nervensystems

In der SOC Erkrankungen des Nervensystems zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,53 [1,21; 1,94], p=0,0005). In den weiteren Kategorien (*Schwere AE (CTCAE Grad  $\geq$  3)*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

#### Klinische Betrachtung: SOC Erkrankungen des Nervensystems

Bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich regelhaft keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, die in der internistischen Versorgung nicht leicht zu kontrollieren sind oder denen ein die Morbidität unmittelbar erhöhender Effekt zugesprochen werden kann. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnenden Geschmacksstörungen zeigen sich mit Apalutamid klinisch manifeste, jedoch selten auftretende Ereignisse. Insgesamt kann bei dieser SOC keine klinische Einordnung abgeleitet werden, aus der sich eine relevante therapeutische Konsequenz für die onkologische Therapie ergibt.

#### 4.4.2.4.7.5 SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

In der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,59 [1,244; 2,04], p=0,0002). In den weiteren Kategorien (*Schwere AE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

#### Klinische Betrachtung: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Auch bei den unter dieser SOC subsumierten Ereignissen zeigen sich, mit Ausnahme der Hypercholesterinämie, regelhaft keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Hypercholesterinämie ist eine in der internistischen Versorgung leicht zu kontrollierende Nebenwirkung, welcher kein die Morbidität unmittelbar erhöhender Effekt zugesprochen werden kann. Insgesamt kann demnach bei dieser SOC keine klinische Einordnung abgeleitet werden, aus der sich eine therapeutische Konsequenz für die onkologische Therapie ergibt.

#### 4.4.2.4.7.6 SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

In der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege zeigt sich ein **statistisch signifikanter Unterschied zugunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 0,66 [0,53; 0,81], p<0,0001), *Schwerwiegenden UE* (0,38 [0,24; 0,60], p<0,0001), *Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* (HR 0,38 [0,24; 0,60], p<0,0001) und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* (HR 0,07 [0,008; 0,57], p=0,013). Diese Vorteile in allen Hauptkategorien bleiben auch dann bestehen, wenn in einer Sensitivitätsanalyse solche UE, die tagesgleich mit einer symptomatischen Progression auftraten, aus der Analyse ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

#### Klinische Betrachtung: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Das für die Gruppe Apalutamid und ADT signifikant reduzierte Risiko von Nieren und Harnwege betreffenden UE untermauert den patientenrelevanten Vorteil, der sich im Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* zeigt und demonstriert somit ergänzend den Vorteil von Apalutamid und ADT bei der Verzögerung von Prostatakarzinom-assoziiierter Morbidität. Dies unterstützt die Feststellung, dass durch die Gabe von Apalutamid und ADT im Vergleich zur alleinigen Gabe der konventionellen ADT eine substanzielle Freiheit sowohl von relevanten, erkrankungsbedingten Symptomen als auch von symptomatischen Komplikationen erreicht wird.

#### 4.4.2.4.7.7 SOC Untersuchungen

In der SOC Untersuchungen gemäß den Hauptkategorien der Verträglichkeit tritt ein **statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten** des Interventionsarms Apalutamid und ADT im Vergleich zum Kontrollarm Placebo und ADT bei *Jeglichen UE* (HR 1,64 [1,23; 2,17], p=0,0007) auf. In den weiteren Kategorien (*Schwere AE (CTCAE Grad  $\geq 3$ )*, *Schwerwiegende UE* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*) zeigen sich **keine Unterschiede** zwischen den Behandlungsarmen.

#### Klinische Betrachtung: SOC Untersuchungen

Für die diese SOC treibenden Ereignisse – bei denen es unter anderem um Laborparameter ohne eine unmittelbare klinische Relevanz handelt – lassen sich regelhaft keine relevanten, klinisch erklärbaren Muster erkennen, die eine medizinische Einordnung ermöglichen. Lediglich für die hier ebenfalls zuzuordnende Gewichtsreduktion zeigen sich statistisch signifikante und mit Apalutamid assoziierbare Unterschiede. In diesem Kontext ist anzumerken, dass Patienten mit einem Prostatakarzinom in der Regel nicht kachektisch sind und es sich hierbei um niedrige Schweregrade handelt, sodass dieses UE für die Patienten regelhaft keine Gefahr darstellen sollte.

#### 4.4.2.4.8 Zusammenfassung Verträglichkeit

In der Nutzenkategorie **Verträglichkeit** zeigen sich für *Jegliche UE*, *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* und *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation* und *UE, die zum Tod führen* zwischen den Behandlungsarmen keine Unterschiede. In der Gesamtschau zeigt sich für die Behandlung mit Apalutamid und ADT, unter Abwägung der positiven und negativen Effekte und deren klinischer Einordnung, ein gut verträgliches und auch vor dem Hintergrund statistisch signifikant gehäuft auftretender, klinisch relevanter Nebenwirkungen wie Hautausschlag und Frakturen ein insgesamt beherrschbares und in der Regel reversibles Verträglichkeitsprofil. Auch unter Berücksichtigung der *UE von speziellem Interesse* sowie der Detailanalysen auf SOC Ebene ergibt sich keine von den Hauptkategorien abweichende Einschätzung für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT. Apalutamid und ADT ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als eine verträgliche, hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils mit der alleinigen konventionellen ADT vergleichbare, Behandlungsoption einzustufen. Daher resultiert aus diesen Ergebnissen **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

#### 4.4.2.5 Gesamtschau

Die nachfolgende Tabelle Tabelle 4-107 fasst die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Apalutamid und ADT auf Endpunktebene aus der Studie SPARTAN zusammen. Nachstehend folgt eine zusammenfassende Darstellung dieser Einschätzung.

Tabelle 4-107: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Endpunktkategorie Mortalität</b>		
Verlängerung des OS	Anhaltspunkt	beträchtlich
Verlängerung des MFS <sup>a</sup>		
<b>Fazit Endpunktkategorie Mortalität</b>	<b>Anhaltspunkt</b>	<b>beträchtlich</b>
<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>		
Verlängerung der TTM	Hinweis	erheblich
Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression	Hinweis	beträchtlich
Verlängerung der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie	Hinweis	beträchtlich
EQ-5D (VAS)	Hinweis	kein Zusatznutzen
<b>Fazit Endpunktkategorie Morbidität</b>	<b>Hinweis</b>	<b>beträchtlich</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P		Kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen
a: MFS wird aufgrund der nachgewiesenen Surrogat-Eigenschaft für das OS der Kategorie Mortalität zugeordnet (siehe Kapitel 4.5)		

Tabelle 4-108: Ausmaß des Zusatznutzens für Verträglichkeit basierend auf der Studie SPARTAN

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zu Jegliche UE		ergänzend dargestellt
Schwerwiegende UE		kein Zusatznutzen oder Schaden
Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )		kein Zusatznutzen oder Schaden
UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen		kein Zusatznutzen oder Schaden
UE, die zum Tod führen		kein Zusatznutzen oder Schaden



Nach Versagen sowohl kurativer als auch des ersten palliativen, erkrankungskontrollierenden Behandlungsansatzes sind die wesentlichen Behandlungsziele für HRM0CRPC Patienten neben einem verlängerten Überleben der Erhalt eines stabilen, möglichst schmerz- und komplikationsfreien Erkrankungsstadiums und die Aufrechterhaltung einer hohen gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dies geht einher mit einer möglichst langfristigen Verhinderung der Bildung von Fernmetastasen als wichtigster Treiber für Mortalität und Morbidität. Die Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Phase III-Studie SPARTAN mit 1207 eingeschlossenen HRM0CRPC Patienten demonstrieren in der Gesamtschau für die Behandlung mit Apalutamid und ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf an einer wirksamen, erkrankungskontrollierenden Behandlung.

Für die Kategorie Mortalität wird der Effekt von Apalutamid und ADT in diesem Dossier durch den Endpunkt *MFS* bestimmt. Die entsprechende Surrogatvalidierung mit den Ergebnissen einer STE Analyse findet sich in diesem Modul im Abschnitt 4.5.4. Aufgrund der signifikanten Risikoreduktion im Surrogatendpunkt *MFS* für mit Apalutamid und ADT behandelten Patienten lässt sich demnach auf eine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben schließen. Unter Berücksichtigung der sich daraus zu schlussfolgernden deutlichen Verlängerung der Überlebensdauer von HRM0CRPC Patienten ergibt sich in der **Nutzenkategorie Mortalität** ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

In der Kategorie Morbidität bestehen signifikante, patientenrelevante Vorteile in der Reduktion von krankheitsbedingten Symptomen und Komplikationen sowie in der Verhinderung einer zytotoxischen, intravenösen Chemotherapie. So kann durch die Gabe von Apalutamid und ADT das Risiko für eine symptomatische Progression um 55% sowie für den Einsatz einer zytotoxischen Chemotherapie um 56% reduziert werden. Durch die Behandlung mit Apalutamid gewinnen Patienten darüber hinaus im Median zwei zusätzliche metastasenfreie Lebensjahre, wodurch die Gefahr des Verlusts einer von der Erkrankung weitgehend unbeeinflussten Lebensweise in einem bisher unerreichten Maß reduziert wird. Aufgrund dieser großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens ergibt sich in der **Nutzenkategorie Morbidität** ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Diese durch eine Therapie mit Apalutamid erreichten signifikanten Vorteile im Überleben sowie bei der Reduktion bzw. Verzögerung krankheitsbedingter Morbidität werden bei einer zur konventionellen ADT vergleichbaren Lebensqualität und Verträglichkeit erzielt: Damit kann durch die Behandlung mit Apalutamid und ADT für HRM0CRPC die gesundheitsbezogene Lebensqualität größtenteils aufrechterhalten werden. Für die schmerzbezogenen Subskala (PRS) zeigt sich zudem ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl bei einer MID von 2 Punkten als auch bei einer MID von 3 Punkten Insgesamt kann in der **Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität** zwischen den Studienarmen kein Unterschied und **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** abgeleitet werden.

Konsistent zu den Ergebnissen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich, dass Apalutamid mit ADT gut verträglich ist und sich in den Hauptkategorien der Verträglichkeit nicht von der alleinigen Gabe einer konventionellen ADT unterscheidet. Trotz der zusätzlichen Gabe von Apalutamid zur ADT entwickeln Patienten nicht statistisch signifikant häufiger UE, die einen signifikanten, ihre Lebensqualität beeinträchtigen Einfluss haben. Während sich bei einer Detailbetrachtung der UE stellenweise Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen, führen diese Ergebnisse unter Berücksichtigung der klinischen Betrachtung zu keiner von den Hauptkategorien abweichenden Einschätzung für das Verträglichkeitsprofil von Apalutamid und ADT. In der Nutzenkategorie Verträglichkeit zeigt sich demnach **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

In der Gesamtschau der Ergebnisse kann im Vergleich von Apalutamid und ADT mit der alleinigen ADT ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** festgestellt werden. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich mit der Behandlung mit Apalutamid und ADT eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens in zentralen patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit einem hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame, die Erkrankung kontrollierende Behandlung

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 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 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Männer mit einem Hochrisiko nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

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>11</sup>, Molenberghs 2010<sup>12</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>13</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

<sup>11</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>12</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>13</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>14</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*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.*

Der medizinische Fortschritt führt dazu, dass Patienten mit Krebserkrankungen immer länger leben. Diese positive Entwicklung hat zur Folge, dass der Nachweis eines Vorteils im patientenrelevanten Endpunkt *Gesamtüberleben (OS)* in klinischen Studien immer längere Beobachtungszeiten notwendig macht. Das kann dazu führen, dass der medizinische Fortschritt zeitlich verzögert in der klinischen Praxis umgesetzt werden kann (70).

Diese Situation liegt auch beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom vor: Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind fünf Jahre nach Start der SPARTAN Studie von 1207 Patienten 104 Patienten verstorben, 62 im Interventions- und 42 im Kontrollarm. Auf Basis der ersten Interimsanalysen kann noch keine statistisch tragfähige Aussage zum *OS* getroffen werden: Es liegt zwar bisher ein numerischer *OS* Vorteil im Behandlungsarm mit Apalutamid und ADT vor, mit einer ca. 30%-igen Reduktion des Sterberisikos. Dieser Vorteil für die Intervention Apalutamid und ADT erreicht aber noch keine statistische Signifikanz (HR=0,70 [0,47; 1,04], p=0,07). Weiterhin ist zu bedenken, dass nach der ersten Interimsanalyse die Verblindung durch das IDMC aufgehoben wurde und ab diesem Zeitpunkt Patienten im Kontrollarm ebenfalls Apalutamid erhalten können. Das bedeutet, dass die Ergebnisse der geplanten finalen *OS* Analyse aufgrund dieses „Cross-over“ zuungunsten des Interventionsarms Apalutamid und ADT verzerrt sein werden. Damit ist nicht zu erwarten, dass Daten aus einem späteren Datenschnitt hinsichtlich des *OS* eine abschließende Bewertung möglich machen. Vor diesem Hintergrund ist die Surrogatvalidierung von zentraler Bedeutung.

---

<sup>14</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Validierte Surrogatendpunkte machen es möglich, zu einem früheren Zeitpunkt fundierte Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten wie *OS* machen zu können, und damit Patienten frühzeitig eine wirksame Therapieoption mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis zur Verfügung zu stellen. Um als validiert zu gelten, muss ein Surrogatendpunkt eine hohe Korrelation mit einem patientenrelevanten Endpunkt aufweisen. Noch wichtiger ist aber, dass aus dem signifikanten Effekt einer Behandlung auf den Surrogatendpunkt mit hoher Sicherheit auch auf einen signifikanten Effekt der Behandlung auf den patientenrelevanten Endpunkt geschlossen werden kann. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, kann anhand des Surrogatendpunktes eine Aussage zum patientenrelevanten Endpunkt getroffen werden.

Der primäre Endpunkt in der Studie SPARTAN ist *MFS*, ein kombinierter Endpunkt, bei dem sowohl Fernmetastasen als auch Tod jeglicher Ursache als Ereignis gewertet werden (die genaue Operationalisierung in der Studie SPARTAN ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 zu finden). Im Folgenden werden die Methode und die dazugehörigen Berechnungen dargestellt, die zeigen, dass *MFS* ein validierter Surrogatendpunkt für *OS* im nicht-metastasierten Prostatakarzinom ist. Damit können zur Ableitung eines Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse des Endpunktes *MFS* herangezogen werden.

#### **4.5.4.1 Methodik der Surrogatvalidierung**

##### **4.5.4.1.1 Fragestellung**

Das Ziel der folgenden Analysen ist es, den Endpunkt *MFS* als Surrogat für das *OS* im nicht-metastasierten Prostatakarzinom zu validieren. Hierbei wird den Empfehlungen des *Rapid Reports A10-05* des IQWiG (4) und einer Publikation von Schürmann et al. (17) gefolgt und eine Validierung durch Verwendung aggregierter Daten auf Grundlage von Publikationen vorgenommen, anhand derer eine Korrelation der Behandlungseffekte berechnet wird. Als wichtigster Schritt wird dann ein sogenannter *Surrogate-Threshold-Effect* (STE) abgeleitet, um die Validität von *MFS* als Surrogat für *OS* zu belegen. Mithilfe des STE wird dann gezeigt, dass mit den Ergebnissen für *MFS* in der SPARTAN Studie mit hoher Sicherheit auf ein signifikantes Ergebnis für den Endpunkt *OS* geschlossen werden kann.

**4.5.4.1.2 Kriterien für den Einschluss von Studien**

Die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien sind in Tabelle 4-110 dargestellt. Details zu den verwendeten Kriterien werden im Anschluss an die Tabelle erörtert.

Tabelle 4-110: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Validierung von MFS als Surrogat für OS

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom	Studienpopulation abweichend
Intervention	Jegliche Intervention, die eine Androgendeprivationstherapie (ADT) einschließt (inkl. Orchiektomie)	Intervention abweichend
Komparator	Nicht eingeschränkt	Nicht eingeschränkt
Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> <li>OS und MFS berichtet und entsprechend definiert (Details siehe Abschnitt Endpunkte) und</li> <li>Angaben zum <i>Hazard Ratio</i> (inkl. 95 %-KI) müssen einer Vollpublikation entnehmbar sein (Details siehe Abschnitt Endpunkte)</li> </ul>	Endpunkte abweichend
Studientyp	RCT oder Meta-Analysen <sup>a</sup> basierend auf RCT	Abweichender Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
Publikationstyp	Vollpublikation verfügbar, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügt <sup>b</sup>	Narrativer Review, <i>Letter</i> , <i>Editorial</i> , <i>Errata</i> , <i>Note</i> , Konferenz-Abstract oder -Paper, <i>Short Survey</i> , <i>Case Report</i> oder unsystematische Übersichtsarbeit
Sprache	Deutsch, Englisch	Sprache abweichend
<p>a: Meta-Analysen werden zur Überprüfung des identifizierten Studienpools sowie als Quelle für zusätzliche Informationen verwendet.</p> <p>b: Meta-Analysen, die auf Primärpublikationen verweisen, die dem CONSORT-Statement genügen, können als ergänzende Quelle herangezogen werden.</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; KI: Konfidenzintervall; MFS: Metastasenfreies Überleben (<i>Metastasis-Free Survival</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); RCT: randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>).</p>		

**Patientenpopulation**

Es wurden Studien eingeschlossen, deren Teilnehmer an einem nicht-metastasierten Prostatakarzinom (ohne Diagnose von Fernmetastasen (M0)) erkrankt waren. Lokalisiertes bzw. lokal fortgeschrittenes Stadium waren in der Suchstrategie berücksichtigt. Hinsichtlich des Stadiums des Primärtumors (Tx) und des Lymphknotenbefalls (Nx) wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Mit der Publikation von Xie et al. liegt schon eine Untersuchung vor, die *MFS* als Surrogat für *OS* im lokalisierten Prostatakarzinom nachweist (3). Studien, die Patienten im kastrationsresistenten Stadium mit oder ohne Hochrisiko-Konstellation einschließen, sind in der Untersuchung von Xie et al. nicht enthalten. Entsprechend wird in der vorliegenden Validierung die Suche erweitert und alle randomisierten Studien an Patienten mit einem nicht-metastasierten Prostatakarzinom eingeschlossen. Damit umfasst diese Analyse sowohl Studien, die in der Untersuchung von Xie et al. ebenfalls enthalten sind, als auch Studien an Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Um zu überprüfen, ob sich durch die Hinzunahme von Studien mit kastrationsresistenten Patientenpopulationen relevante Änderungen der Ergebnisse ergeben, werden Heterogenitätsuntersuchungen durchgeführt.

**Intervention**

Studien wurden eingeschlossen, wenn in mindestens einem Behandlungsarm (Interventionsarm oder Kontrollarm) eine ADT durchgeführt wurde. Als ADT wurde eine medikamentöse oder chirurgische Maßnahme definiert, die ein Absenken der Androgenproduktion erzielt. Zusätzliche Interventionen zur ADT (z. B. Radiotherapie oder von ADT abweichende systemische Therapien) waren möglich.

Die Berücksichtigung der ADT bei den Suchkriterien für die Intervention erfolgte, um bzgl. der Interventionen ähnliche Studien wie die Studie SPARTAN zu identifizieren, in der Apalutamid und ADT vs. Placebo und ADT verglichen wird. Durch das verwendete Suchkriterium werden Studien mit unterschiedlicher Dauer der ADT eingeschlossen und die ADT Therapie muss in den Studien nicht in beiden Armen verabreicht werden. Im Ergebnisteil werden Heterogenitätsuntersuchungen dargestellt, mit denen überprüft wird, ob durch die Hinzunahme von Studien mit unterschiedlichen Modalitäten bei der ADT-Therapie relevante Änderungen der Ergebnisse zu erwarten sind.

**Komparator**

Es wurde keine Einschränkung hinsichtlich des in der Studie verwendeten Komparators vorgenommen.

**Endpunkte**

Studien wurden eingeschlossen, wenn die Endpunkte „*Metastasenfreies Überleben (MFS)*“ und „*Gesamtüberleben (OS)*“ nachvollziehbar definiert bzw. operationalisiert aus einer Vollpublikation entnommen werden konnten. Angaben zum Hazard Ratio inkl. 95 %-Konfidenzintervall beider Endpunkte mussten entweder in der Primärpublikation berichtet oder in weiteren Publikationen veröffentlicht worden sein.

***Operationalisierung Metastasenfreies Überleben (MFS)***

Zeit zwischen Randomisierung bis zum Auftreten jeglicher Fernmetastasen oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Studien wurden bei abweichender Operationalisierung des Endpunkts eingeschlossen, sofern in weiteren Publikationen Daten zum *MFS* für eine Operationalisierung entsprechend der hier verwendeten entnommen werden konnten.

***Operationalisierung Gesamtüberleben (OS)***

Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Studien wurden bei abweichender Operationalisierung des Endpunkts eingeschlossen, sofern in weiteren Publikationen Daten zum *OS* für eine Operationalisierung entsprechend der hier verwendeten entnommen werden konnten.

**Studientyp**

Es wurden randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen, um eine größtmögliche Ergebnissicherheit zu gewährleisten. Zudem wurden Meta-Analysen berücksichtigt, sofern die eingeschlossenen Studien den in Tabelle 4-110 gezeigten Einschlusskriterien entsprachen. Meta-Analysen werden zur Überprüfung des identifizierten Studienpools sowie als Quelle für zusätzliche Informationen verwendet. Die Surrogatvalidierung von Xie et al. wurde außerdem als Datenquelle für die Endpunkte *MFS* und *OS* herangezogen, wenn entweder die in den zugehörigen Primärpublikationen angegebenen Definitionen anders als hier gefordert waren oder die Effektmaße dort nicht publiziert waren (Tabelle 4-115) (3).

**Studiendauer**

Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

**Publikationstyp**

Es wurden ausschließlich Vollpublikationen eingeschlossen, anhand derer eine Beurteilung der Patientencharakteristika, des Studiendesigns und der Interventionen sowie des Verzerrungspotenzials möglich ist.

**Sprache**

Publikationen mussten in englischer oder deutscher Sprache vorliegen.



#### 4.5.4.1.3 Informationsbeschaffung

##### **Bibliografische Literaturrecherche**

Die systematische Literaturrecherche zur Validierung von Surrogatendpunkten wurde auf der Suchoberfläche Ovid<sup>®</sup> gemäß den Vorgaben in den bibliographischen Literaturdatenbanken *MEDLINE*, *EMBASE* und in *Cochrane-CENTRAL* zum Suchzeitpunkt 10.01.2019 durchgeführt. In die Suche wurde englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschlossen. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit jeglicher Androgendeprivationstherapie bei nicht-metastasiertem Prostatakrebs. Die verwendeten Suchbegriffe wurden dabei entsprechend weitläufig formuliert. Die an die jeweilige Datenbank angepasste Suchstrategie setzte sich aus einer Kombination von Suchwortblöcken zur Indikation, der Intervention und des Studientyps zusammen. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken *MEDLINE* und *EMBASE* der validierte und in der Verfahrensordnung empfohlene Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach *Wong* verwendet (14, 71). In *MEDLINE* wurde zusätzlich der *Cochrane*-Filter für RCT zu diesem Zweck eingesetzt (72). Weitere Einschränkungen z. B. bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung, wurden anhand der Suchstrategie nicht vorgenommen. Die vollständigen Suchstrategien sind samt Trefferzahlen in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche zur Validierung von Surrogatendpunkten sind in Abschnitt 4.5.4.2.1 zusammengefasst.

##### **Studienregistersuche**

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für die Validierung von Surrogatendpunkten berücksichtigt wurden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Registern *clinicaltrials.gov*, *EU-CTR*, *ICTRP* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* zum Suchzeitpunkt 17.12.2018 durchgeführt.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Aufgrund der begrenzten Zeichenzahl konnte in den Studienregistern *EU-CTR* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nur nach der Indikation gesucht werden und keine Verknüpfung zu Intervention ermöglicht werden.

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.5.4.2.2 beschrieben.

## Selektion relevanter Studien

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Treffer wurden zunächst anhand von Titel/Abstract bzw. Registereintrag auf Grundlage der in Abschnitt 4.5.4.1.2 spezifizierten Ein-/Ausschlusskriterien evaluiert. Publikationen oder Registereinträge, die eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Potentiell relevante Publikationen wurden im Volltext auf die gleiche Weise anhand der prädefinierten Kriterien erneut bewertet. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, wobei eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung eines weiteren Reviewers, diskutiert wurden.

### 4.5.4.1.4 Statistische Methodik

Im Rahmen des „*Rapid Report* A10-05 Surrogatendpunkte in der Onkologie“ (4) werden verschiedene Methoden beschrieben, um die Validität von potentiellen Surrogaten zu demonstrieren. Diese grenzen sich nicht nur in Bezug auf methodische Verfahrenskonzepte, sondern teilweise auch auf zugrundeliegende Dateneigenschaften voneinander ab. Insgesamt kommt das IQWiG zu der Einschätzung, dass zur Validierung eines Surrogates vorzugsweise eine Meta-Analyse mehrerer randomisierter Studien herangezogen werden soll. Hierfür können mittels korrelationsbasierter Methoden Korrelationsmaße auf Individual- und Studienebene berechnet werden, anhand derer – in Abhängigkeit der Stärke der Korrelation – die Surrogateigenschaft abgeleitet werden kann.

Außerdem eignet sich zum Nachweis der Surrogateigenschaft das STE-Konzept, das von Burzykowski & Buyse (73) vorgestellt wurde. Der STE entspricht dabei dem minimalen Effekt der Behandlung auf das Surrogat, der beobachtet werden muss, um mit ausreichender Sicherheit einen signifikanten Effekt auf den patientenrelevanten Endpunkt vorherzusagen.

Sowohl der meta-analytische Ansatz als auch das STE-Konzept basieren auf Berechnungen mit patientenindividuellen Daten (IPD). In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von Xie et al. wurden IPD zusammen mit dem meta-analytischen Ansatz verwendet, um *MFS* als starkes Surrogat für den Endpunkt *OS* nachzuweisen (3). Da für die Berechnungen in der vorliegenden Nutzenbewertung keine IPD vorlagen, wird auf eine Methodik zurückgegriffen, die die Berechnung eines STE aus aggregierten Daten erlaubt. Speziell wird der STE mittels Meta-Regression mit zufälligen Effekten ermittelt. In einer von Autoren des IQWiG veröffentlichten Simulationsstudie wurde gezeigt, dass dieses Vorgehen in einer konservativen Schätzung des STE resultiert (17).

Für die Analyse wurde das Statistikprogramm R (Version 3.5.1) und das Paket *metafor* (Version 2.0.0) verwendet. Der verwendete Programmcode mit zugehöriger Ausgabe des Statistikprogramms sind in Modul 5 hinterlegt (74). Die Funktion *rma.uni* aus dem *metafor* Paket (75) ermöglicht die beschriebene, konservative Schätzung des STE mittels Meta-Regression mit zufälligen Effekten. Hierbei werden die einzelnen Studien anhand der Standardfehler (SE) des patientenrelevanten Endpunktes (*OS*) so gewichtet, dass Studien mit kleineren SE, und damit präziseren Schätzern, ein höheres Gewicht erhalten.

Die SE werden aus dem 95%-Konfidenzintervall des  $HR_{OS}$  berechnet. Im Metaregressionsmodell wird  $\log(HR_{OS})$  als abhängige Variable und  $\log(HR_{MFS})$  als erklärende Variable verwendet (76). Für die Schätzung der Heterogenität wird die Methode nach DerSimonian-Laird verwendet. Die Ableitung des STE aus der Metaregression erfolgt anhand des 95%-Prädiktionsband der Regressionsgeraden, wobei das Prädiktionsintervall mit der *predict.rma* Funktion aus dem *metafor* Paket berechnet wird. Dabei wird der Wert für  $\log(HR_{MFS})$  ermittelt, bei dem die obere Grenze des 95% Prädiktionsbandes von negativ nach positiv wechselt. Der erhaltene Wert kann durch die Exponentialfunktion wieder auf die Hazard-Ratio-Skala rücktransformiert werden und ergibt den STE. Liegt die obere Grenze des 95%-KI des  $HR_{MFS}$  in der SPARTAN Studie unterhalb des so erhaltenen STE, kann mit großer Sicherheit davon ausgegangen werden, dass sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der SPARTAN Studie ebenfalls ein signifikanter Unterschied ergeben wird. Um zu berücksichtigen, dass bei der Metaregression zwei Datenpunkte aus einer Studie stammen, wird die Funktion *robust.rma.uni* aus dem *metafor* Paket verwendet.

Obwohl ein Abgleich der MFS Ergebnisse aus der SPARTAN Studie mit dem berechneten STE erfolgt, wird die Studie SPARTAN selbst bei der Berechnung des STE mit einbezogen. Damit wird der Argumentation des IQWiG in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Palbociclib gefolgt: Da die vorliegende Surrogatvalidierung nicht wirkstoff-spezifisch erfolgt, sondern im nicht-metastasierten Prostatakarzinom, stellen die Daten der SPARTAN Studie bekannte Effekte dar, die mit in die Analyse eingeschlossen werden müssen (16).

Bei der Untersuchung von Quellen potentieller Heterogenität wird folgendermaßen vorgegangen (76): Es werden Metaregressionsmodelle mit zufälligen Effekten berechnet, die zusätzlich zu  $\log(HR_{MFS})$  weitere Variablen berücksichtigen. Die Bewertung erfolgt anhand der sich ergebenden Schätzer inklusive SE und p-Wert, die für jedes Modell tabellarisch dargestellt werden. Tabelle 4-111 gibt einen Überblick über die durchgeführten Analysen.

Tabelle 4-111: Übersicht der durchgeführten Analysen

Analyse	Studien
Gesamt	Studienpool gesamt
Untersuchungen der verbleibenden Heterogenität <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinische Phase des Prostatakarzinoms (Studie mit kastrations-resistenten Patienten ja vs. nein)</li> <li>• Langzeit-ADT<sup>b</sup> (keine Langzeit-ADT vs. Langzeit-ADT in einem Behandlungsarm vs. Langzeit-ADT in beiden Behandlungsarmen <sup>c</sup>)</li> <li>• Strahlentherapie (Strahlentherapie in beiden Behandlungsarmen vs. Strahlentherapie in einem Behandlungsarm vs. Strahlentherapie in keinem Behandlungsarm<sup>c</sup>)</li> <li>• Chemotherapie (Chemotherapie in mindestens einem Behandlungsarm<sup>c</sup> ja vs. nein)</li> <li>• Publikationsjahr (als kontinuierliche Variable)</li> </ul>
<p>a: Für die Untersuchung der Heterogenität wurden Metaregressionsmodelle mit zufälligen Effekten berechnet, die als erklärende Variable <math>\log(HR_{MFS})</math> und zusätzlich die angegebenen Variablen einzeln und ggf. in Kombination berücksichtigen.</p> <p>b: Langzeit-ADT Definition: Dauer der ADT <math>\geq 2</math> Jahre.</p> <p>c: Es werden die beiden Behandlungsarme betrachtet, die für die Berechnung der HRs verwendet wurden.</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie (Androgen Deprivation Therapy); HR: Hazard Ratio; MFS: Metastasenfreies Überleben (<i>Metastasis-Free Survival</i>).</p>	

#### 4.5.4.2 Ergebnisse der Surrogatvalidierung

##### 4.5.4.2.1 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

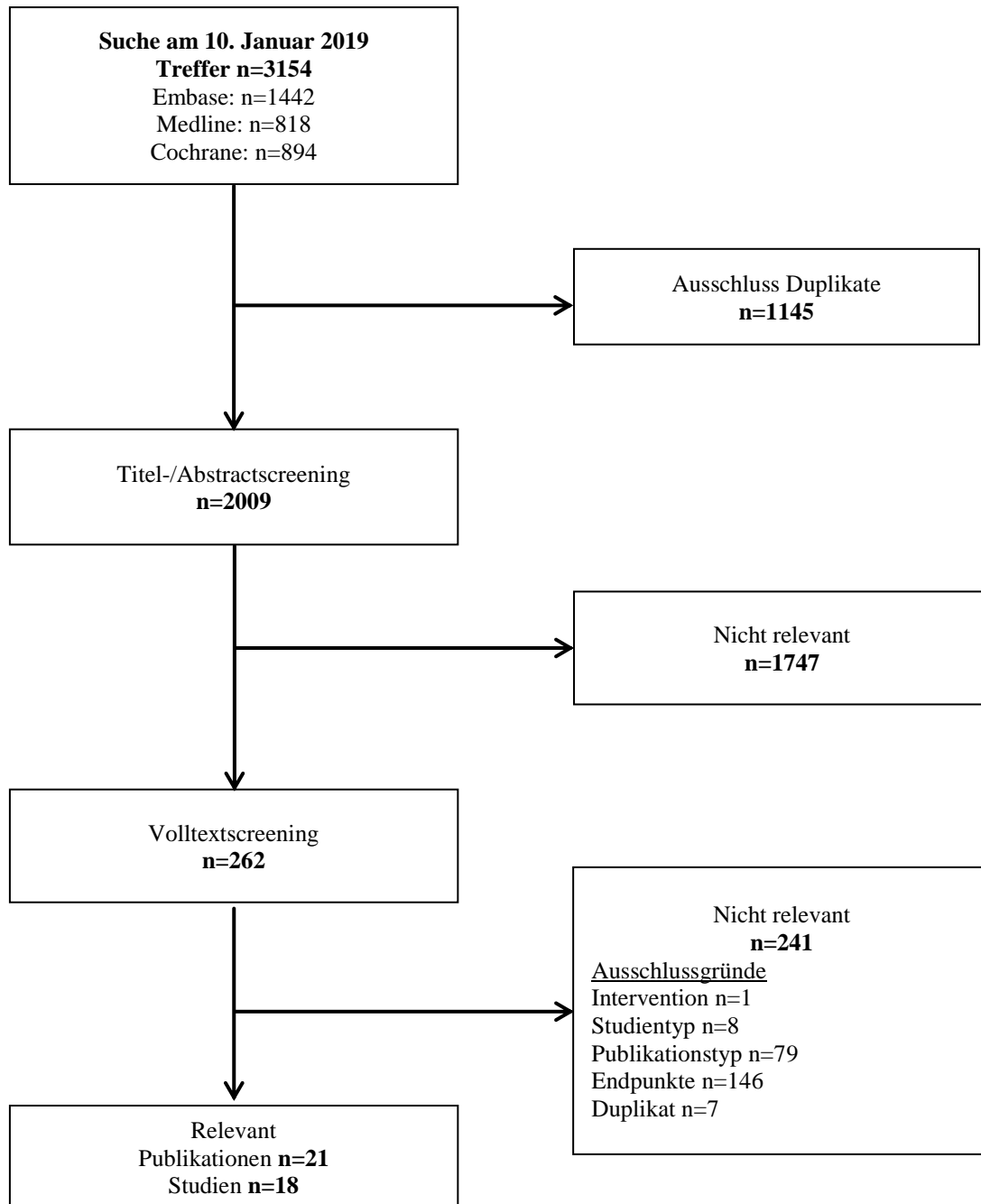


Abbildung 4-54: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zur Validierung von Surrogatendpunkten

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten wurde wie in Abschnitt 4.5.4 beschrieben in den Datenbanken *MEDLINE*, *Embase* und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* mithilfe der Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 10.01.2019). Die Suche ergab zum Suchzeitpunkt eine Trefferzahl von insgesamt 3154 Publikationen. Nach Ausschluss der Duplikate (n=1145) wurden die verbleibenden 2009 Publikationen gemäß den in Abschnitt 4.5.4.1.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 1747 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen. Für die verbleibenden 262 Publikationen wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Abschnitt 4.5.4.1.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 20 Publikationen den vorgegebenen Anforderungen. Zusätzlich wurde eine Meta-Analyse eingeschlossen, die sich auf die eingeschlossenen Primärpublikationen bezieht (3). Die anderen im Volltext gesichteten 241 Publikationen wurden ausgeschlossen. Die Dokumentation der ausgeschlossenen Publikationen erfolgt im Anhang 4-C. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten ergab somit 21 relevante Publikationen, die sich auf 18 Studien sowie eine Meta-Analyse beziehen (Abbildung 4-54) (3).

#### 4.5.4.2.2 Studien aus der Suche in Studienregistern

Um sicherzustellen, dass alle verfügbaren Studiendaten für die Validierung von Surrogatendpunkten berücksichtigt wurden, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in den Registern *clinicaltrials.gov*, *EU-CTR*, *ICTRP* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* zum Suchzeitpunkt 17.12.2018 durchgeführt.

Zusätzliche Suchen in weiteren themenspezifischen Studienregistern wurden nicht durchgeführt. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Es wurden keine sprachlichen oder zeitlichen Einschränkungen für die Suche vorgenommen. Aufgrund der begrenzten Zeichenzahl, konnte in den Studienregistern *EU-CTR* und *Klinische Prüfungen PharmNet.Bund* nur nach der Indikation gesucht werden und keine Verknüpfung zu Intervention ermöglicht werden.

Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Verfahrensordnung und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Tabelle 4-112: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCTs zur Validierung von MFS als Surrogat für OS

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ISRCTN72677390	ICTRP (77)	nein	abgeschlossen
NCT00067015	clinicaltrials.gov, ICTRP (78, 79)	nein	abgeschlossen
FORMULA-509 Trial (NCT03141671)	clinicaltrials.gov, ICTRP (80, 81)	nein	laufend

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

<b>Studie</b>	<b>Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate<sup>a</sup>)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)</b>
ARAMIS NCT02200614	clinicaltrials.gov (82)	nein	abgeschlossen
ENZARAD (NCT02446444)	clinicaltrials.gov, ICTRP (83, 84)	nein	laufend
NCT00764166	clinicaltrials.gov (85)	nein	unbekannt
C.HO.SE. Trial (2012- 004412-55)	EU CTR (86)	nein	abgebrochen
STAMPEDE (NCT00268476)	clinicaltrials.gov (87)	ja	laufend
SPARTAN (NCT01946204)	clinicaltrials.gov (61)	ja	abgeschlossen
ATLAS (NCT02531516)	clinicaltrials.gov (88)	nein	laufend
DART01/05 GICOR (NCT02175212)	clinicaltrials.gov, ICTRP (89, 90)	ja	laufend
ARN-509 (NCT03488810)	clinicaltrials.gov, ICTRP (91, 92)	nein	laufend
EORTC-22043-30041 (NCT00949962)	clinicaltrials.gov (93)	nein	unterbrochen
EORTC-22863 (NCT00849082)	clinicaltrials.gov (94)	ja	abgeschlossen
EORTC-22961 (NCT00003026)	clinicaltrials.gov (95)	ja	abgeschlossen
PEACE2 (NCT01952223)	clinicaltrials.gov (96)	nein	laufend
NCT00175396	clinicaltrials.gov, ICTRP (97, 98)	nein	unbekannt
EMBARK (NCT02319837)	clinicaltrials.gov, PharmNetBund (99, 100)	nein	laufend
PROSPER (NCT02003924)	clinicaltrials.gov (101)	ja	laufend
NCT03070886	clinicaltrials.gov, ICTRP (102, 103)	nein	laufend
NCT03371719	clinicaltrials.gov, ICTRP (104, 105)	nein	laufend
RTOG-0924 (NCT01368588)	clinicaltrials.gov, ICTRP (106, 107)	nein	laufend
AdPro (2005-002355-40)	EU CTR (108)	nein	laufend
AdRad (2006-001657-94)	EU CTR (109)	nein	laufend
PSA-ERECT (EUCTR2008-003138- 33-FI)	ICTRP (110)	nein	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
SPCG-15 (NCT02102477)	ICTRP (111)	nein	laufend
AFU-GETUG20 (2010-022037-29)	EU CTR (112)	nein	laufend
GETUG-AFU22 (NCT01994239)	clinicaltrials.gov (113)	nein	laufend
SPCG14 (NCT03119857)	clinicaltrials.gov, ICTRP (114, 115)	nein	laufend
RTOG-9408 (NCT00002597)	clinicaltrials.gov, ICTRP (116, 117)	ja	abgeschlossen
RTOG 9202 (NCT00767286)	clinicaltrials.gov, ICTRP (118, 119)	ja	unklar
NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 (NCT00002633)	clinicaltrials.gov, ICTRP (120, 121)	ja	abgeschlossen
EORTC 22991 (NCT00021450)	clinicaltrials.gov (122)	ja	abgeschlossen
RTOG 94-13 (NCT00769548)	clinicaltrials.gov, ICTRP (123, 124)	ja	abgeschlossen
RTOG 9902 (NCT00004054)	clinicaltrials.gov, ICTRP (125, 126)	ja	abgeschlossen
CR108535 (NCT03767244)	clinicaltrials.gov, ICTRP (127, 128)	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  RCT: randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>).</p>			

#### 4.5.4.2.3 Resultierender Studienpool: RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten

Die folgende Tabelle (Tabelle 4-113) gibt einen Überblick über die Quellen, auf deren Basis die Studien im Studienpool identifiziert wurden und auf Grundlage welcher Veröffentlichungen die hier vorliegenden Daten extrahiert wurden.

Tabelle 4-113: Studienpool – RCTs zur Validierung von MFS als Surrogat für OS

Studie	verfügbare Quellen <sup>a</sup>	
	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
EORTC 22863 Bolla et al., 2010	ja (94)	ja (129)
SPARTAN b Smith et al., 2018	ja (61)	ja (60)
PROSPER Hussain et al., 2018	ja (101)	ja (130)
STAMPEDE Sydes et al., 2018	ja (87)	ja (131)
MRC RT01 Dearnaley et al., 2014	nein	ja (132)
DART01/05 GICOR Zapatero et al., 2015	ja (89, 90)	ja (133)
RTOG 9902 Rosenthal et al., 2015	ja (125, 126)	ja (134)
EORTC 22961 Bolla et al., 2009	ja (95)	ja (135)
RTOG 9202 Horwitz et al. 2008; Lawton et al. 2017	ja (118, 119)	ja (136, 137)
RTOG9408 Jones et al. 2011	ja (116, 117)	ja (138)
TROG9601 Denham et al. 2011 Denham et al., 2005	nein, nicht über die in Abschnitt 4.5.4.1.3 spezifizierte Studienregistersuche <a href="https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=81972">https://www.anzctr.org.au/Trial/Registration/TrialReview.aspx?id=81972</a>	ja (139, 140)
Mottet et al., 2012	nein	ja (141)
RTOG 94-13 Lawton et al., 2007	ja (123, 124)	ja (142)
NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 Warde et al., 2011	ja (120, 121)	ja (143)
EORTC 22991 Bolla et al., 2016	ja (122)	ja (144)
ICORG 97-01 Armstrong et al., 2011	nein	ja (145)
Chin et al., 2012	nein	ja (146)
Xie et al., 2017d	nein	ja (3)



Studie	verfügbare Quellen <sup>a</sup>	
	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Denham et al., 2018	nein <sup>e</sup>	ja (147)

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.

b: Studie, für die Janssen-Cilag Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Es handelt sich um eine Validierungsstudie für MFS als Surrogat für OS. Den Autoren standen für einen Teil der in dieser Tabelle aufgeführten Studien IPD zur Verfügung, aus denen HR für OS und MFS berechnet wurden und auf die z.T. in der vorliegenden Surrogatvalidierung zurückgegriffen wird.

e: Der Studienregistereintrag wurde über Endpunkte ausgeschlossen, da der Endpunkt MFS nur im Rahmen einer post-hoc Analyse berechnet wurde und lediglich in einer Vollpublikation berichtet wurde (147).

HR: *Hazard Ratio*; MFS: *Metastasenfreies Überleben (Metastasis-Free Survival)*; IPD: *patientenindividuellen Daten (individual participant data)*; OS: *Gesamtüberleben (Overall Survival)*; RCT: *randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)*.

#### 4.5.4.2.4 Charakteristika der eingeschlossenen Studien – RCT zur Validierung von Surrogatendpunkten

Tabelle 4-114 gibt einen Überblick über zentrale Charakteristika der eingeschlossenen Studien wie Studiendesign, Population, Intervention, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Durchführung und der Operationalisierung der relevanten Endpunkte wie in den zugehörigen Primärpublikationen beschrieben.

Der Studienpool basiert auf 18 Studien mit insgesamt 15.497 Patienten. Alle eingeschlossenen Studien sind RCT, von denen 16 offen und 2 doppelblind durchgeführt wurden. Die Randomisierung erfolgte in aller Regel 1:1. Drei der 18 Studien wurde 2:1 randomisiert. Zwei Studien mit insgesamt 2.608 Patienten wurden im HRM0CRPC durchgeführt, während 16 Studien Patienten in früheren Stadien eingeschlossen hatten (insgesamt 12.889 Patienten). In allen Studien wurde mindestens in einem Behandlungsarm eine medikamentöse oder chirurgische ADT durchgeführt. In 14 Studien mit insgesamt 11.417 Patienten wurde in beiden Studienarmen eine ADT durchgeführt. Der Mittelwert der medianen Beobachtungszeit liegt bei 9,0 Jahren (107,97 Monate). Die mittlere Beobachtungszeit der beiden Studien im HRM0CRPC liegt mit 20,3 Monaten (60) bzw. 18,4 Monaten (130) am unteren Ende, d. h. die Beobachtungszeit der meisten Studien ist länger als neun Jahre. Das Alter der Patienten bei Studienbeginn (nicht in Tabelle 4-114 aufgeführt) liegt im Mittel aller 18 Studien bei 69,5 Jahren. Die Patienten der beiden HRM0CRPC Studien waren im Mittel jeweils 74 Jahre alt.

Für die eingeschlossenen Studien wurde sichergestellt, dass ausschließlich Daten mit konsistenter Operationalisierung der Endpunkte *MFS* und *OS* in die Analysen eingehen. In Fällen, in denen es bei der Beschreibung der Operationalisierung von *OS* und *MFS* in den Primärpublikationen Abweichungen gab, wurden Daten aus der Surrogatvalidierung von Xie et al. entnommen (3). So ist beispielsweise bei Dearnaley et al. (132) *MFS* als Zeit bis zur Entwicklung von Metastasen oder bis zum Tod durch Prostatakarzinom operationalisiert. Durch die Möglichkeit des Zugriffs auf Individualdaten konnten Xie et al. das *MFS* entsprechend der hier geforderten Operationalisierung von *MFS* berechnen, sodass die Daten zu  $HR_{MFS}$  und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle aus Xie et al entnommen wurden (3). Auf die Daten von Xie et al. wurde auch immer dann zurückgegriffen, wenn aus den Primärpublikationen *OS* und *MFS* nicht extrahiert werden konnten, wie beispielsweise bei Lawton et al. (142). In Tabelle 4-115 ist jeweils kenntlich gemacht, ob Daten der Primärpublikation oder aus Xie et al. für die Analysen der vorliegenden Surrogatvalidierung verwendet wurden.

Tabelle 4-114: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs zur Validierung von MFS als Surrogat für OS

Studie (ggf. Studien- kurzname)	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)
1 EORTC 22863 Bolla et al., 2010 (129)	RCT, offen, parallel	Männer im Alter von < 80 Jahren mit WHO-Performance- Status 0-2 und einem Prostata-Adeno- karzinom (T1-2 mit WHO-Histologie- Grad 3 oder T3-4 mit beliebigem histologi- schem Grad nach TNM-Klassifikation)	Radiotherapie + ADT (n=207) vs. Radiotherapie (n=208)	<u>Behandlung:</u> 3 Jahre (ADT- Therapie) <u>Beobachtung:</u> ca. 10 Jahre (Median: 9,1 Jahre)	<u>Ort:</u> 26 Studienzentren (21 in Europa, 3 in Israel, 1 in Russland, 1 in Kanada) <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 05/1987-10/1995	<u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Metastatenfreies Überleben:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten klinischen Nachweis einer Fernmetastasen- Progression oder des Todes jeglicher Ursache <sup>b</sup>
2 SPARTAN Smith et al., 2018 (60)	Siehe Tabelle 4-11 bis Tabelle 4-13					

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

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
3 PROSPER Hussain et al., 2018 (130)	RCT, doppelblind, parallel	Männer mit kastrationsresisten- tem, nicht-metasta- siertem Prostata- karzinom und schnell ansteigendem PSA- Wert (PSA- Verdopplungszeit ≥ 10 Monaten)	Enzalutamid (n=933) vs. Placebo (n=468) Vorherige ADT wurde in beiden Studienarmen fortgeführt.	<u>Behandlung:</u> max. 42,8 Monate <u>Mediane</u> <u>Beobachtung zum</u> <u>Analysezeitpunkt:</u> 18,4 Monate (Enzalutamid-Arm) 11,1 Monate (Placebo-Arm)	<u>Ort:</u> > 300 Studien- zentren in 32 Ländern <u>Zeitraum der</u> <u>Studienaufnahme:</u> 11/2013-06/2017	<u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Metastatenfreies</u> <u>Überleben:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur radiographischen Progression, bestimmt anhand eines zentralen Reviews zu jeglichem Zeitpunkt, oder bis zum Tod jeglicher Ursache bis 112 Tagen nach Behandlungsunterbrec- hung (ohne Evidenz für radiographische Progression), je nachdem, was zuerst eintritt <sup>c</sup>

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

Studie (ggf. Studien- kurzname)	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)
4 STAMPEDE Sydes et al., 2018 (131)	MAMS-RCT, offen, parallel	Patienten mit hormon-naivem, lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Risiko für Metastasen sowie Patienten mit hormon-naivem, bereits metastasiertem Prostatakarzinom	DocP + Standardtherapie (Langzeit-ADT oder Orchiektomie) (n=189) vs. AAP + Standardtherapie (Langzeit-ADT oder Orchiektomie) (n=377)	<u>Behandlung:</u> ereignisgesteuert <u>Beobachtung:</u> 4 Jahre (Median)	<u>Ort:</u> > 100 Studien- zentren (Vereinigtes Königreich, Schweiz) <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 11/2011-03/2013	<u>Gesamtüberleben:</u> Definiert als Zeit bis zum Tod <u>Metastasen- Progressionsfreies Überleben:</u> Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, zur Entwicklung neuer Metastasen oder zur Progression von Fernmetastasen <sup>a</sup>
5 MRC RT01 Dearnaley et al., 2014 (132)	RCT, offen, parallel	Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1b-T3a, N0, M0) und einem PSA-Wert < 50 ng/mL	LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + erhöhte Radiotherapiedosis (n=422) vs. LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + Standard- Radiotherapiedosis (n=421)	<u>Behandlung:</u> ADT: 3-6 Monate vor bis Ende der Radiotherapie Radiotherapie: 6,5 Wochen <u>Beobachtung:</u> 10 Jahre (Median)	<u>Ort:</u> Vereinigtes Königreich, Südafrika <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 01/1998-12/2001	<u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur Zensierung mit Datum des letzten Kontakts <u>Metastatenfreies Überleben:</u> Definiert als Zeit bis zur Entwicklung von Metastasen oder bis zum Tod durch Prostatakarzinom. <sup>d</sup>

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

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
6 DART01/05 Zapatero et al., 2015 (133)	RCT, offen, parallel	Männer im Alter von ≥ 18 Jahre mit Prostata-Adeno- karzinom (T1c–3b, N0, M0 mit mittleren oder hohem Risiko gemäß NCCN- Kriterien, Serum- PSA-Wert < 100 ng/mL, <i>Karnofsky- Performance-Score</i> ≥ 70, Lebens- erwartung < 5 Jahre)	Langzeit-ADT + Radiotherapie (n=177) vs. Kurzzeit-ADT + Radiotherapie (n=178)	<u>Behandlung:</u> Kurzzeit-ADT: 4 Monate Langzeit-ADT: 28 Monate <u>Beobachtung:</u> 64 Monate (Langzeit-ADT + Radiotherapie) 63 Monate (Kurzzeit-ADT + Radiotherapie)	<u>Ort:</u> 10 Studienzentren in Spanien <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 11/2005-12/2010	<u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes. <u>Metastatenfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die eine <i>Salvage-</i> Therapie erhielten, wurden zensiert.

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

Studie (ggf. Studien- kurzname)	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)
7 RTOG 9902 Rosenthal et al., 2015 (134)	RCT, offen, parallel	Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom und hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen (entweder PSA-Wert 20 - 100 ng/mL, Gleason Score $\geq 7$ und jegliches T-Stadium oder PSA-Wert $\leq 100$ ng/mL, $\geq T2$ und Gleason Score 8-10)	Langzeit-ADT + Radiotherapie + Chemotherapie (n=200) vs. Langzeit-ADT + Radiotherapie (n=197)	<u>Behandlung:</u> 2 Jahre <u>Beobachtung:</u> ca. 10 Jahre (Median: 9,2 Jahre)	<u>Ort:</u> k. A. <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 01/2000-10/2004	<u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Metastatenfreies Überleben</u> k. A.
8 EORTC 22961 Bolla et al., 2009 (135)	RCT, offen, parallel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T1c-2a-b, N1-2, M0 oder T2c-4, N0-2, keine Metastasen gemäß UICC 1992, - Baseline-PSA-Wert $\geq 40$ -fach über der Obergrenze des Normbereichs, WHO-Performance-Status 0-2)	Kurzzeit-ADT + Radiotherapie (n = 483) vs. Langzeit-ADT + Radiotherapie (n = 487)	<u>Screening:</u> 6 Monate <u>Behandlung nach Randomisierung:</u> 0 Monate (Kurzzeit-ADT + Radiotherapie) 2,5 Jahre (Langzeit-ADT + Radiotherapie) <u>Beobachtung:</u> ca. 5 Jahre	<u>Ort:</u> Belgien, Israel, Malta, Niederlande, Russland, Türkei, Vereinigtes Königreich <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 04/1997-11/2001	<u>Gesamtüberleben:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Metastatenfreies Überleben:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis Auftreten von Metastasen oder zum Tod jeglicher Ursache

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

	<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
9a	RTOG 9202 Lawton et al., 2017 (136)	RCT, offen, parallel	Lokal fortgeschrittenes, nicht-metastasiertes Prostata- Adenokarzinom	Langzeit-ADT + Radiotherapie (n=758) vs. Kurzzeit-ADT + Radiotherapie (n=762)	<u>Behandlung:</u> 4 Monate vs. 28 Monate <u>Beobachtung:</u> Median 19,6 Jahre	<u>Ort:</u> k. A. <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 06/1992-04/1995	<u>Gesamtüberleben</u> k. A. <u>Metastatenfreies Überleben</u> k. A.
9b	Horwitz et al., 2008 (137)	Siehe 9a	Siehe 9a	Langzeit-ADT + Radiotherapie (n=758) vs. Kurzzeit-ADT + Radiotherapie (n=763)	<u>Behandlung:</u> Siehe 9a <u>Beobachtung:</u> Median: 11,3 Jahre	Siehe 9a	Siehe 9a
10	RTOG 9408 Jones et al., 2011 (138)	RCT, offen, parallel	Patienten mit frühem, lokal begrenztem Prostata- Adenokarzinom	Kurzzeit-ADT + Radiotherapie (n = 1013) vs. Radiotherapie (n = 1015)	<u>Behandlung:</u> 4 Monate vs. 2 Monate <u>Beobachtung:</u> Median 9,1 Jahre	<u>Ort:</u> USA, Kanada <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 1994-2001	<u>Gesamtüberleben:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Metastatenfreies Überleben</u> k. A.



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

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
11a TROG 9601 Denham et al., 2011 (140)	RCT, offen, parallel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostata- Adenokarzinom (T2b, T2c, T3 oder T4)	Neoadjuvante Kurzzeit- ADT (3 Monate) + Radiotherapie (n = 270) oder Neoadjuvante Kurzzeit- ADT (6 Monate) + Radiotherapie (n = 272) vs. Radiotherapie allein (n = 276)	<u>Behandlung:</u> 3 Monate oder 6 Monate vs. 6,5- 7 Wochen <u>Beobachtung:</u> Median 10,6 Jahre	<u>Ort:</u> Australien, Neuseeland <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 06/1996-02/2000	<u>Gesamtüberleben:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Metastasenfreies Überleben</u> k. A.
11b Denham et al., 2005 (139)	Siehe 11a	Siehe 11a	Siehe 11a	<u>Beobachtung:</u> Median 5,9 Jahre	Siehe 11a	Siehe 11a
12 ICORG 97-01 Armstrong et al., 2011 (145)	RCT, offen, parallel	Patienten mit lokalem Prostatakarzinom ( $\geq$ T3 und/oder PSA- Wert $\geq$ 20 ng/mL und/oder <i>Gleason-</i> <i>Score</i> $\geq$ 7)	4 Monate neoadjuvante ADT + Radiotherapie (n = 137) vs. 8 Monate neoadjuvante ADT + Radiotherapie (n = 139)	<u>Behandlung:</u> 4 bzw. 8 Monate Hormontherapie + Radiotherapie <u>Beobachtung:</u> Median: 102 Monate	<u>Ort:</u> Irland <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 02/1997-12/2001	<u>Gesamtüberleben:</u> Definiert als Zeit ab Aufnahme in die Studie oder ab Zeitpunkt der Einverständniserklärung bis zum Tod jeglicher Ursache oder dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes <sup>d</sup> <u>Metastasenfreies Überleben</u> k. A.

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

Studie (ggf. Studien- kurzname)	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)
13 NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 Warde et al., 2011 (143)	RCT, offen, parallel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T3 oder T4, N0 oder NX, M0) Amendment: Einschluss T2 und PSA-Wert < 40 ng / mL oder T2 und PSA-Wert < 20 ng / mL und Gleason Score 8	ADT (n = 602)vs. ADT + Radiotherapie (n = 603)	<u>Behandlung nach Randomisierung:</u> ADT: fortlaufend RT: innerhalb von 8 Wochen nach Randomisierung	<u>Ort:</u> Kanada <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 03/1995-01/2012	<u>Gesamtüberleben:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Metastasenfreies Überleben</u> k. A.
14 RTOG 94-13 Lawton et al., 2007 (142)	RCT, offen, parallel	Patienten mit einem histologisch verifizierten, klinisch lokalisierten Adenokarzinom der Prostata mit erhöhtem PSA-Wert ≤ 100 ng / ml, einem geschätzten Risiko einer Beteiligung der Lymphknoten > 15%, ohne vorangegangene Hormontherapie, Bestrahlung oder Chemotherapie.	TAS (neoadjuvante ADT) + Radiotherapie des gesamten Beckens (n = 320) vs. TAS (neoadjuvante ADT) + Radiotherapie der Prostata (n = 319) vs. TAS (adjuvante ADT) + Radiotherapie des gesamten Beckens (n = 319) vs. TAS (adjuvante ADT) + Radiotherapie der Prostata (n = 321)	<u>Behandlung:</u> TAS: 4 Monate <u>Beobachtung</u> Median: 6,6 Jahre	<u>Ort:</u> k. A. <u>Zeitraum der Durchführung</u> 04/1995-06/1999	<u>Gesamtüberleben:</u> Definiert als Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache. <u>Metastasenfreies Überleben</u> k. A.

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

<b>Studie (ggf. Studien- kurzname)</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)</b>
15 Mottet et al., 2012 (141)	RCT, offen, parallel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T3-4N0, pT3) ohne Vorbehandlung	3-Jahres-ADT + Radiotherapie (n = 133) vs. 3-Jahres-ADT (n = 131)	<u>Behandlung nach Randomisierung:</u> 3 Jahres-ADT (+ Radiotherapie über 5 Wochen nach 3 Monaten ADT) <u>Beobachtung:</u> ca. 5,5 Jahre (Median 67 Monate)	<u>Ort:</u> Frankreich und Tunesien <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 03/2000-12/2003	<u>Gesamtüberleben:</u> k. A. <u>Metastatenfreies Überleben</u> k. A.
16 EORTC 22991 Bolla et al., 2016 (144)	RCT, offen, parallel	Patienten mit Prostatakarzinom ohne Beteiligung von Beckenlymphknoten und ohne Hinweise auf Metastasen	Radiotherapie (n=409) vs. Radiotherapie + ADT (n=410)	<u>Behandlung:</u> Radiotherapie: 7-7,5 Wochen ADT: 6 Monate <u>Beobachtung:</u> Median: 7,2 Jahre	<u>Ort:</u> Multizentrisch (13 Zentren in Europa und 1 in Israel) <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 09/2001-04/2008	<u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Metastatenfreies Überleben:</u> k. A.

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

Studie (ggf. Studien- kurzname)	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)
17 Chin et al., 2012 (146)	RCT, offen, parallel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom (T2c, T3a oder T3b, M0), PSA < 25 ng / mL	Cryoablation (CRYO) + neoadjuvante ADT (n = 32) Externe Radiotherapie (EBRT) + neoadjuvante ADT (n = 31)	<u>Behandlung:</u> CRYO: 2 Gefrier-Auftau- Zyklen EBRT 66 Gy in 33 Fraktionen mit 2 Gy / d, 5 Tage pro Woche für 6,5 Wochen NHT: 3 Monate vor und 3 Monate nach CRYO-/ EBRT- Behandlung <u>Beobachtung:</u> Median 9 Jahre	Monozentrisch 1999-2002	<u>Gesamtüberleben:</u> k. A. <u>Metastasenfreies Überleben:</u> k. A.

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

Studie (ggf. Studien- kurzname)	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Beobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Operationalisierung der relevanten Endpunkte in Publikation(en)
18 TROG 03.04 RADAR Denham et al., 2018 (147)	RCT, offen, parallel	Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom ohne Lymphknoten- oder systemische Metastasen	6 Monate ADT + Radiotherapie (n = 268) vs. 18 Monate ADT + Radiotherapie (n = 268) vs. 6 Monate ADT + Radiotherapie + Zoledronsäure (n = 268) vs. 18 Monate ADT + Radiotherapie + Zoledronsäure (n = 267)	<u>Behandlung:</u> 6 Monate ADT, 5 Monate nach Randomisierung Radiotherapie, danach evt weitere 12 Monate ADT und/oder Zoledronsäure) <u>Beobachtung:</u> Median 10,4 Jahre	<u>Ort:</u> Australien, Neuseeland <u>Zeitraum der Studienaufnahme:</u> 10/2003-08/2017	<u>Gesamtüberleben:</u> k. A. <u>Metastatenfreies Überleben:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis Auftreten von Metastasen oder zum Tod jeglicher Ursache
<p>a: Für die Surrogatvalidierung wurde lediglich die Auswertung der M0-Population herangezogen, sodass der Kombinationsendpunkt MPFS für diese Population lediglich Tod und Entwicklung neuer Metastasen beinhaltet.</p> <p>b: In der Primärpublikation nicht „Metastatenfreies Überleben“ (MFS) genannt aber Definition entsprechend (Abschnitt 4.5.4.1.2).</p> <p>c: Dem <i>Supplement</i> der Primärpublikation wurden Daten zum MFS für die hier geforderte Operationalisierung entnommen.</p> <p>AAP: Abirateronacetat mit Prednisolon; ADT: Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>); AHT: Adjuvante Hormontherapie; CRYO: Cryoablation; DART01/05: Studienname; DocP: Docetaxel mit Prednisolon; EBRT: Externe Radiotherapie (<i>External Beam Radiation Therapy</i>); EORTC: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>; ICORG: <i>Irish clinical oncology research group</i>; k. A.: keine Angabe; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>); MRC: <i>Medical Research Council</i>; MAMS: Multi-Arm-Multi-Stage; MFS: Metastatenfreies Überleben (<i>Metastasis-Free Survival</i>); mL: Milliliter; MRC: <i>Medical Research Council</i>; MPFS: Metastaten-Progressionsfreies Überleben (<i>Metastatic Progression-Free Survival</i>); NCCN: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>; NCIC CTG: <i>National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group</i>; ng: Nanogramm; NHT: Neoadjuvante Hormontherapie; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PROSPER: Studienname; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>); RT: Radiotherapie; RTOG: <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>; SPARTAN: Studienname; STAMPEDE: Studienname; TAS: Totale Androgenblockade (<i>total androgen suppression</i>); TROG: <i>Trans Tasman Radiation Oncology Group</i>; TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. <i>Nodus</i>; Lymphknoten), M (Metastasen); UICC: <i>Union for International Cancer Control</i>; WHO: <i>World Health Organization</i>.</p>						

#### **4.5.4.2.5 Übersicht der Studienergebnisse**

Die folgende Tabelle 4-115 gibt einen Überblick über die Behandlung in den beiden Studienarmen und stellt die zugehörigen HRs und Konfidenzintervalle von *MFS* und *OS* aus den Originalpublikationen bzw. Xie et al. dar. Auf Grundlage dieser Daten wurden die Analysen auf Ebene des gesamten Studienpools als auch sämtliche Heterogenitätsanalysen durchgeführt.

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

Tabelle 4-115: Übersicht der Studienergebnisse zu den Endpunkten OS und MFS

#	Studie (ggf. Studien- kurzname)	Intervention A	Intervention B	HR <sub>MFS</sub> [95%-KI] Originalpublikation & Xie et al. (wenn enthalten)	HR <sub>OS</sub> [95%-KI] Originalpublikation & Xie et al. (wenn enthalten)
1	EORTC 22863 Bolla et al., 2010 (129)	Radiotherapie + ADT	Radiotherapie	0,50 [0,38; 0,65] <sup>a,c</sup> 0,496 [0,379; 0,650] <sup>b</sup>	0,60 [0,45; 0,80] <sup>a,c</sup> 0,596 [0,447; 0,796] <sup>b</sup>
2	SPARTAN Smith et al., 2018 (60)	Apalutamid + fortgeführte vorherige ADT	Placebo + fortgeführte vorherige ADT	0,28 [0,23; 0,35] <sup>a,c</sup> nicht in Xie et al. enthalten	0,70 [0,47; 1,04] <sup>a,c</sup> nicht in Xie et al. enthalten
3	PROSPER Hussain et al., 2018 (130)	Enzalutamid + fortgeführte vorherige ADT	Placebo + fortgeführte vorherige ADT	0,296 [0,246; 0,357] <sup>a,c</sup> nicht in Xie et al. enthalten	0,80 [0,58; 1,09] <sup>a,c</sup> nicht in Xie et al. enthalten
4	STAMPEDE Sydes et al., 2018 (131)	DocP + Standardtherapie (Langzeit-ADT oder Orchiektomie)	AAP + Standardtherapie (Langzeit-ADT oder Orchiektomie)	0,91 [0,42; 2,01] <sup>a,c</sup> nicht in Xie et al. enthalten	1,51 [0,58; 3,93] <sup>a,c</sup> nicht in Xie et al. enthalten
5	MRC RT01 Dearnaley et al., 2014 (132)	LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + erhöhte Radiotherapiedosis	LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + Standard-Radiotherapiedosis	MFS Def. abweichend 0,989 [0,780; 1,255] <sup>b,c</sup>	0,99 [0,77; 1,28] <sup>a</sup> 0,993 [0,770; 1,282] <sup>b,c</sup>
6	DART01/05 Zapatero et al., 2015 (133)	Langzeit-ADT + Radiotherapie	Kurzzeit-ADT + Radiotherapie	5-Jahres MFS 0,640 [0,311; 1,318] <sup>b,c</sup>	5-Jahres OS 0,780 [0,328; 1,850] <sup>b,c</sup>
7	RTOG 9902 Rosenthal et al., 2015 (134)	Langzeit-ADT + Radiotherapie + Chemotherapie	Langzeit-ADT + Radiotherapie	0,81 [0,48; 1,36] <sup>a,c</sup> nicht in Xie et al. enthalten	1,04 [0,76; 1,43] <sup>a,c</sup> nicht in Xie et al. enthalten
8	EORTC 22961 Bolla et al., 2009 (135)	Kurzzeit-ADT + Radiotherapie	Langzeit-ADT + Radiotherapie	MFS Def. abweichend 0,602 [0,475; 0,763] <sup>b,c</sup>	1,42 [1,09; 1,85] <sup>a,d</sup> 0,704 [0,542; 0,915] <sup>b,c</sup>
9	RTOG 9202 Lawton et al. 2017 (136)	Kurzzeit-ADT + Radiotherapie	Langzeit-ADT + Radiotherapie	MFS Def. abweichend 0,865 [0,774; 0,968] <sup>b,c</sup>	0,88 [0,79; 0,98] <sup>a</sup> 0,914 [0,817; 1,023] <sup>b,c</sup>

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

#	Studie (ggf. Studien- kurzname)	Intervention A	Intervention B	HR <sub>MFS</sub> [95%-KI] Originalpublikation & Xie et al. (wenn enthalten)	HR <sub>OS</sub> [95%-KI] Originalpublikation & Xie et al. (wenn enthalten)
10	RTOG 9408 Jones et al., 2011 (138)	Kurzzeit-ADT + Radiotherapie	Radiotherapie	kein MFS dargestellt 0,853 [0,743; 0,979] <sup>b, c</sup>	1,17 [1,01; 1,35] <sup>a, d</sup> 0,855 [0,742; 0,986] <sup>b, c</sup>
11a	TROG9601 Denham et al., 2011 (140)	3 Monate ADT + Radiotherapie	Radiotherapie	kein MFS dargestellt 0,856 [0,646; 1,134] <sup>b, c</sup>	0,84 [0,65; 1,08] <sup>a</sup> 0,874 [0,648; 1,179] <sup>b, c</sup>
11b	TROG9601 Denham et al., 2011 (140)	6 Monate ADT + Radiotherapie	Radiotherapie	kein MFS dargestellt 0,559 [0,417; 0,751] <sup>b, c</sup>	0,63 [0,48; 0,83] <sup>a</sup> 0,593 [0,432; 0,815] <sup>b, c</sup>
12	ICORG 97-01 Armstrong et al., 2011 (145)	4 Monate ADT + Radiotherapie	8 Monate ADT + Radiotherapie	kein MFS dargestellt 1,576 [1,077; 2,307] <sup>b, c</sup>	OS Def. abweichend 1,578 [1,070; 2,327] <sup>b, c</sup>
13	NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 Warde et al., 2011 (143)	ADT	ADT + Radiotherapie	kein MFS dargestellt 0,720 [0,603; 0,860] <sup>b, c</sup>	0,77 [0,61; 0,98] <sup>a</sup> 0,741 [0,617; 0,890] <sup>b, c</sup>
14	RTOG 94-13 Lawton et al., 2007 (142)	ADT + Radiotherapie	Radiotherapie + ADT	kein MFS dargestellt 1,038 [0,914; 1,179] <sup>b, c</sup>	kein HR des OS dargestellt 0,991 [0,871; 1,127] <sup>b, c</sup>
15	Mottet et al., 2012 (141)	ADT	ADT + Radiotherapie	kein MFS dargestellt 0,827 [0,568; 1,204] <sup>b, c</sup>	kein HR des OS dargestellt 0,861 [0,586; 1,265] <sup>b, c</sup>
16	EORTC 22991 Bolla et al., 2016 (144)	Radiotherapie	Radiotherapie + ADT	kein MFS dargestellt 0,767 [0,568; 1,036] <sup>b, c</sup>	kein OS dargestellt („unreif“) 0,826 [0,600; 1,137] <sup>b, c</sup>
17	Chin et al., 2012 (146)	ADT + Cryoablation	ADT + Radiotherapie	kein MFS dargestellt 0,893 [0,287; 2,775] <sup>b, c</sup>	kein HR des OS dargestellt 0,615 [0,156; 2,418] <sup>b, c</sup>



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

#	Studie (ggf. Studien- kurzname)	Intervention A	Intervention B	HR <sub>MFS</sub> [95%-KI] Originalpublikation & Xie et al. (wenn enthalten)	HR <sub>OS</sub> [95%-KI] Originalpublikation & Xie et al. (wenn enthalten)
18	TROG 03.04 RADAR Denham et al., 2018 (147)	6 Monate ADT + Radiotherapie (mit oder ohne Zoledronsäure)	18 Monate ADT + Radiotherapie (mit oder ohne Zoledronsäure)	0,77 [0,65; 0,92] <sup>a, c</sup> nicht in Xie et al. enthalten	0,83 [0,68; 1,02] <sup>a, c</sup> nicht in Xie et al. enthalten
<p>a: Daten (HR [95 %-KI]) aus der für die Studie angegeben Primärpublikation  b: Daten (HR [95 %-KI]) aus der Meta-Analyse Xie et al. (3)  c: Daten die im Analysedatensatz verwendet wurden  d: Inverse Darstellung in Primärpublikation</p> <p>AAP: Abirateronacetat mit Prednisolon; ADT: Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>); DART01/05: Studienname; Def.: Definition; DocP: Docetaxel mit Prednisolon; EORTC: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ICORG: <i>Irish clinical oncology research group</i>; KI: Konfidenzintervall; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>); MFS: Metastasenfreies Überleben (<i>Metastasis-Free Survival</i>); MRC: <i>Medical Research Council</i>; NCIC CTG: <i>National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group</i>; OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PROSPER: Studienname, RTOG: <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>; SPARTAN: Studienname; STAMPEDE: Studienname; TROG: <i>Trans Tasman Radiation Oncology Group</i>.</p>					

**4.5.4.2.6 Verzerrungspotential auf Studienebene**

Tabelle 4-116: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs zur Validierung von MFS als Surrogat für OS

#	Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandelnde Personen			
1	EORTC 22863 Bolla et al., 2010 (129)	ja	nein	nein	nein	unklar	ja	hoch
2	SPARTAN Smith et al., 2018 (60)	Siehe Abschnitt 4.3.1.2.2						
3	PROSPER Hussain et al., 2018 (130)	ja	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
4	STAMPEDE Sydes et al., 2018 (131)	ja	nein	nein	nein	unklar	nein	hoch
5	MRC RT01 Dearnaley et al., 2014 (132)	ja	nein	nein	nein	unklar	ja	hoch
6	DART01/05 Zapatero et al., 2015 (133)	ja	nein	nein	nein	unklar	ja	hoch
7	RTOG 9902 Rosenthal et al., 2015 (134)	ja	unklar	nein	nein	unklar	nein	hoch
8	EORTC 22961 Bolla et al., 2009 (135)	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
9 a/b	RTOG 9202 Lawton et al., 2017 (136) Horwitz et al., 2008 (137)	ja	nein	nein	nein	unklar	ja	hoch
10	RTOG 9408 Jones et al., 2011 (138)	ja	nein	nein	nein	unklar	ja	hoch
11 a/b	TROG9601 Denham et al., 2011 (140) Denham et al., 2005 (139)	ja	nein	nein	nein	unklar	ja	niedrig
12	ICORG 97-01 Armstrong et al., 2011 (145)	unklar	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
13	NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07	ja	nein	nein	nein	unklar	nein	hoch

#	Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
				Patient	Behandelnde Personen			
	Warde et al., 2011 (143)							
14	RTOG 94-13 Lawton et al., 2007 (142)	unklar	nein	nein	nein	unklar	ja	hoch
15	Mottet et al., 2012 (141)	unklar	nein	nein	nein	unklar	ja	hoch
16	EORTC 22991 Bolla et al., 2016 (144)	ja	nein	nein	nein	unklar	ja	hoch
17	Chin et al., 2012 (146)	unklar	nein	nein	nein	unklar	ja	hoch
18	TROG 03.04 RADAR Denham et al., 2018 (147)	ja	unklar	nein	nein	unklar	ja	hoch
DART01/05: Studienname; EORTC: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> ; ICORG: <i>Irish clinical oncology research group</i> ; MRC: <i>Medical Research Council</i> ; NCIC CTG: <i>National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group</i> ; OS: <i>Gesamtüberleben (Overall Survival)</i> ; PROSPER: Studienname, RTOG: <i>Radiation Therapy Oncology Group</i> ; SPARTAN: Studienname; STAMPEDE: Studienname; TROG: <i>Trans Tasman Radiation Oncology Group</i> .								

Randomisierte und verblindete Studien, in denen das ITT-Prinzip angewendet wird, weisen grundsätzlich ein geringeres Verzerrungspotenzial auf. Die Einzelheiten der Randomisierung, wie die Erzeugung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge, werden in Publikationen im Allgemeinen nur knapp beschrieben. Hier wird von adäquater Randomisierung ausgegangen, wenn berichtet wurde, dass diese computergeneriert und stratifiziert (z. B. in Blöcken) durchgeführt wurde. Des Weiteren wird von Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen, wenn berichtet wurde, dass die Randomisierung von einer unabhängigen zentralen Einheit durchgeführt wurde. Sofern *MFS* und *OS* durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee erhoben wurden, wurde auf Studienebene von einem geringen Verzerrungspotenzial ausgegangen (Studie Nr. 11 a/b, TROG9601, siehe Tabelle 4-116). Bei fehlender Verblindung sowie einer Bestimmung von Metastasen durch den Prüfarzt durch bildgebende Verfahren, wurde auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Weiter wird davon ausgegangen, dass die Berichterstattung in den hier eingeschlossenen Studien nicht ergebnisgesteuert war. Es sind keine sonstigen Aspekte der Verzerrung festgestellt worden.

### Beurteilung der Aussagesicherheit der vorliegenden Validierungsstudie

Im Folgenden wird anhand der im IQWiG *Rapid Report* angegebenen Kriterien eine Beurteilung der Aussagesicherheit der vorliegenden Surrogatvalidierung vorgenommen (4). Folgende Kriterien werden dabei berücksichtigt:

1. Verwendetes Verfahren
2. Analysen zur Robustheit und Generalisierbarkeit
3. Datengrundlage
4. Eingrenzung der Indikation und / oder Schweregrade
5. Eingrenzung der Interventionen
6. Endpunktdefinitionen

Zu 1.: Im IQWiG *Rapid Report* wird für die Durchführung einer Surrogatvalidierung ein meta-analytischer Ansatz basierend auf Individualdaten und das STE Konzept empfohlen. Für die vorliegende Validierungsstudie liegen keine Individualdaten vor, sodass auf die aggregierten Daten aus Publikationen zurückgegriffen wird. Die Auswertung erfolgt mittels Metaregression mit zufälligen Effekten. Für dieses Verfahren gibt es Publikationen in der Fachliteratur, die zeigen, dass damit eine konservative Schätzung des STE möglich ist, wenn keine Individualdaten zur Verfügung stehen (17).

Zu 2.: In der vorliegenden Validierungsstudie wurden Untersuchungen zur Erklärung der verbleibenden Heterogenität durchgeführt.

Zu 3.: Zur Identifikation von geeigneten Studien wurde eine systematische Literaturrecherche in bibliographischen Datenbanken und in Studienregistern durchgeführt. Es wurden nur RCT in die Validierungsstudie eingeschlossen.

Zu 4.: Da eine Validierung im nicht-metastasierten Prostatakarzinom erfolgt, untersuchen die identifizierten Studien für die Surrogatvalidierung Patientenpopulationen in verschiedenen klinischen Stadien des Prostatakarzinoms, die lokal begrenzte, lokal fortgeschrittene, „*early advanced*“ bis hin zu kastrations-resistenten Prostatakarzinomen umfassen. Die Beurteilung des Einflusses einer CRPC Studienpopulationen auf die Ergebnisse der Surrogatvalidierung ist hierbei erschwert, da momentan nur zwei Studien mit einer CRPC Studienpopulation für die Validierungsstudie zur Verfügung stehen (s. u.).

Zu 5.: Da keine wirkstoff-spezifische Validierung von *MFS* erfolgt, untersuchen die identifizierten Studien für die Surrogatvalidierung verschiedene Interventionen im nicht-metastasierten Prostatakarzinom. Die durchgeführten Analysen der verbleibenden Heterogenität ergeben keinen Hinweis, dass dies einen Einfluss auf die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* hat (s. u.).

Zu 6.: Für die vorliegende Validierungsstudie liegen eindeutige Definitionen für die Endpunkte *OS* und *MFS* vor. Bei der Extraktion der Daten aus den identifizierten Studien erfolgte eine Überprüfung dieser Definitionen. Bei abweichender Definition in der Primärpublikation erfolgte der Einschluss einer Studie für die Validierung nur, wenn weitere Publikationen zur Verfügung standen, aus denen Daten für die geforderte Definition der Endpunkte entnommen werden konnten.

In der Gesamtschau liegt eine Einschränkung der Aussagesicherheit aufgrund der unterschiedlichen untersuchten klinischen Phasen des Prostatakarzinoms und der verschiedenen eingesetzten Therapiemodalitäten vor. Die Untersuchungen der verbleibenden Heterogenität ergeben für die verschiedenen Therapiemodalitäten keinen Hinweis darauf, dass dadurch die Ergebnisse der Surrogatvalidierung beeinflusst werden. Die Beurteilung des Einflusses einer CRPC Studienpopulationen auf die Ergebnisse der Surrogatvalidierung ist erschwert, da momentan nur zwei Studien mit einer CRPC Studienpopulation für die Validierungsstudie zur Verfügung stehen. Insgesamt besteht dadurch für ein einzelnes Kriterium eine relevante Abweichung von den IQWiG Kriterien. Damit ergibt sich formal eine moderate Aussagesicherheit für die vorliegende Validierungsstudie.

#### 4.5.4.2.7 Ergebnisse der statistischen Analysen

##### Gesamter Studienpool

Für den gesamten Studienpool ergibt sich eine Korrelation mit 95%-Konfidenzintervall auf Effektebene von 0,73 [0,41; 0,89]. Abbildung 55 zeigt die durch die Metaregression erhaltene Regressionsgerade für den gesamten Studienpool und Tabelle 4-117 enthält die entsprechenden Parameter der Regressionsgeraden. Das zugrunde liegende Modell enthält nur  $\log(\text{HR}_{\text{MFS}})$  als erklärende Variable. Allein durch die Berücksichtigung von  $\log(\text{HR}_{\text{MFS}})$  im Modell ergibt sich für die verbleibende Heterogenität ( $\tau^2$ ) ein Wert von 0,00. Zum Vergleich liefert das Modell ohne Berücksichtigung von  $\log(\text{HR}_{\text{MFS}})$  einen Wert für  $\tau^2$  von 0,0155. Der Test auf verbleibende Heterogenität im Modell mit  $\log(\text{HR}_{\text{MFS}})$  ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,4588$ ) (74).

Da durch Hinzunahme von *MFS* schon die gesamte Heterogenität in den Daten erklärt werden kann, wird dieses Modell zur Ableitung eines STE verwendet (Abbildung 55). Aus der Abbildung ist ersichtlich, dass die obere Grenze des 95% Prädiktionsbandes bei einem Wert von  $\log(\text{HR}_{\text{MFS}}) = -0,033$  für Werte von  $\log(\text{HR}_{\text{OS}})$  vom negativen in den positiven Bereich übergeht. Dies entspricht somit dem STE und bedeutet, dass bei Werten für  $\text{HR}_{\text{MFS}}$  von kleiner als  $\exp(-0,033) = 0,97$  anhand der Metaregression ein signifikantes HR für das *OS* vorhergesagt wird. Eine Analyse, die berücksichtigt, dass aus der Studie TROG9601 zwei Datenpunkte in das Regressionsmodell eingehen, zeigt konsistente Ergebnisse (74).

Zusammengenommen bedeuten diese Ergebnisse, dass für *MFS* und *OS* anhand der Einteilung im IQWiG *Rapid Report* eine mittlere Korrelation auf der Ebene der Behandlungseffekte besteht. Dies erlaubt die Anwendung des STE-Konzeptes. Da die oberen Grenzen des 95%-KI für das *MFS* in der SPARTAN Studie 0,35 (US Zensierung) bzw. 0,36 (ex-US Zensierung) betragen und damit deutlich unterhalb des STE von 0,97 liegen, kann aus dem Ergebnis für *MFS* mit großer Sicherheit ein signifikantes Ergebnis für den Endpunkt *OS* vorhergesagt werden.

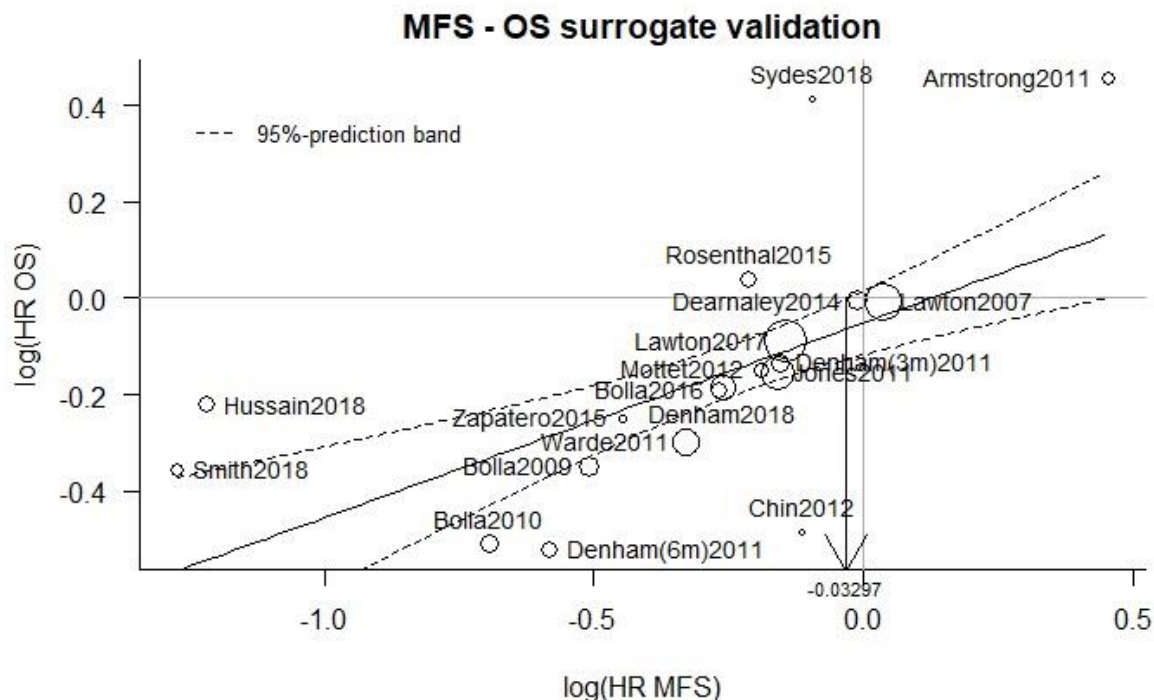


Abbildung 55: Ableitung des STE aus der Metaregression mit zufälligen Effekten über den gesamten Studienpool

Quelle: Janssen Surrogatvalidierung (74)

Tabelle 4-117: Regressionsgerade aus der Metaregression mit zufälligen Effekten über den gesamten Studienpool

Variablen im Modell	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
y-Achsenabschnitt	- 0,0509	0,0339	0,1333
log(HR <sub>MFS</sub> )	0,4045	0,0909	< 0,0001
Parameterschätzer mit zugehörigem Standardfehler und p-Wert aus einer Metaregression mit zufälligen Effekten. Test auf verbleibende Heterogenität: p=0,4588			
Quelle: Janssen Surrogatvalidierung (74)			

### Identifikation potentieller Quellen für Heterogenität

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Untersuchungen von potentiellen Quellen für die verbleibende Heterogenität in den Daten dargestellt. Da durch die Berücksichtigung von  $\log(\text{HR}_{\text{MFS}})$  im Metaregressionsmodell schon die gesamte Heterogenität erklärt werden kann, dienen die folgenden Untersuchungen hauptsächlich zur Identifikation von Quellen weiterer systematischer Einflüsse im Regressionsmodell. Als potentielle Quellen kommen dabei insbesondere die verschiedenen untersuchten Patientenpopulationen und die unterschiedlichen Therapiemodalitäten in Frage. Tabelle 4-118 zeigt Charakteristika auf Studienebene für den gesamten Studienpool, die bei den Untersuchungen der verbleibenden Heterogenität berücksichtigt wurden.

Tabelle 4-118: Charakteristika auf Studienebene für die Untersuchung der Heterogenität

#	Studienbezeichnung <sup>a</sup>	CRPC <sup>b</sup>	Strahlentherapie <sup>c</sup>	Langzeit-ADT <sup>d</sup>	Chemotherapie <sup>e</sup>
1	EORTC 22863 Bolla et al., 2010 (129)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In einem Behandlungsarm	Nein
2	SPARTAN b Smith et al., 2018 (60)	Ja	In keinem Behandlungsarm	In beiden Behandlungsarmen	Nein
3	PROSPER Hussain et al., 2018 (130)	Ja	In keinem Behandlungsarm	In beiden Behandlungsarmen	Nein
4	STAMPEDE Sydes et al., 2018 (131)	Nein	In keinem Behandlungsarm	In beiden Behandlungsarmen	Ja
5	MRC RT01 Dearnaley et al., 2014 (132)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In keinem Behandlungsarm	Nein
6	DART01/05 GICOR Zapatero et al., 2015 (133)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In einem Behandlungsarm	Nein
7	RTOG 9902 Rosenthal et al., 2015 (134)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In beiden Behandlungsarmen	Ja
8	EORTC 22961 Bolla et al., 2009 (135)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In einem Behandlungsarm	Nein
9	RTOG 9202 Lawton et al. 2017 (136)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In einem Behandlungsarm	Nein
10	RTOG9408 Jones et al. 2011 (138)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In keinem Behandlungsarm	Nein
11	TROG9601 Denham et al. 2011 (6 Monate) (140)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In keinem Behandlungsarm	Nein
12	TROG9601 Denham et al. 2011 (3 Monate) (140)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In keinem Behandlungsarm	Nein
13	Mottet et al., 2012 (141)	Nein	In einem Behandlungsarm	In beiden Behandlungsarmen	Nein
14	RTOG 94-13 Lawton et al., 2007 (142)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In keinem Behandlungsarm	Nein
15	NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 Warde et al., 2011 (143)	Nein	In einem Behandlungsarm	In beiden Behandlungsarmen	Nein

#	Studien- bezeichnung <sup>a</sup>	CRPC <sup>b</sup>	Strahlentherapie <sup>c</sup>	Langzeit-ADT <sup>d</sup>	Chemotherapie <sup>e</sup>
16	EORTC 22991 Bolla et al., 2016 (144)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In keinem Behandlungsarm	Nein
17	ICORG 97-01 Armstrong et al., 2011 (145)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In keinem Behandlungsarm	Nein
18	Chin et al., 2012 (146)	Nein	In einem Behandlungsarm	In keinem Behandlungsarm	Nein
19	Denham et al., 2018 (147)	Nein	In beiden Behandlungsarmen	In keinem Behandlungsarm	Nein

a: Mit dem Publikationsjahr erfolgt eine separate Auswertung als potentielle Quelle für Heterogenität  
b: Studienpopulation bestehend aus Patienten mit kastrations-resistentem Prostatakarzinom (CRPC)  
c: Strahlentherapie in keinem vs. einem vs. beiden Behandlungsarmen. Bei Studien mit mehr als zwei Behandlungsarmen sind die beiden Behandlungsarme gemeint, die für die Berechnung der HRs verwendet wurden. Die Kategorie, die die meisten Studien beinhaltet wurde als Referenzkategorie für die Untersuchung der Heterogenität verwendet  
d: Langzeit-ADT (d.h. Dauer der ADT  $\geq 2$  Jahre) in keinem vs. einem vs. beiden Behandlungsarmen. Bei Studien mit mehr als zwei Behandlungsarmen sind die beiden Behandlungsarme gemeint, die für die Berechnung der HRs verwendet wurden. Die Kategorie, die die meisten Studien beinhaltet wurde als Referenzkategorie für die Untersuchung der Heterogenität verwendet  
e: Chemotherapie in mindestens einem Behandlungsarm

ADT: Androgenentzugstherapie (*Androgen Deprivation Therapy*); CRPC: kastrations-resistentem Prostatakarzinom; DART01/05: Studienname; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; ICORG: *Irish clinical oncology research group*; MRC: *Medical Research Council*; NCIC CTG: *National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*; PROSPER: Studienname, RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*; SPARTAN: Studienname; STAMPEDE: Studienname; TROG: *Trans Tasman Radiation Oncology Group*; vs.: versus.

### ***Klinisches Stadium CRPC***

Der identifizierte Studienpool umfasst nicht-metastasierte Stadien des Prostatakarzinoms. Insbesondere befinden sich zwei Studien im gesamten Studienpool, die Patienten im kastrationsresistenten Stadium (CRPC) einschließen. Dabei handelt es sich um die Studien SPARTAN (60) und PROSPER (130). Tabelle 4-119 zeigt die Ergebnisse für ein Metaregressionsmodell, das zusätzlich zu  $\log(HR_{MFS})$  eine Variable für die CRPC-Studienpopulation berücksichtigt. Es zeigt sich im Regressionsmodell ein signifikanter Einfluss der CRPC-Variablen für die Vorhersage des Effektes auf das Gesamtüberleben.



Tabelle 4-119: Einfluss von CRPC Studienpopulation für die Vorhersage des Effektes auf OS

Variablen im Modell	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
<b>y-Achsenabschnitt</b>	0,0006	0,0370	0,9876
<b>log(HR<sub>MFS</sub>)</b>	0,7747	0,1392	< 0,0001
<b>CRPC ja vs. nein</b>	0,6851	0,1952	0,0004
Parameterschätzer mit zugehörigem Standardfehler und p-Wert aus einer Metaregression mit zufälligen Effekten. Test auf verbleibende Heterogenität: p=0,9974 Quelle: Janssen Surrogatvalidierung (74)			

Dieses Ergebnis für CRPC entspricht einer Verschiebung der Regressionsgeraden, sodass der STE für eine CRPC Studienpopulation tendenziell weiter links auf der x-Achse liegt, also kleiner ist, als für eine nicht-CRPC Studienpopulation. Übertragen auf die Hazard-Ratio-Skala bedeutet dieses Ergebnis, dass in einer CRPC Studienpopulation im Vergleich zu einer Nicht-CRPC Studienpopulation stärkere Effekte für HR<sub>MFS</sub> vorliegen müssen, um mit vergleichbarer Sicherheit einen signifikanten Effekt auch für HR<sub>OS</sub> vorhersagen zu können.

### **Langzeit-ADT**

Für die Untersuchung der Heterogenität aufgrund unterschiedlicher Dauer der ADT wurde eine Variable auf Studienebene definiert. Langzeit-ADT war hier als eine ADT  $\geq 2$  Jahre operationalisiert. Die definierte Variable umfasste folgende Kategorien (vgl. Tabelle 4-120): Langzeit-ADT in keinem Studienarm, Langzeit-ADT in einem Studienarm, Langzeit-ADT in beiden Studienarmen. Ein Metaregressionsmodell, das zusätzlich zu log(HR<sub>MFS</sub>) diese Langzeit-ADT Variable berücksichtigt, zeigt keinen signifikanten Einfluss von Langzeit-ADT für die Vorhersage des Effektes auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 4-120: Einfluss von Langzeit-ADT für die Vorhersage des Effektes auf OS

Variablen im Modell	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
<b>y-Achsenabschnitt</b>	- 0,0535	0,0417	0,1993
<b>log(HR<sub>MFS</sub>)</b>	0,4519	0,1107	<0,0001
<b>Langzeit-ADT ein Arm vs. kein Arm</b>	-0,0096	0,0704	0,8912
<b>Langzeit-ADT beide Arme vs. kein Arm</b>	0,0861	0,0905	0,3418
Parameterschätzer mit zugehörigem Standardfehler und p-Wert aus einer Metaregression mit zufälligen Effekten. Test auf verbleibende Heterogenität: p=0,3910 Quelle: Janssen Surrogatvalidierung (74)			

**Strahlentherapie**

Für die Untersuchung der Heterogenität aufgrund von Strahlentherapie wurde eine Variable auf Studienebene definiert, die folgende Kategorien umfasste (vgl. Tabelle 4-121): Strahlentherapie in keinem Studienarm, Strahlentherapie in einem Studienarm, Strahlentherapie in beiden Studienarmen. Ein Metaregressionsmodell, das zusätzlich zu  $\log(\text{HR}_{\text{MFS}})$  diese Variable berücksichtigt, zeigt nur für den Vergleich der Kategorien *Strahlentherapie in keinem Arm* vs. *Strahlentherapie in beiden Studienarmen* einen signifikanten Einfluss für die Vorhersage des Effektes auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 4-121: Einfluss von Strahlentherapie für die Vorhersage des Effektes auf OS

Variablen im Modell	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
y-Achsenabschnitt	- 0,0015	0,0366	0,9669
$\log(\text{HR}_{\text{MFS}})$	0,7398	0,1357	< 0,0001
<b>Strahlentherapie ein Arm vs. beide Arme</b>	-0,0515	0,0908	0,5703
<b>Strahlentherapie kein Arm vs. beide Arme</b>	0,6342	0,1846	0,0006
Parameterschätzer mit zugehörigem Standardfehler und p-Wert aus einer Metaregression mit zufälligen Effekten. Test auf verbleibende Heterogenität: $p=0,9991$ Quelle: Janssen Surrogatvalidierung (74)			

Für die Kategorie *Strahlentherapie in keinem Studienarm* ergibt sich allerdings eine deutliche Überlappung mit der CRPC Variablen (vgl. Tabelle 4-121): insgesamt gehören drei Studien in diese Kategorie und beide Studien mit CRPC Patientenpopulation sind darin enthalten. Deshalb wird überprüft, ob der signifikante Einfluss der Kategorie *Strahlentherapie in keinem Studienarm* durch die CRPC Variable verursacht wird. Hierfür wird zusätzlich ein Modell berechnet, das  $\log(\text{HR}_{\text{MFS}})$  zusammen mit der Strahlentherapie- und der CRPC Variablen berücksichtigt. Tabelle 4-122 zeigt, dass bei Hinzunahme der CRPC Variablen das signifikante Ergebnis für die Strahlentherapie verschwindet.

Tabelle 4-122: Einfluss von Strahlentherapie und CRPC für die Vorhersage des Effektes auf OS

Variablen im Modell	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
<b>y-Achsenabschnitt</b>	0,0009	0,0373	0,9816
<b>log(HR<sub>MFS</sub>)</b>	0,7546	0,1427	< 0,0001
<b>Strahlentherapie ein Arm vs. beide Arme</b>	- 0,0495	0,0910	0,5866
<b>Strahlentherapie kein Arm vs. beide Arme</b>	0,4824	0,4890	0,3239
<b>CRPC ja vs. nein</b>	0,1775	0,5294	0,7375
Parameterschätzer mit zugehörigem Standardfehler und p-Wert aus einer Metaregression mit zufälligen Effekten. Test auf verbleibende Heterogenität: p=0,9983 Quelle: Janssen Surrogatvalidierung (74)			

### **Chemotherapie**

Für die Untersuchung der Heterogenität aufgrund von Chemotherapie wurde eine Variable auf Studienebene definiert, die die Kategorien *Chemotherapie in mindestens einem Behandlungsarm* ja vs. nein umfasste. Tabelle 4-123 zeigt die Ergebnisse für ein Metaregressionsmodell, das zusätzlich zu log(HR<sub>MFS</sub>) diese Variable berücksichtigt. Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss durch Chemotherapie für die Vorhersage des Effektes auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 4-123: Einfluss von Chemotherapie für die Vorhersage des Effektes auf OS

Variablen im Modell	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
<b>y-Achsenabschnitt</b>	- 0,0579	0,0343	0,0912
<b>log(HR<sub>MFS</sub>)</b>	0,4025	0,0909	< 0,0001
<b>Chemotherapie ja vs. nein</b>	0,2145	0,1566	0,1707
Parameterschätzer mit zugehörigem Standardfehler und p-Wert aus einer Metaregression mit zufälligen Effekten. Test auf verbleibende Heterogenität: p=0,5203 Quelle: Janssen Surrogatvalidierung (74)			

### **Publikationsjahr**

Für die Untersuchung der Heterogenität aufgrund des Publikationsjahres wurde ein Metaregressionsmodell berechnet, das zusätzlich zu log(MFS) das Publikationsjahr als kontinuierliche Variable berücksichtigt (Tabelle 4-124). Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss des Publikationsjahres für die Vorhersage des Effektes auf das Gesamtüberleben.

Tabelle 4-124: Einfluss von Publikationsjahr für die Vorhersage des Effektes auf OS

Variablen im Modell	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
y-Achsenabschnitt	- 19,3256	14,7281	0,1895
log(HR <sub>MFS</sub> )	0,4434	0,0956	< 0,0001
Publikationsjahr	0,0096	0,0073	0,1906
Parameterschätzer mit zugehörigem Standardfehler und p-Wert aus einer Metaregression mit zufälligen Effekten. Test auf verbleibende Heterogenität: p=0,5084 Quelle: Janssen Surrogatvalidierung (74)			

### Zusammenfassung der Heterogenitätsuntersuchungen

Die Untersuchungen von potentiellen Quellen für die verbleibende Heterogenität ergeben keinen signifikanten Einfluss der verschiedenen Therapiemodalitäten für die Vorhersage des Effektes auf das OS. Eine Änderung der Ergebnisse bei der Ableitung des STE ist damit nicht zu erwarten. Dies ist konsistent zu den Ergebnissen von Xie et al., die in ihrer auf IPD basierenden Surrogatvalidierung in Subgruppenanalysen zeigen, dass Strahlentherapie und Dauer der ADT keinen nennenswerten Einfluss auf die starke Surrogat-Eigenschaft von *MFS* bzgl. OS haben.

Für die Untersuchungen bzgl. der Studienpopulation zeigt sich ein signifikanter Einfluss von CRPC Studienpopulation für die Vorhersage des Effektes auf das Gesamtüberleben. Übertragen auf die Hazard-Ratio-Skala bedeutet dieses Ergebnis, dass in einer CRPC Studienpopulation im Vergleich zu einer Nicht-CRPC Studienpopulation stärkere Effekte für HR<sub>MFS</sub> vorliegen müssen, um mit vergleichbarer Sicherheit einen signifikanten Effekt auch für HR<sub>OS</sub> vorhersagen zu können. Allerdings beinhaltet diese Analyse nur zwei Studien mit einer CRPC Studienpopulation, sodass die Bewertung dieses Ergebnisses für die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* erschwert wird.

#### 4.5.4.3 Fazit zur Verwendung von Surrogatendpunkten

In der vorliegenden Surrogatvalidierung wird gezeigt, dass *MFS* als validiertes Surrogat für den Endpunkt OS angesehen werden kann. Bei der Identifikation des Studienpools wurde dabei eine breite Suchstrategie verwendet. Dadurch umfasst der Studienpool Studien mit Patientenpopulationen in verschiedenen klinischen Phasen, das lokal begrenzte, lokal fortgeschrittene, „early advanced“ bis hin zu kastrations-resistenten Prostatakarzinomen beinhaltet. Auch bezüglich der Dauer der eingesetzten ADT zeigt sich in den Studien ein breites Spektrum und es kommen noch weitere Therapiemodalitäten wie z. B. Strahlentherapie und Chemotherapie zum Einsatz.

In der Metaregression über den gesamten Studienpool kann unter alleiniger Berücksichtigung von  $\log(\text{HR}_{\text{MFS}})$  als erklärende Variable die gesamte Heterogenität erklärt werden und der Test auf verbleibende Heterogenität ist statistisch nicht signifikant. Aus diesem Grund wird für die Ableitung des STE auf den gesamten Studienpool zurückgegriffen. Hier ergibt sich ein STE von 0,97. Die oberen Grenzen des 95%-KI für das *MFS* in der SPARTAN Studie betragen 0,35 (US Zensierung) bzw. 0,36 (Ex-US Zensierung) und liegen damit deutlich unterhalb des STE über den gesamten Studienpool. Das bedeutet, dass aus dem Ergebnis für *MFS* mit großer Sicherheit ein signifikantes Ergebnis für den Endpunkt Gesamtüberleben vorhergesagt werden kann.

Aus den Untersuchungen zur Heterogenität ergeben sich Hinweise, dass die klinische Phase CRPC einen Einfluss auf die Vorhersage des Effektes auf das *OS* haben könnte, wobei sich auch der beobachtete Einfluss von Strahlentherapie auf die Überlappung mit CRPC zurückführen lässt. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass in einer CRPC Studienpopulation stärkere Effekte der Behandlung auf das *MFS* vorliegen müssen, um im Vergleich zu einer nicht-CRPC Studienpopulation einen signifikanten Effekt auch im *OS* vorhersagen zu können. Da zum jetzigen Zeitpunkt nur zwei Studien im CRPC vorliegen, ist die Bewertung dieses Ergebnisses für die Surrogat-Eigenschaft von *MFS* erschwert. In jedem Fall liegt aber in der SPARTAN Studie mit einem HR von 0,28 für das *MFS* ein starker Effekt zugunsten des Behandlungsarmes mit Apalutamid vor.

Beide Studien mit CRPC Studienpopulationen untersuchen zudem Patienten mit einer Hochrisiko-Konstellation. Inwieweit dies Einfluss auf die Ergebnisse hat, kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden. Xie et al. führen in ihrer Surrogatvalidierungsstudie Subgruppenanalysen mit den Hochrisiko-Patienten durch und kommen zu dem Schluss, dass im lokalisierten Prostatakarzinom eine Hochrisiko-Konstellation *MFS* als Surrogat für *OS* nicht beeinflusst.

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass *MFS* beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom ein validiertes Surrogat für den Endpunkt *OS* darstellt. *MFS* kann damit in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendet werden, um einen Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben herzuleiten. Die Unsicherheit, die sich für die Berechnung des STE aus einer CRPC Studienpopulation ergibt, wird bei der Ableitung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens berücksichtigt.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

<b>NCT01946204, SPARTAN</b>
A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer
<b>Studiendokumente</b>
Studienprotokoll (148)
Statistischer Analyseplan (18)
Studienbericht (11)
Master CRF (66)
<b>Publikationen</b>
Smith, 2018 (60)
Saad, 2018 (53)
<b>Studienregistereinträge</b>
Clinicaltrials.gov NCT01946204 {Aragon Pharmaceuticals, 2018 #352}
WHO ICTRP DRKS00006457 {Aragon Pharmaceuticals Inc, 2015 #97}
WHO ICTRP JPRN-JapicCTI-163123 (65)
EU CT Eudra-CT 2012-004322-24 (63)
PharmNet.Bund 2012-004322-24 (64)

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-261. Wirkstoff: Apalutamid. Datum des Gesprächs: 10.01.2018.* 2018.
2. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie SPARTAN.* 2018.
3. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. *Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer.* J Clin Oncol. 2017;35(27):3097-104.
4. IQWiG. *Rapid Report "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie". IQWiG-Bericht Nr. 80. Interne Auftragsnummer: A10-05 2011 [6.09.2018]. [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf).*
5. Smith MR, Thomas S, Chowdhury S, Olmos D, Li J, Mainwaring PN, et al. *Abstract 2605: Androgen receptor (AR) anomalies and efficacy of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the phase 3 SPARTAN study.* Cancer Research. 2018;78(13 Supplement):2605-.
6. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, et al. *Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy.* Nat Med. 2004;10(1):33-9.
7. Joseph JD, Lu N, Qian J, Sensintaffar J, Shao G, Brigham D, et al. *A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509.* Cancer Discov. 2013;3(9):1020-9.
8. Korpál M, Korn JM, Gao X, Rakiec DP, Ruddy DA, Doshi S, et al. *An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide).* Cancer Discov. 2013;3(9):1030-43.
9. Rathkopf DE, Smith MR, Ryan CJ, Berry WR, Shore ND, Liu G, et al. *Androgen receptor mutations in patients with castration-resistant prostate cancer treated with apalutamide.* Ann Oncol. 2017;28(9):2264-71.
10. Wyatt AW, Azad AA, Volik SV, Annala M, Beja K, McConeghy B, et al. *Genomic Alterations in Cell-Free DNA and Enzalutamide Resistance in Castration-Resistant Prostate Cancer.* JAMA Oncol. 2016;2(12):1598-606.
11. Janssen Research and Development L.L.C. *Clinical Study Report. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer Selective Prostate AR Targeting with ARN-509 (SPARTAN). Protocol ARN-509-003; Phase 3. JNJ-56021927 (apalutamide). 25.09.2017. EDMS number: Report Body: EDMS-ERI-130332582, 1.0. 2017.*
12. Smith MR, Perez-Ruixo C, Ackaert O, Ouellet D, Chien C, Uemura H, et al. *806P Relationship between apalutamide (APA) exposure and metastasis-free survival (MFS) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from SPARTAN.* Annals of Oncology. 2018;29(Suppl 8):p.mdy284.015.
13. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. *The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE 2008 [14.11.2018].*

- [http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter\\_6/6\\_4\\_11\\_1\\_the\\_cochrane\\_highly\\_sensitive\\_search\\_strategies\\_for.htm](http://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_6/6_4_11_1_the_cochrane_highly_sensitive_search_strategies_for.htm).
14. Wong SS, 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):451-5.
  15. Amit O, Bushnell W, Dodd L, Roach N, Sargent D. *Blinded independent central review of the progression-free survival endpoint*. Oncologist. 2010;15(5):492-5.
  16. IQWiG. *Allgemeine Methoden - Version 5.0*. Stand: 10.07.2017 2017 [6.09.2018]. <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
  17. Schurmann C, Sieben W. *Differences in surrogate threshold effect estimates between original and simplified correlation-based validation approaches*. Stat Med. 2015;35(7):1049-62.
  18. Janssen Research and Development L.L.C. *Statistical Analysis Plan (SAP). SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509) A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. ARN-509-003; Phase 3S. Version 7.0. 26.06.2017. Document No. EDMS-ERI-80096900; 7.0. 2017*.
  19. Gartrell BA, Saad F. *Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer*. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11(6):335-45.
  20. Shore N, Li T, Mehra M, Todd M, Saadi R, Leblay G, et al. *The impact of subsequent metastases on survival and medical costs in prostate cancer patients*. The Journal of Urology. 2016;195(4):e36.
  21. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)) vom 7. Juni 2018*. 2018. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07\\_AM-RL-XII\\_Abirateronacetat-nAWG\\_D-337\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf).
  22. European Medicines Agency. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials*. 2012. [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).
  23. Food and Drug Administration. *Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. 2007. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>.
  24. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. *Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007)*. J Urol. 2010;184(1):162-7.
  25. Oglesby A, Delea T, Hagiwara M, Zilber S, Berger A. *Impact of bone metastases (BM) on health care costs before and after occurrence of skeletal related events (SRES) in men with prostate cancer (PC)*. Value in Health. 2009;12(3):A46.
  26. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. *EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent*. Eur Urol. 2016;71(4):618-29.



27. Almeida LP, Pereira JB. *Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer: What is the Evidence So Far?* Prostate Cancer. 2018;2018:7.
28. Droz JP, Flechon A, Terret C. *Prostate cancer: management of advanced disease.* Ann Oncol. 2002;13 Suppl 4:89-94.
29. Friedlander JI, Duty BD, Okeke Z, Smith AD. *Obstructive uropathy from locally advanced and metastatic prostate cancer: an old problem with new therapies.* J Endourol. 2011;26(2):102-9.
30. Oefelein MG. *Prognostic significance of obstructive uropathy in advanced prostate cancer.* Urology. 2004;63(6):1117-21.
31. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. *Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review.* Asian J Androl. 2012;14(2):226-31.
32. Cheng KK, Lee DT. *Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer.* Crit Rev Oncol Hematol. 2010;78(2):127-37.
33. Fukuta F, Kitamura H, Yanase M, Taguchi K, Takahashi A, Kunishima Y, et al. *Efficacy and safety of docetaxel and prednisolone for castration-resistant prostate cancer: a multi-institutional retrospective study in Japan.* Jpn J Clin Oncol. 2015;45(7):682-7.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Palbociclib vom 18. Mai 2017.* 2017. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18\\_AM-RL-XII\\_Palbociclib\\_D-264\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4388/2017-05-18_AM-RL-XII_Palbociclib_D-264_TrG.pdf).
35. Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. *Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D).* Br J Rheumatol. 1997;36(5):551-9.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib.* 2016. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Trametinib\\_2015-10-01-D-183\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf).
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet).* 2016. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Dabrafenib-neues%20AWG\\_2015-10-01-D-182\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3669/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_TrG.pdf).
38. Pickard AS, Neary MP, Cella D. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer.* Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
39. Facchini G, Caffo O, Ortega C, D'Aniello C, Di Napoli M, Cecere SC, et al. *Very Early PSA Response to Abiraterone in mCRPC Patients: A Novel Prognostic Factor Predicting Overall Survival.* Front Pharmacol. 2016;7:123.
40. Fuerea A, Baciarello G, Patrikidou A, Albiges L, Massard C, Di Palma M, et al. *Early PSA response is an independent prognostic factor in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with next-generation androgen pathway inhibitors.* Eur J Cancer. 2016;61:44-51.
41. Nadal R, Tsai HL, Sinibaldi VJ, Paller CJ, Antonarakis ES, Denmeade SR, et al. *Prognostic factors for clinical outcomes in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with sequential novel androgen receptor-directed therapies.* Prostate. 2015;76(5):512-20.

42. Rescigno P, Lorente D, Bianchini D, Ferraldeschi R, Kolinsky MP, Sideris S, et al. *Prostate-specific Antigen Decline After 4 Weeks of Treatment with Abiraterone Acetate and Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer*. Eur Urol. 2016;70(5):724-31.
43. Vollmer RT, Dawson NA, Vogelzang NJ. *The dynamics of prostate specific antigen in hormone refractory prostate carcinoma: an analysis of cancer and leukemia group B study 9181 of megestrol acetate*. Cancer. 1998;83(9):1989-94.
44. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. *A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis*. Clin Cancer Res. 2007;13(21):6396-403.
45. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. *Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer*. J Clin Oncol. 2003;21(7):1232-7.
46. Oudard S, Banu E, Scotte F, Banu A, Medioni J, Beuzeboc P, et al. *Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients*. Ann Oncol. 2007;18(11):1828-33.
47. Schröder FH. *Biomarkers and screening for prostate cancer*. Ann Oncol. 2006;17 Suppl 10:x201-6.
48. Leitlinienprogramm Onkologie. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL 2018 [6.09.2018]. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>*.
49. Scher HI, Kelly WM, Zhang ZF, Ouyang P, Sun M, Schwartz M, et al. *Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer*. J Natl Cancer Inst. 1999;91(3):244-51.
50. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., et al. *Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16*. J Natl Cancer Inst. 2006;98(8):516-21.
51. Facit. *FACT-P (Version 4) English (Universal) 19 November 2007 2017* [<http://www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42292>]. 30.11.2018.
52. Webster K, Cella D, Yost K. *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation*. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79.
53. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. *Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Oncology. 2018;19(10):1404-16.
54. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. *Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument*. Urology. 1997;50(6):920-8.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) vom 18. Juni 2015*. 2015. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18\\_AM-RL-XII\\_Enzalutamid\\_nAWG\\_2015-01-01-D-146\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3251/2015-06-18_AM-RL-XII_Enzalutamid_nAWG_2015-01-01-D-146_TrG.pdf).
56. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. *Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a*

- clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health. 2009;12(1):124-9.*
57. Cella D, Nowinski CJ. *Measuring quality of life in chronic illness: the functional assessment of chronic illness therapy measurement system. Arch Phys Med Rehabil. 2002;83(12 Suppl 2):S10-7.*
  58. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. *Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. J Pain Symptom Manage. 2003;24(6):547-61.*
  59. Lange S. *Besonderheiten von Onkologischen Studien im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes. 2015;109(6):417-30.*
  60. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. *Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. New England Journal of Medicine. 2018;378(15):1408-18.*
  61. Aragon Pharmaceuticals Inc. *ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2018. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946204>.*
  62. Aragon Pharmaceuticals Inc. *WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men With Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. <http://www.drks.de/DRKS00006457>; 2015. <http://www.drks.de/DRKS00006457>.*
  63. Aragon Pharmaceuticals Inc. *EU-CTR: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-004322-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004322-24); 2012. [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2012-004322-24](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004322-24).*
  64. Aragon Pharmaceuticals Inc. *PharmNetBund: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. 2012-004322-24: <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>; 2012. <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.*
  65. Janssen Pharmaceutical KK. *A Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163123>; 2016. <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163123>.*
  66. Janssen Research and Development L.L.C. *Master CRF. Protocol: ARN-509-003 AAP509XX509003 Study. Blank CRF Casebook. Published Date: 14-May-2014. Study Version: 2.0. 2014.*
  67. Janssen Research & Development. *AAP509XX509003 Study. Blank CRF Casebook. 14.05.2014. Study version 2.0. 2014.*
  68. Sweeney C, Nakabayashi M, Regan M, Xie W, Hayes J, Keating N, et al. *The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). J Natl Cancer Inst. 2015;107(12):djv261.*
  69. Small EJ, Saad F, Hadaschik BA, Graff JN, Mainwaring PN, McQuarrie K, et al. *Patient reported outcomes (PROs) in spartan, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo plus ADT in*

- men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC)*. Journal of Urology. 2018;199 (4 Supplement 1):e703-e4.
70. Saad ED, Buyse M. *Statistical controversies in clinical research: end points other than overall survival are vital for regulatory approval of anticancer agents*. Ann Oncol. 2016;27(3):373-8.
  71. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Verfahrensordnung*. 2014.
  72. Lefebvre C ME, Glanville J. *Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2011.
  73. Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. Pharm Stat. 2006;5(3):173-86.
  74. Janssen-Cilag GmbH. *Validierung des Endpunkts Metastasenfreies Überleben als Surrogat für Gesamtüberleben*. 2018.
  75. Viechtbauer W. *Conducting Meta-Analyses in R with the metafor Package*. Journal of Statistical Software; Vol 1, Issue 3 (2010). 2010.
  76. Viechtbauer W. *Accounting for Heterogeneity via Random-Effects Models and Moderator Analyses in Meta-Analysis*. Zeitschrift für Psychologie / Journal of Psychology. 2007;215(2):104-21.
  77. NHS Greater Glasgow Clyde U. K. *WHO ICTRP: To evaluate efficacy and tolerability of deferred androgen deprivation therapy +/- upfront CRyOtherapy in men with localised radiation recurrent Prostate cancer (RRPC)*. 2016.
  78. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *WHO ICTRP: Radiation Therapy With or Without Bicalutamide and Goserelin in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2016.
  79. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With or Without Bicalutamide and Goserelin in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2015.
  80. Dana-Farber Cancer Institute. *WHO ICTRP: Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone and Apalutamide for Rising PSA After RP (FORMULA-509)*. 2018.
  81. Dana-Farber Cancer Institute. *ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone and Apalutamide for Rising PSA After RP (FORMULA-509)*. 2018.
  82. Bayer Orion Corporation Orion Pharma. *ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201) in Men With High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer*. 2018.
  83. University of Sydney. *WHO ICTRP: Enzalutamide in Androgen Deprivation Therapy With Radiation Therapy for High Risk, Clinically Localised, Prostate Cancer*. 2018.
  84. University of Sydney. *ClinicalTrials.gov: Enzalutamide in Androgen Deprivation Therapy With Radiation Therapy for High Risk, Clinically Localised, Prostate Cancer*. 2018.
  85. Assistance Publique - Hopitaux de Paris Artic group. *ClinicalTrials.gov: A Prospective Randomized Phase III Study Comparing Hormonal Therapy +/-Docetaxel*. 2008.
  86. Azienda Provinciale Per I. Servizi Sanitari Della Provincia Autonoma Di Trento. *ClinicalTrialsRegister.eu: Cabazitaxel in relapsed high-risk HORMONE-SENSITIVE prostate cancer patients. A multicentric Randomized phase II study. C.HO.SE. Trial*. 2013(2012-004412-55).
  87. Medical Research Council. *ClinicalTrials.gov: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*. 2018.

88. Aragon Pharmaceuticals Inc. *ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of JNJ-56021927 (Apalutamide) in High-risk Prostate Cancer Subjects Receiving Primary Radiation Therapy: ATLAS*. 2018.
89. Fundacion de Investigacion Biomedica - Hospital Universitario de La Princesa. *WHO ICTRP: Clinical Trials of Adjuvant Androgen Deprivation in Localized Prostate Cancer*. 2018.
90. Fundacion de Investigacion Biomedica - Hospital Universitario de La Princesa. *ClinicalTrials.gov: Clinical Trials of Adjuvant Androgen Deprivation in Localized Prostate Cancer*. 2018.
91. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *ClinicalTrials.gov: Apalutamide With Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer*. 2018.
92. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *WHO ICTRP: Apalutamide With Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer*. 2018.
93. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *ClinicalTrials.gov: Post-operative or Early Salvage XRT and ADT for High Risk PCa*. 2014.
94. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With or Without Goserelin and Cyproterone in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2012.
95. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer*. 2012.
96. Unicancer Sanofi. *ClinicalTrials.gov: A Phase III of Cabazitaxel and Pelvic Radiotherapy in Localized Prostate Cancer and High-risk Features of Relapse*. 2018.
97. University of British Columbia. *ClinicalTrials.gov: Androgen Suppression Combined With Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy*. 2014.
98. University of British Columbia. *WHO ICTRP: Androgen Suppression Combined With Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy*. 2015.
99. Medivation Inc. *PharmNetBund: A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy*. 2014-001634-28.
100. Pfizer Astellas Pharma Inc. *ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Plus Leuprolide in Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer (EMBARK)*. 2018.
101. Pfizer Astellas Pharma Inc. *ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. 2018.
102. N. R. G. Oncology National Cancer Institute. *ClinicalTrials.gov: Antiandrogen Therapy and Radiation Therapy With or Without Docetaxel in Treating Patients With Prostate Cancer That Has Been Removed by Surgery*. 2018.
103. Oncology N. R. G. *WHO ICTRP: Antiandrogen Therapy and Radiation Therapy With or Without Docetaxel in Treating Patients With Prostate Cancer That Has Been Removed by Surgery*. 2018.
104. N. R. G. Oncology National Cancer Institute. *ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With or Without Apalutamide in Treating Patients With Stage III-IV Prostate Cancer*. 2018.
105. Oncology N. R. G. *WHO ICTRP: Radiation Therapy With or Without Apalutamide in Treating Patients With Stage III-IV Prostate Cancer*. 2018.

106. Radiation Therapy Oncology Group. *WHO ICTRP: Androgen-Deprivation Therapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2018.
107. Radiation Therapy Oncology Group. *ClinicalTrials.gov: Androgen-Deprivation Therapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2018.
108. Scandinavian Prostate Cancer Group. *ClinicalTrialsRegister.eu: An open randomized phase III trial of six cycles of docetaxel versus surveillance after radical prostatectomy in prostate cancer patients with high grade pT3 or margin positive pT2*. 2005(2005-002355-40).
109. *ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized adjuvant phase III trial of six cycles of docetaxel+hormonal treatment versus hormonal treatment in patients with intermediate or high-risk prostate cancer treated with radical radiothe*. 2006(2006-001657-94).
110. Scandinavian Prostate Cancer Group. *WHO ICTRP: A Randomized, Open Label, Phase III, Multicenter, 2-Arm Study of Androgen deprivation +/- Taxotere? (Docetaxel) for Non metastatic Prostate Cancer Patients with a Rising PSA. - PSA-ERECT*. 2012.
111. Olof Akre. *WHO ICTRP: Surgery Versus Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer*. 2016.
112. Unicancer. *ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III randomised trial to evaluate the benefit of adjuvant hormonal treatment with leuprorelin acetate (Eligard® 45 mg) for 24 months after radical prostatectomy in patients with high risk of r*. 2015(2010-022037-29).
113. Unicancer Ferring Pharmaceuticals. *ClinicalTrials.gov: Comparison of HT Concomitant With RT vs RT Alone in Patients With a Detectable PSA After Prostatectomy*. 2018.
114. Andreas J. *WHO ICTRP: Early Rising PSA Endocrine Treatment Versus Chemo-endocrine Therapy- SPCG14*. 2018.
115. Andreas Josefsson Göteborg University. *ClinicalTrials.gov: Early Rising PSA Endocrine Treatment Versus Chemo-endocrine Therapy- SPCG14*. 2018.
116. Radiation Therapy Oncology Group. *WHO ICTRP: Radiation Therapy With or Without Antiandrogen Therapy in Treating Patients With Stage I or Stage II Prostate Cancer*. 2017.
117. Radiation Therapy Oncology Group. *ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With or Without Antiandrogen Therapy in Treating Patients With Stage I or Stage II Prostate Cancer*. 2018.
118. Radiation Therapy Oncology Group. *WHO ICTRP: Goserelin, Flutamine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Prostate Cancer*. 2015.
119. Radiation Therapy Oncology Group. *ClinicalTrials.gov: Goserelin, Flutamine, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Prostate Cancer*. 2014.
120. NCIC Clinical Trials Group. *WHO ICTRP: Hormone Therapy With or Without Surgery or Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2015.
121. NCIC Clinical Trials Group. *ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy With or Without Surgery or Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2014.
122. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With or Without Bicalutamide and Goserelin in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2016.
123. Radiation Therapy Oncology Group. *WHO ICTRP: Radiation Therapy and Hormone Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2017.
124. Radiation Therapy Oncology Group. *ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy and Hormone Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2017.

125. Radiation Therapy Oncology Group. *WHO ICTRP: Hormone Therapy Plus Radiation Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2017.
126. Radiation Therapy Oncology Group. *ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Plus Radiation Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer*. 2017.
127. Janssen Research and Development L.L.C. *ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Participants With High-Risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy*. 2018.
128. Janssen Research and Development L.L.C. *WHO ICTRP: A Study of Apalutamide in Participants With High-Risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy*. 2018.
129. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. *External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study*. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1066-73.
130. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. *Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2465-74.
131. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. *Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol*. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1235-48.
132. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. *Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):464-73.
133. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez MA, et al. *High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):320-7.
134. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, Pienta KJ, Gomella L, Grignon D, et al. *A Phase 3 Trial of 2 Years of Androgen Suppression and Radiation Therapy With or Without Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Prostate Cancer: Final Results of Radiation Therapy Oncology Group Phase 3 Randomized Trial NRG Oncology RTOG 9902*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;93(2):294-302.
135. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, et al. *Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer*. *N Engl J Med*. 2009;360(24):2516-27.
136. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, Lepor H, Grignon DJ, Brereton HD, et al. *Duration of Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 9202*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):296-303.
137. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, et al. *Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer*. *J Clin Oncol*. 2008;26(15):2497-504.
138. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, et al. *Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer*. *N Engl J Med*. 2011;365(2):107-18.

139. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, et al. *Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial.* Lancet Oncol. 2005;6(11):841-50.
140. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. *Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial.* Lancet Oncol. 2011;12(5):451-9.
141. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. *Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial.* Eur Urol. 2012;62(2):213-9.
142. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. *An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007;69(3):646-55.
143. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. *Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial.* Lancet. 2011;378(9809):2104-11.
144. Bolla M, Maingon P, Carrie C, Villa S, Kitsios P, Poortmans PM, et al. *Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991.* J Clin Oncol. 2016;34(15):1748-56.
145. Armstrong JG, Gillham CM, Dunne MT, Fitzpatrick DA, Finn MA, Cannon ME, et al. *A randomized trial (Irish clinical oncology research group 97-01) comparing short versus protracted neoadjuvant hormonal therapy before radiotherapy for localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(1):35-45.
146. Chin JL, Al-Zahrani AA, Autran-Gomez AM, Williams AK, Bauman G. *Extended followup oncologic outcome of randomized trial between cryoablation and external beam therapy for locally advanced prostate cancer (T2c-T3b).* J Urol. 2012;188(4):1170-5.
147. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, et al. *Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial.* Lancet Oncol. 2018.
148. Janssen Research and Development L.L.C. *Clinical Study Protocol. SPARTAN (Selective Prostate AR Targeting with ARN-509). A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer, Protocol Number: ARN-509-003, Amendment 8. 15.03.2017. EDMS-ERI-70784696; 10. 2017.*



**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>15</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>15</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**

Tabelle 4-125: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2019 January 15	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong {Wong, 2006 #113} 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp apalutamide/	212
2	(apalutamid* or arn509 or arn 509 or JNJ56021927 or JNJ 56021927 or erleada).mp	365
3	956104-40-8.rn.	220
4	1 or 2 or 3	369
5	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1615.331
6	4 and 5	127
7	remove duplicates from 6	122

Tabelle 4-126: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® 1946 to January 15, 2019	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 to January 15, 2019	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong {Wong, 2006 #113} 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 - Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version {Lefebvre, 2008 #88}	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(apalutamid* or arn509 or arn 509 or JNJ56021927 or JNJ 56021927 or erleada).mp.	88
2	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt.	562.828
3	randomized.ab.	432.549
4	placebo.ab.	194.888
5	clinical trials as topic.sh.	185.764
6	randomly.ab.	304.063
7	trial.ti.	193.102
8	2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	1.193.865
9	exp animals/ not humans.sh.	4.537.513
10	8 not 9	1.098.204
11	randomized controlled trial.pt.	474.792
12	randomized.mp.	770.629
13	placebo*.mp.	215.402
14	11 or 12 or 13	841.501
15	1 and 10	20
16	1 and 14	19
17	15 or 16	22
18	remove duplicates from 18	22

Tabelle 4-127: Direkter Vergleich – Dokumentation der Recherche in der Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials December 2018	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung (komplette Datenbank bis zum Recherche-Datum)	
<b>Suchfilter</b>	Kein Suchfilter	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	(apalutamid* or arn509 or arn 509 or JNJ56021927 or JNJ 56021927 or erleada).mp.	48
2	Remove duplicates from 1	46

**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**Suche nach Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	-	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	4733
2	(prostat* adj2 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	9885
3	(prostat* adj2 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	5185
4	(CRPC or CRPCa or PCa).ti,ab.	4009
5	1 or 2 or 3 or 4	13297
6	(nonmetasta* or non metasta*).mp.	985
7	M0.ti,ab.	935
8	(metasta* adj5 risk?).mp.	1146
9	(metasta* adj5 (free or without)).mp.	2815
10	((cancer* adj2 dissemination*) or (cancer* adj2 spread*) or (cancer* adj2 migration*)) adj5 (non or free or without or risk)).mp.	29

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

11	((neoplas* adj2 dissemination*) or (neoplas* adj2 spread*) or (neoplas* adj2 migration*)) adj5 (non or free or without or risk).mp.	1
12	((tumo?r* adj2 dissemination*) or (tumo?r* adj2 spread*) or (tumo?r* adj2 migration*)) adj5 (non or free or without or risk).mp.	17
13	local* advanc*.mp.	6041
14	((localiz* or localis*) adj5 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*).mp.	2661
15	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	13070
16	(nmCRPC or nmPC).ti,ab.	15
17	(5 and 15) or 16	2161
18	ADT.ti,ab.	775
19	(androgen* adj3 (deprivation or suppression)).mp.	1525
20	exp ORCHIECTOMY/	328
21	orchiectom*.mp.	517
22	exp Androgen Antagonists/	1253
23	(LHRH a???gonist* or luteini#ing hormone releasing hormone a???gonist).mp.	329
24	(gonadorelin a???gonist* or GNRH a???gonist* or gonadotropin releasing hormone a???gonist*).mp.	2479
25	exp BUSERELIN/	283
26	(Buserelin* or Bigonist or Etilamid? or Profact or Superfact or Suprefact or Suprecur Bigonist or HOE-766 or HOE 766 or HOE766).mp.	516
27	exp GOSERELIN/	505
28	(Goserelin* or Novimp or Prozoladex or Reseligo or Zoladex or ICI 118630 or ICI 118 630 or ICI118630).mp.	976
29	exp Leuprolide/	639
30	(Leuprorelin* or Leuprolid* or Enanton? or Lupron or carcinil or eligard or enanton? or ginecrin or leuplin or leuprogel or leupron or lorelin depot or lucrin or lupride or luprolex or procren depot or procrin or prostap or reliser or trenantone or viadur or TAP-144 or TAP144 or A-43818 or A43818 or abbott 43818).mp.	1113
31	exp Triptorelin Pamoate/	404
32	(Triptorelin* or Decapeptyl or Trimestral or Trelstar or D-Trp-6-LH-RH or 6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor or 6 dextro tryptophanylgonadorelin or arvekap or d trp 6 lhrh or d trp 6 luteini#ing hormone releasing hormone or detryptorelin or diphereline or gonapeptyl or "lhrh (d trp 6)" or "lhrh[6 dextro tryptophan]" or "luteini#ing hormone releasing hormone[6 dextro tryptophan]" or neo decapeptyl or triptodur or tryptorelin or CL-118532 or CL118532 or Wy-42462 or Wy42462 or AY-25650 or AY25650).mp.	789
33	exp NAFARELIN/	76
34	(Nafarelin* or Synarel or RS-94991-298 or RS94991298 or RS 94991298 or rs 94991 or rs94991).mp.	141
35	(Abarelix* or Plenaxis or dextro alaninamide or PPI-149 or PPI149 or r 3827 or r3827).mp.	14
36	(Degarelix* or uglypeptide1 or Firmagon or Gonax or ureido dextro phenylalanylleucyl n6 isopropyllysylprolyl dextro alaninamide or FE-200486 or FE200486).mp.	111

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

37	(anti-androgen* or antiandrogen* or androgen antagonist*).mp.	1334
38	(Bicalutamid* or Casodex or Cosudex or lutamidal or raffolutil or ICI-176334 or ICI176334).mp.	392
39	exp FLUTAMIDE/	319
40	(Flutamid* or Niftolid? or Chimax or Cytamid or Eulexin? or Euflex or Drogenil or Fluken or Flulem or Flumid or Fluta 1A Pharma or Fluta-cell or Flutacell or Fluta-GRY or FlutaGRY or Flutamin or Flutandrona or Flutaplex or Flutexin or FugereI or Grisetin or Novo-Flutamid or NovoFlutamid or Oncosal or PMS-Flutamid or PMSFlutamid or Prostacur or Prostica or Prostogenat or Testotard or Apimid or Apo-Flutamid or ApoFlutamid or etaconil or flucinom or fludinom or flugereI or flutamex or flutan or flutax or flutol or fluxus or fugereI or niphtholid? or odyne or prostamid or prostica or prostogenat or sebatrol or tafeniI or testac or SCH-13521 or SCH13521).mp.	487
41	(Nilutamid* or Anandron or Nilandron or anadron or canandron or RU 23908 or RU23908 or rn 23908 or rn23908).mp.	59
42	exp ABIRATERONE ACETATE/	0
43	(Abirateron* or "17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol" or CB-7598 or CB7598).mp.	463
44	(Enzalutamid* or xtandi or MDV-3100 or MDV3100).mp.	394
45	(Apalutamid* or ARN-509 or ARN509).mp.	44
46	(Darolutamid* or bay 1841788 or bay1841788 or ORM-16497 or ORM16497 or ORM-16555 or ORM16555 or ODM-201 or ODM201).mp.	25
47	(Proxalutamid* or GT-0918 or GT0918).mp.	2
48	exp Cyproterone Acetate/	287
49	(Cyproteron* acetat* or Cyproteronacetat* or CPA or Androcur or cyproteran* acetat* or cyproterone 17 alpha acetat* or cyproterone 17alpha acetat* or cyprostat or sinovir or virilit or nsc 81340 or nsc81340 or nsc 81430 or nsc81430 or sh 714 or sh714).mp.	674
50	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49	8080
51	17 and 50	894
52	remove duplicates from 51	<b>493</b>

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane (13) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (14)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp Prostatic Neoplasms/	117660
2	(prostat* adj2 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	122500
3	(prostat* adj2 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	121385

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

4	(CRPC or CRPCa or PCa).ti,ab.	37815
5	1 or 2 or 3 or 4	176304
6	(nonmetasta* or non metasta*).mp.	9996
7	M0.ti,ab.	4789
8	(metasta* adj5 risk?).mp.	11138
9	(metasta* adj5 (free or without)).mp.	21328
10	((cancer* adj2 dissemination*) or (cancer* adj2 spread*) or (cancer* adj2 migration*)) adj5 (non or free or without or risk)).mp.	140
11	((neoplas* adj2 dissemination*) or (neoplas* adj2 spread*) or (neoplas* adj2 migration*)) adj5 (non or free or without or risk)).mp.	20
12	((tumo?r* adj2 dissemination*) or (tumo?r* adj2 spread*) or (tumo?r* adj2 migration*)) adj5 (non or free or without or risk)).mp.	375
13	local* advanc*.mp.	25735
14	((localiz* or localis*) adj5 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*).mp.	38396
15	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	104709
16	(nmCRPC or nmPC).ti,ab.	79
17	(5 and 15) or 16	15692
18	ADT.ti,ab.	3197
19	(androgen* adj3 (deprivation or suppression)).mp.	7829
20	exp ORCHIECTOMY/	14445
21	orchiectom*.mp.	17787
22	exp Androgen Antagonists/	14897
23	(LHRH a???gonist* or luteini#ing hormone releasing hormone a???gonist).mp.	1738
24	(gonadorelin a???gonist* or GNRH a???gonist* or gonadotropin releasing hormone a???gonist*).mp.	7580
25	exp BUSERELIN/	2106
26	(Buserelin* or Bigonist or Etilamid? or Profact or Superfact or Suprefact or Suprecur Bigonist or HOE-766 or HOE 766 or HOE766).mp.	2454
27	exp GOSERELIN/	1580
28	(Goserelin* or Novimp or Prozoladex or Reseligo or Zoladex or ICI 118630 or ICI 118630 or ICI118630).mp.	1884
29	exp Leuprolide/	2825
30	(Leuprorelin* or Leuprolid* or Enanton? or Lupron or carcinil or eligard or enanton? or ginecrin or leuplin or leuprogel or leupron or lorelin depot or lucrin or lupride or luprolex or procren depot or procrin or prostap or reliser or trenantone or viadur or TAP-144 or TAP144 or A-43818 or A43818 or abbott 43818).mp.	3460
31	exp Triptorelin Pamoate/	1851
32	(Triptorelin* or Decapeptyl or Trimestral or Trelstar or D-Trp-6-LH-RH or 6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor or 6 dextro tryptophanylgonadorelin or arvekap or d trp 6 lhrh or d trp 6 luteini#ing hormone releasing hormone or detryptorelin or diphereline or gonapeptyl or "lhrh (d trp 6)" or "lhrh[6 dextro tryptophan]" or "luteini#ing hormone releasing hormone[6 dextro	2191

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

	tryptophan]“ or neo decapeptyl or triptodur or tryptorelin or CL-118532 or CL118532 or Wy-42462 or Wy42462 or AY-25650 or AY25650).mp.	
33	exp NAFARELIN/	325
34	(Nafarelin* or Synarel or RS-94991-298 or RS94991298 or RS 94991298 or rs 94991 or rs94991).mp.	362
35	(Abarelix* or Plenaxis or dextro alaninamide or PPI-149 or PPI149 or r 3827 or r3827).mp.	62
36	(Degarelix* or ugleptide1 or Firmagon or Gonax or ureido dextro phenylalanylleucyl n6 isopropyllysylprolyl dextro alaninamide or FE-200486 or FE200486).mp.	198
37	(anti-androgen* or antiandrogen* or androgen antagonist*).mp.	14714
38	(Bicalutamid* or Casodex or Cosudex or lutamidal or raffolutil or ICI-176334 or ICI176334).mp.	1706
39	exp FLUTAMIDE/	2578
40	(Flutamid* or Niftolid? or Chimax or Cytamid or Eulexin? or Euflex or Drogenil or Fluken or Flulem or Flumid or Fluta 1A Pharma or Fluta-cell or Flutacell or Fluta-GRY or FlutaGRY or Flutamin or Flutandrona or Flutaplex or Flutexin or Fugerel or Grisetin or Novo-Flutamid or NovoFlutamid or Oncosal or PMS-Flutamid or PMSFlutamid or Prostacur or Prostica or Prostogenat or Testotard or Apimid or Apo-Flutamid or ApoFlutamid or etaconil or flucinom or fludinom or flugerel or flutamex or flutan or flutax or flutol or fluxus or fugerel or niphtholid? or odyne or prostamid or prostica or prostogenat or sebatrol or tafenil or testac or SCH-13521 or SCH13521).mp.	3622
41	(Nilutamid* or Anandron or Nilandron or anadron or canandron or RU 23908 or RU23908 or rn 23908 or rn23908).mp.	319
42	exp ABIRATERONE ACETATE/	312
43	(Abirateron* or "17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol" or CB-7598 or CB7598).mp.	1764
44	(Enzalutamid* or xtandi or MDV-3100 or MDV3100).mp.	1497
45	(Apalutamid* or ARN-509 or ARN509).mp.	88
46	(Darolutamid* or bay 1841788 or bay1841788 or ORM-16497 or ORM16497 or ORM-16555 or ORM16555 or ODM-201 or ODM201).mp.	38
47	(Proxalutamid* or GT-0918 or GT0918).mp.	3
48	exp Cyproterone Acetate/	1715
49	(Cyproteron* acetat* or Cyproteronacetat* or CPA or Androcur or cyproteran* acetat* or cyproterone 17 alpha acetat* or cyproterone 17alpha acetat* or cyprostat or sinovir or virilit or nsc 81340 or nsc81340 or nsc 81430 or nsc81430 or sh 714 or sh714).mp.	9732
50	18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49	61548
51	17 and 50	2919
52	randomized controlled trial.pt.	474251
53	controlled clinical trial.pt.	92854
54	randomized.ab.	431636
55	placebo.ab.	194630
56	clinical trials as topic.sh.	185679



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

57	randomly.ab.	303464
58	trial.ti.	192631
59	52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58	1191992
60	exp animals/ not humans.sh.	4534237
61	59 not 60	1096474
62	randomized controlled trial.pt.	474251
63	randomized.mp.	769338
64	placebo*.mp.	215133
65	62 or 63 or 64	840140
66	51 and 61	805
67	51 and 65	714
68	66 or 67	858
69	limit 68 to (english or german)	818
70	remove duplicates from 69	<b>814</b>

<b>Datenbankname</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	10.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	1974 bis Datum der Suche	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (14)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp prostate cancer/	195123
2	exp prostate carcinoma/	30263
3	(prostat* adj2 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom*)).mp.	227647
4	(prostat* adj2 (neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	49521
5	(CRPC or CRPCa or PCa).ti,ab.	57853
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	272673
7	(nonmetasta* or non metasta*).mp.	15763
8	M0.ti,ab.	8432
9	(metasta* adj5 risk?).mp.	18247
10	(metasta* adj5 (free or without)).mp.	33367
11	((cancer* adj2 dissemination*) or (cancer* adj2 spread*) or (cancer* adj2 migration*)) adj5 (non or free or without or risk).mp.	222
12	((neoplas* adj2 dissemination*) or (neoplas* adj2 spread*) or (neoplas* adj2 migration*)) adj5 (non or free or without or risk).mp.	28
13	((tumo?r* adj2 dissemination*) or (tumo?r* adj2 spread*) or (tumo?r* adj2 migration*)) adj5 (non or free or without or risk).mp.	592
14	local* advanc*.mp.	45340

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

15	((localiz* or localis*) adj5 (cancer* or carcinom* or adenocarcinom* or neoplas* or tumo?r* or malign*)).mp.	122666
16	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	227495
17	(nmCRPC or nmPC).ti,ab.	144
18	(6 and 16) or 17	28937
19	exp androgen deprivation therapy/	10228
20	ADT.ti,ab.	6458
21	(androgen* adj3 (deprivation or suppression)).mp.	16130
22	exp orchiectomy/	16275
23	orchiectom*.mp.	18277
24	exp gonadorelin agonist/	15850
25	(LHRH a???gonist* or luteini#ing hormone releasing hormone a???gonist).mp.	2395
26	(gonadorelin a???gonist* or GNRH a???gonist* or gonadotropin releasing hormone a???gonist*).mp.	21590
27	exp buserelin/	4593
28	(Buserelin* or Bigonist or Etilamid? or Profact or Superfact or Suprefact or Suprecur Bigonist or HOE-766 or HOE 766 or HOE766).mp.	5537
29	exp goserelin/	6821
30	(Goserelin* or Novimp or Prozoladex or Reseligo or Zoladex or ICI 118630 or ICI 118630 or ICI118630).mp.	6937
31	exp leuprorelin/	10849
32	(Leuprorelin* or Leuprolid* or Enanton? or Lupron or carcinil or eligard or enanton? or ginecrin or leuplin or leuprogel or leupron or lorelin depot or lucrin or lupride or luprolex or procren depot or procrin or prostap or reliser or trenantone or viadur or TAP-144 or TAP144 or A-43818 or A43818 or abbott 43818).mp.	11122
33	exp triptorelin/	5261
34	(Triptorelin* or Decapeptyl or Trimestral or Trelstar or D-Trp-6-LH-RH or 6-D-Tryptophan-Luteinizing Hormone-Releasing Factor or 6 dextro tryptophanylgonadorelin or arvekap or d trp 6 lhrh or d trp 6 luteini#ing hormone releasing hormone or detryptorelin or diphereline or gonapeptyl or "lhrh (d trp 6)" or "lhrh[6 dextro tryptophan]" or "luteini#ing hormone releasing hormone[6 dextro tryptophan]" or neo decapeptyl or triptodur or tryptorelin or CL-118532 or CL118532 or Wy-42462 or Wy42462 or AY-25650 or AY25650).mp.	5486
35	exp nafarelin/	1030
36	(Nafarelin* or Synarel or RS-94991-298 or RS94991298 or RS 94991298 or rs 94991 or rs94991).mp.	1543
37	exp abarelix/	356
38	(Abarelix* or Plenaxis or dextro alaninamide or PPI-149 or PPI149 or r 3827 or r3827).mp.	387
39	exp degarelix/	679
40	(Degarelix* or uglypeptide1 or Firmagon or Gonax or ureido dextro phenylalanylleucyl n6 isopropyllysylprolyl dextro alaninamide or FE-200486 or FE200486).mp.	724
41	exp antiandrogen/	58873

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

42	(anti-androgen* or antiandrogen* or androgen antagonist*).mp.	17577
43	exp bicalutamide/	5743
44	(Bicalutamid* or Casodex or Cosudex or lutamidal or raffolutil or ICI-176334 or ICI176334).mp.	5920
45	exp flutamide/	7978
46	(Flutamid* or Niftolid? or Chimax or Cytamid or Eulexin? or Euflex or Drogenil or Fluken or Flulem or Flumid or Fluta 1A Pharma or Fluta-cell or Flutacell or Fluta-GRY or FlutaGRY or Flutamin or Flutandrona or Flutaplex or Flutexin or Fugerel or Grisetin or Novo-Flutamide or NovoFlutamide or Oncosal or PMS-Flutamide or PMSFlutamide or Prostacur or Prostica or Prostogenat or Testotard or Apimid or Apo-Flutamide or ApoFlutamide or etaconil or flucinom or fludinom or flugerel or flutamex or flutan or flutax or flutol or fluxus or fugerel or niphtholid? or odyne or prostamid or prostica or prostogenat or sebatrol or tafenil or testac or SCH-13521 or SCH13521).mp.	8344
47	exp nilutamide/	1372
48	(Nilutamid* or Anandron or Nilandron or anadron or canandron or RU 23908 or RU23908 or rn 23908 or rn23908).mp.	1402
49	exp abiraterone/	3282
50	(Abirateron* or "17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol" or CB-7598 or CB7598).mp.	5515
51	exp enzalutamide/	4272
52	(Enzalutamid* or xtandi or MDV-3100 or MDV3100).mp.	4843
53	exp apalutamide/	212
54	(Apalutamid* or ARN-509 or ARN509).mp.	364
55	exp darolutamide/	69
56	(Darolutamid* or bay 1841788 or bay1841788 or ORM-16497 or ORM16497 or ORM-16555 or ORM16555 or ODM-201 or ODM201).mp.	144
57	(Proxalutamid* or GT-0918 or GT-0918).mp.	6
58	exp cyproterone acetate/	7360
59	(Cyproteron* acetat* or Cyproteronacetat* or CPA or Androcur or cyproteran* acetat* or cyproterone 17 alpha acetat* or cyproterone 17alpha acetat* or cyprostat or sinovir or virilit or nsc 81340 or nsc81340 or nsc 81430 or nsc81430 or sh 714 or sh714).mp.	16642
60	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58 or 59	130081
61	18 and 60	6068
62	random*.tw.	1368173
63	placebo*.mp.	425319
64	double-blind*.tw.	194046
65	62 or 63 or 64	1612814
66	61 and 65	1534
67	66 not Medline.cr.	1471
68	limit 67 to (english or german)	1442
69	remove duplicates from 68	<b>702</b>

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), 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**

Tabelle 4-128: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Suchoberfläche</b>	Advanced Search <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	apalutamide OR ARN-509 OR ARN509 OR “ARN 509” OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 OR “JNJ 56021927” OR Erleada <Other terms>
<b>Phasen</b>	Einschränkung auf Phasen 2,3,4 oder „Not applicable“
<b>Treffer</b>	40

Tabelle 4-129: Dokumentation der Recherche in EU-CTR

<b>Studienregister</b>	European Union Clinical Trials Register
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	apalutamide OR ARN-509 OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 OR erleada
<b>Einschränkung</b>	Keine Einschränkung
<b>Treffer</b>	14

Tabelle 4-130: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

<b>Studienregister</b>	WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
<b>Suchoberfläche</b>	Basic Search <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	apalutamide OR ARN-509 OR ARN509 OR ARN 509 OR JNJ-56021927 OR JNJ56021927 OR JNJ 56021927 OR erleada
<b>Phasen</b>	Einschränkung auf Phasen 2,3,4
<b>Treffer</b>	42 trials with 62 records

Tabelle 4-131: Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund Klinische Prüfungen
<b>Suchoberfläche</b>	<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>
<b>Datum der Suche</b>	16.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	<p>Suche nach: <input type="text" value="apalutamid?"/> in <input type="text" value="Active substance"/> <input type="button" value="v"/></p> <p><input type="button" value="ODER v"/> <input type="text" value="arn509"/> in <input type="text" value="Active substance"/> <input type="button" value="v"/></p> <p><input type="button" value="ODER v"/> <input type="text" value="arn 509"/> in <input type="text" value="Active substance"/> <input type="button" value="v"/></p> <p><input type="button" value="ODER v"/> <input type="text" value="arn-509"/> in <input type="text" value="Active substance"/> <input type="button" value="v"/></p> <p><input type="button" value="ODER v"/> <input type="text" value="JNJ56021927"/> in <input type="text" value="Active substance"/> <input type="button" value="v"/></p> <p><input type="button" value="ODER v"/> <input type="text" value="JNJ 56021927"/> in <input type="text" value="Active substance"/> <input type="button" value="v"/></p> <p><input type="button" value="ODER v"/> <input type="text" value="JNJ-56021927"/> in <input type="text" value="Active substance"/> <input type="button" value="v"/></p> <p><input type="button" value="ODER v"/> <input type="text" value="erleada"/> in <input type="text" value="Active substance"/> <input type="button" value="v"/></p> <p><input type="button" value="ODER v"/> <input type="text" value="956104-40-8"/> in <input type="text" value="CAS-number"/> <input type="button" value="v"/></p> <p><u>(((((((ASUINN="apalutamid"? OR ASUSUPPCODE="apalutamid"? OR ASUODESCNAME="apalutamid"?)) OR (ASUINN="arn509"? OR ASUSUPPCODE="arn509"? OR ASUODESCNAME="arn509?")) OR (ASUINN="arn 509"? OR ASUSUPPCODE="arn 509"? OR ASUODESCNAME="arn 509?")) OR (ASUINN="arn-509"? OR ASUSUPPCODE="arn-509"? OR ASUODESCNAME="arn-509?")) OR (ASUINN="JNJ56021927 "? OR ASUSUPPCODE="JNJ56021927 "? OR ASUODESCNAME="JNJ56021927 "?)) OR (ASUINN="JNJ 56021927 "? OR ASUSUPPCODE="JNJ 56021927 "? OR ASUODESCNAME="JNJ 56021927 "?)) OR (ASUINN="JNJ-56021927 "? OR ASUSUPPCODE="JNJ-56021927 "? OR ASUODESCNAME="JNJ-56021927 "?)) OR (ASUINN="erleada"? OR ASUSUPPCODE="erleada"? OR ASUODESCNAME="erleada?")) OR ASUCASNR="956104-40-8"?)</u></p>
<b>Treffer</b>	2

**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**Suche nach Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten

Tabelle 4-132: Dokumentation der Recherche in clinicaltrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.12.2018
<b>Suchstrategie</b>	(PROSTATE CANCER OR PROSTATIC NEOPLASMS OR PROSTATE CARCINOMA OR PROSTATE TUMOR OR mCRPC) AND (ADT OR ANDROGEN DEPRIVATION OR ANDROGEN SUPPRESSION OR ORCHIECTOMY OR ANDROGEN ANTAGONIST OR LHRH ANTAGONIST OR GONADORELIN ANTAGONIST OR GNRH ANTAGONIST) [Other Terms] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	821

Tabelle 4-133: Dokumentation der Recherche in EU-CTR

<b>Studienregister</b>	EU clinical trials register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.12.2018
<b>Suchstrategie</b>	(PROSTATE CANCER) OR (PROSTATIC NEOPLASMS) OR (PROSTATE CARCINOMA) OR (PROSTATE TUMOR) OR mCRPC OR CRPC OR CRPCa OR (PROSTATE ADENOCARCINOMA) [Search Term]
<b>Treffer</b>	596

Tabelle 4-134: Dokumentation der Recherche in WHO ICTRP

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.12.2018
<b>Suchstrategie</b>	PROSTATE CANCER AND ADT OR PROSTATE CANCER AND ANDROGEN SUPPRESSION OR PROSTATE CANCER AND ORCHIECTOMY OR PROSTATE CANCER AND LHRH ANTAGONIST OR PROSTATE CANCER AND GNRH ANTAGONIST OR PROSTATE CANCER AND ANTIANDROGEN OR PROSTATE CANCER AND LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE ANTAGONIST OR PROSTATIC NEOPLASMS AND ADT OR PROSTATIC NEOPLASMS AND ANDROGEN SUPPRESSION OR PROSTATIC NEOPLASMS AND ORCHIECTOMY OR PROSTATIC NEOPLASMS AND LHRH ANTAGONIST OR PROSTATIC NEOPLASMS AND GNRH ANTAGONIST OR PROSTATIC NEOPLASMS AND ANTIANDROGEN OR PROSTATIC NEOPLASMS AND LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE ANTAGONIST OR MCRPC AND ADT OR MCRPC AND ANDROGEN SUPPRESSION OR MCRPC AND

	<p>ORCHIECTOMY OR MCRPC AND LHRH ANTAGONIST OR MCRPC AND GNRH ANTAGONIST OR MCRPC AND ANTIANDROGEN OR MCRPC AND LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE ANTAGONIST OR CRPC AND ADT OR CRPC AND ANDROGEN SUPPRESSION OR CRPC AND ORCHIECTOMY OR CRPC AND LHRH ANTAGONIST OR CRPC AND GNRH ANTAGONIST OR CRPC AND ANTIANDROGEN OR CRPC AND LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE ANTAGONIST OR PROSTATE ADENOCARCINOMA AND ADT OR PROSTATE ADENOCARCINOMA AND ANDROGEN SUPPRESSION OR PROSTATE ADENOCARCINOMA AND ORCHIECTOMY OR PROSTATE ADENOCARCINOMA AND LHRH ANTAGONIST OR PROSTATE ADENOCARCINOMA AND GNRH ANTAGONIST OR PROSTATE ADENOCARCINOMA AND ANTIANDROGEN OR PROSTATE ADENOCARCINOMA AND LUTEINIZING HORMONE RELEASING HORMONE ANTAGONIST</p> <p>[Search Term]</p>
<b>Treffer</b>	491

Tabelle 4-135: Dokumentation der Recherche in PharmNet.Bund

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund Klinische Prüfungen
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de">www.pharmnet-bund.de</a>
<b>Datum der Suche</b>	17.12.2018
<b>Suchstrategie</b>	<p>PROSTATE CANCER OR PROSTATIC NEOPLASMS OR PROSTATE CARCINOMA OR PROSTATE TUMOR OR mCRPC OR CRPC OR CRPCa OR PROSTATE ADENOCARCINOMA [Textfelder]</p> <p>PROSTATE CANCER OR PROSTATIC NEOPLASMS OR PROSTATE CARCINOMA OR PROSTATE TUMOR OR mCRPC OR CRPC OR CRPCa OR PROSTATE ADENOCARCINOMA [Title]</p> <p>PROSTATE CANCER OR PROSTATIC NEOPLASMS OR PROSTATE CARCINOMA OR PROSTATE TUMOR OR mCRPC OR CRPC OR CRPCa OR PROSTATE ADENOCARCINOMA [Active substance]</p> <p>PROSTATE CANCER OR PROSTATIC NEOPLASMS OR PROSTATE CARCINOMA OR PROSTATE TUMOR OR mCRPC OR CRPC OR CRPCa OR PROSTATE ADENOCARCINOMA [Product name/code]</p>
<b>Treffer</b>	139

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel	Ausschlussgrund
1	Mainwaring P, Liu G, Lee JY, Semenov A, Tejwani S, Lara Jr P, et al. (2015): <i>SPARTAN-a randomised doubleblind, comparative study of ARN-509 plus androgen deprivation therapy (ADT) vs ADT alone in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0-CRPC)</i> . <i>BJU International</i> ; 4):97.	A7: Publikationstyp
2	Molina AM, Christos PJ, Whang Y, Nordquist L, Hackett AL, Beltran H, et al. (2017): <i>Phase I study of apalutamide (ARN) plus abiraterone acetate (AA), docetaxel (D) in patients (pts) with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC)</i> . <i>Annals of Oncology</i> ; 28 (Supplement 5):v291.	A5: Studientyp
3	Rexer H, Hammerer P. (2016): <i>A multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (SPARTAN): AUO study AP 82/14</i> . <i>Der Urologe</i> [Internet]. 2016; 55(3):[395-7 pp.].	A7: Publikationstyp
4	Saad F, Small E, Hadaschik B, Graff J, Mainwaring P, McQuarrie K, et al. (2018): <i>Patient (pt) reported outcomes (PROs) in SPARTAN, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo (PBO) plus ADT in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC)</i> . <i>European Urology, Supplements</i> ; 17 (2):e1070-e1.	A7: Publikationstyp
5	Small EJ, Lee JY, Lopez-Gitlitz A, Saad F, Rooney B, Hadaschik BA, et al. (2018): <i>Prostate-specific antigen (PSA) outcomes in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) treated with apalutamide (APA): Results from phase 3 spartan study</i> . <i>Journal of Urology</i> ; 199 (4 Supplement 1):e232.	A7: Publikationstyp
6	Small EJ, Saad F, Hadaschik BA, Graff JN, Mainwaring PN, McQuarrie K, et al. (2018): <i>Patient reported outcomes (PROs) in spartan, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo plus ADT in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC)</i> . <i>Journal of Urology</i> ; 199 (4 Supplement 1):e703-e4.	A7: Publikationstyp
7	Smith MR, Liu G, Martin Shreeve SS, Matheny S, Sosa A, San Kheoh T, et al. (2014): <i>A randomized double-blind, comparative study of ARN-509 plus androgen deprivation therapy (ADT) versus ADT alone in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (M0-CRPC): The SPARTAN trial</i> . <i>Journal of Clinical Oncology Conference</i> ; 32(15 SUPPL. 1)	A7: Publikationstyp
8	Smith M, Antonarakis E, Ryan C, Berry W, Shore N, Liu G, et al. (2016): <i>Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort</i> . <i>European urology</i> [Internet]. 2016; 70(6):[963-70 pp.].	A5: Studientyp
9	Smith MR, Thomas S, Chowdhury S, Olmos D, Li J, Mainwaring PN, et al. (2018): <i>Androgen receptor (AR) anomalies and efficacy of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from the phase 3 SPARTAN study</i> . <i>Cancer Research Conference</i> ; 78(13 Supplement 1).	A7: Publikationstyp
A5 Studientyp nicht wie definiert A7 Keine Publikation von Primärdaten		



**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**Suche nach Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Bolla M, Maingon P, Van Den Bergh ACM, Carrie C, Villa S, Kitsios P, et al. <i>3D-CRT/IMRT with/without short term androgen deprivation in localized T1b-cT2aN0M0 prostate cancer (EORTC 22991)</i> . Radiotherapy and Oncology. 2014;111:S206.	Publikationstyp
2	Antonarakis ES, Kibel AS, Adams GW, Karsh LI, Elfiky A, Shore ND, et al. <i>A randomized phase 2 study evaluating optimal sequencing of sipuleucel-T (sip-T) and androgen deprivation therapy (ADT) in biochemically recurrent prostate cancer (BRPC): Preliminary clinical data</i> . Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
3	Antonarakis ES, Kibel AS, Adams GW, Karsh LI, Elfiky A, Shore ND, et al. <i>A randomized phase 2 study evaluating the optimal sequencing of sipuleucel-T and androgen deprivation therapy (ADT) in biochemically-recurrent prostate cancer (BRPC): Immune results with a focus on humoral responses</i> . European Urology, Supplements. 2014;13(1):e980.	Publikationstyp
4	Antonarakis ES, Kibel AS, Adams G, Karsh LI, Elfiky A, Shore ND, et al. <i>A randomized phase II study evaluating the optimal sequencing of sipuleucel-T and androgen deprivation therapy (ADT) in biochemically recurrent prostate cancer (BRPC): Immune results</i> . Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
5	Bilusic M, Gulley JL, Heery C, Apolo AB, Arlen PM, Rauckhorst M, et al. <i>A randomized phase II study of flutamide with or without PSA-TRICOM in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC)</i> . Journal of Clinical Oncology. 2011;29(7 SUPPL. 1).	Publikationstyp
6	Morris MJ, Gleave ME, Armstrong AJ, Carducci MA, Saad F, Lacuna KP, et al. <i>A randomized, open label, multicenter, phase 3, 2-arm study of androgen deprivation with leuprolide (L), +/- docetaxel (D) for clinically asymptomatic prostate cancer (PC) subjects with a rising PSA following definitive local therapy: Safety results</i> . Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
7	James N, De Bono J, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley D, et al. <i>Adding abiraterone for patients (pts) with high-risk prostate cancer (PCa) starting long-term androgen deprivation therapy (ADT): outcomes in non-metastatic (M0) patients from STAMPEDE (NCT00268476)</i> . Annals of oncology Conference: 42nd ESMO congress, ESMO. 2017;28(Supplement 5):v620.	Publikationstyp
8	<i>Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol</i> . Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data	Duplikat

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. 2018;29(5):1235.	
9	Thomsen FB, Brasso K, Berg KD, Gerds TA, Johansson JE, Angelsen A, et al. <i>Associations between PSA kinetics and cause-specific mortality in patients with localised prostate cancer managed observationally: A sub-group analysis of the SPCG-6 study</i> . European Urology, Supplements. 2015;14(2):e323.	Publikationstyp
10	Langley RE, Duong T, Jovic G, Cafferty F, Honeyfield L, Abel R, et al. <i>Bone density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A randomized comparison between transdermal estrogen and luteinising hormone-releasing hormone agonists</i> . Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
11	He X HB, Fu W GJ, Zhang L YY, Shongtao ZZ. <i>Cascodex (Bicalutamide) therapy for locally advanced prostate cancer</i> . Chinese journal of andrology. 2007;21(12):49.	Publikationstyp
12	<i>Clinical Outcomes and Testosterone Levels Following Continuous Androgen Deprivation in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: a Post Hoc Analysis of the ICELAND Study</i> . 2017.	Duplikat
13	Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, Jurincic-Winkler C, Varenhorst E, Lunglmayr G, et al. <i>Comparison of an LH-RH analogue (goeserelin acetate, 'Zoladex') with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: final survival results of an international multicentre randomized-trial</i> . European Urology. 2000;37(2):205.	Duplikat
14	Marx GM, Smith MR, Saad F, Shore ND, Oudard S, Miller K, et al. <i>Denosumab prolongs bone-metastasis-free survival in men with non-metastatic castrate-resistant prostate cancer presenting with aggressive prostate-specific antigen kinetics: A post hoc subset analysis</i> . Asia-Pacific journal of clinical oncology. 2012;8:45.	Publikationstyp
15	Lawton CAF, Dignam JJ, Hanks GE, Lepor H, Grignon D, Brereton HD, et al. <i>Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: Long-term update of nrg oncology/RTOG 9202</i> . International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2015;93(3 SUPPL. 1):S44.	Publikationstyp
16	Bolla M, Maingon P, Van Den Bergh ACM, Carrie C, Villa S, Kitsios P, et al. <i>Effect of 6 months of androgen deprivation therapy on progression-free survival and quality of life in localized T1b-cT2aN0M0 prostate cancer</i> . European Urology, Supplements. 2015;14(2):e1021.	Publikationstyp
17	Fourcade RO, Richaud P, Brune D, Colombel P, Sarramon JP, Fournier G, et al. <i>Effect of bicalutamide 150 mg, after 3 years of median follow-up, in non-metastatic prostatic cancer</i> . 2003;13(3):430.	Publikationstyp
18	Smith MR, Saad F, Shore ND, Oudard S, Miller K, Tombal B, et al. <i>Effect of denosumab on prolonging bone-metastasis-free survival (BMFS) in men with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) presenting with aggressive PSA kinetics</i> . Journal of Clinical Oncology. 2012;30(5 SUPPL. 1).	Publikationstyp
19	Saad F, Smith MR, Shore ND, Oudard S, Miller K, Tombal B, et al. <i>Effect of denosumab on prolonging bone-metastasis free survival (BMFS) in men with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (CRPC) presenting with aggressive PSA kinetics</i> . Journal of Clinical Oncology. 2012;30(15 SUPPL. 1).	Duplikat

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
20	<i>High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial.</i> Lancet oncology. 2015;16(3):320.	Duplikat
21	Antonarakis ES, Kibel AS, Adams GW, Karsh LI, Elfiky A, Shore ND, et al. <i>Immune responses and clinical outcomes in STAND, a randomized phase 2 study evaluating optimal sequencing of sipuleucel-T (sip-T) and androgen deprivation therapy (ADT) in biochemically-recurrent prostate cancer (BRPC) after local therapy failure.</i> Journal of Clinical Oncology. 2015;33(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
22	Saad F, Penson D, Attard G, Hussain M, Sternberg C, Naidoo S, et al. <i>Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castrationresistant prostate cancer: prosper study results.</i> Journal of urology. 2018;199(4 Supplement 1):e703.	Publikationstyp
23	James ND, Spears MR, Clarke NW, Sydes MR, Parker CC, Dearnaley DP, et al. <i>Impact of node status and radiotherapy on failure-free survival in patients with newlydiagnosed non-metastatic prostate cancer: Data from &gt;690 patients in the control arm of the stampede trial.</i> International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2014;90(1 SUPPL. 1):S13.	Publikationstyp
24	Bolla M, Maingon P, Fourneret P, Artignan X, Descotes JL. <i>Indications of the association of radiotherapy and hormonal treatment in prostate cancer.</i> 2005;9(6-7):394.	Publikationstyp
25	Shipley WU, Hunt D, Lukka HR, Major P, Heney NM, Grignon D, et al. <i>Initial report of RTOG 9601, a phase III trial in prostate cancer: Effect of anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) on freedom from progression and incidence of metastatic disease in patients following radical prostatectomy (RP) with pT2-3,NO disease and elevated PSA levels.</i> Journal of Clinical Oncology. 2011;29(7 SUPPL. 1).	Publikationstyp
26	Tunn U, Canepa G, Kienle E. <i>Intermittent androgen deprivation in patients with PSA relapse after radical prostatectomy.</i> Urology. 2013;82(3 SUPPL. 1):S48.	Publikationstyp
27	Schulman C, Cornel E, Matveev V, Schraml J, Bensadoun H, Warnack W, et al. <i>Intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with relapsing or locally advanced prostate cancer: A phase 3b randomized study (ICELAND).</i> Journal of urology. 2015;193(4 SUPPL. 1):e938.	Publikationstyp
28	Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza A, et al. <i>Long vs. short-term androgen deprivation plus 78 Gy 3DCRT for prostate cancer: Preliminary results DART01/05 trial.</i> Radiotherapy and Oncology. 2012;103:S18.	Publikationstyp
29	Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, Johansson JE, Angelsen A, Tammela TLJ, et al. <i>Long-term survival update of the Scandinavian Prostate Cancer Group 6 study: Bicalutamide 150 mg daily versus placebo in hormone-naïve, non-metastatic prostate cancer.</i> Journal of Clinical Oncology. 2015;33(7 SUPPL. 1).	Publikationstyp
30	Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Segundo CGS, Rodriguez MAC, et al. <i>Long-term versus short-term androgen deprivation combined with high-dose radiotherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: A randomized controlled trial (DART01/05).</i> Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
31	Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Cabeza A, Gonzalez San Segundo C, et al. <i>Long-term vs. short-term androgen deprivation combined with high-dose radiotherapy for intermediate and high-risk prostate cancer: Preliminary results of a gicor phase III randomized trial</i> . International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2011;81(2 SUPPL. 1):S40.	Publikationstyp
32	Rodda SL, Tyldesley S, Keyes M, McKenzie M, Pai HH, Duncan G, et al. <i>Low-dose-rate prostate brachytherapy is superior to dose-escalated EBRT for unfavorable risk prostate cancer: The results of the ascende-RT randomized control trial</i> . International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2015;93(3 SUPPL. 1):E191.	Publikationstyp
33	Denham JW, Joseph DJ, Lamb DS, Spry N, Duchesne GM, Matthews J, et al. <i>Main oncologic endpoints of the TROG 03.04 (RADAR) Trial for men with locally advanced prostate cancer</i> . Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
34	Homma Y. <i>Neoadjuvant androgen deprivation preceding to radical prostatectomy--its role in short-term and long-term outcomes</i> . Nihon rinsho [Japanese journal of clinical medicine]. 1998;56(8):2162.	Publikationstyp
35	Hirano D, Nagane Y, Satoh K, Mochida J, Sugimoto S, Ichinose T, et al. <i>Neoadjuvant LHRH analog plus estramustine phosphate combined with three-dimensional conformal radiotherapy for intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomized study</i> . International urology and nephrology. 2010;42(1):81.	Endpunkte
36	Walczak JR, Carducci MA, Eastern Cooperative Oncology Group E. <i>Phase 3 randomized trial evaluating second-line hormonal therapy versus docetaxel-estramustine combination chemotherapy on progression-free survival in asymptomatic patients with a rising prostate-specific antigen level after hormonal therapy for prostate cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group (E1899), Intergroup/Clinical Trials Support Unit study</i> . Urology. 2003;62 Suppl 1:141.	Endpunkte
37	Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza A, et al. <i>Phase III trial comparing long-term versus short-term androgen deprivation combined with high-dose radiotherapy for localized prostate cancer: GICOR protocol DART01/05</i> . Journal of Clinical Oncology. 2011;29(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
38	Malone S, Eapen L, E C, Kendal W, MacRae R, D'Amico A, et al. <i>Preliminary results of a randomized trial of optimal timing of dose escalated (76 GY) radiation and 6 months ADT in prostate cancer</i> . International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2012;84(3 SUPPL. 1):S362.	Publikationstyp
39	Rao MP, Kumar A, Goyal NK, Trivedi S, Dwivedi US, Singh PB. <i>Prevention of bone mineral loss by zoledronic acid in men with prostate carcinoma receiving androgen deprivation therapy: a prospective randomized trial in an indian population</i> . Current urology. 2008;2(2):79.	Endpunkte
40	Williams SG, Davis ID, Sweeney C, Stockler MR, Martin A, Hague W, et al. <i>Randomised phase 3 trial of enzalutamide in androgen deprivation therapy with radiation therapy for high risk, clinically localised, prostate cancer: enzarad (anzup 1303)</i> . 2015;11:149.	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
41	Kibel A, Drake C, Adams G, Karsh L, Elfiky A, Shore N, et al. <i>Randomized phase 2 study evaluating optimal sequencing of sipuleucel-t and androgen deprivation therapy (STAND) in biochemically recurrent prostate cancer: Preliminary clinical outcomes.</i> Journal of urology. 2015;193(4 SUPPL. 1):e1089.	Publikationstyp
42	Zapatero A, Guerrero A, Maldonado J, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodriguez M, et al. <i>Randomized phase 3 trial of adjuvant androgen deprivation in combination with high-dose conformal radiation therapy in intermediate-and high-risk localized prostate cancer.</i> International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2014;90(1 SUPPL. 1):S1.	Publikationstyp
43	Antonarakis ES, Kibel A, Tyler RC, McCoy C, Wang Y, Sheikh NA, et al. <i>Randomized phase II trial evaluating the optimal sequencing of sipuleucel-T and androgen-deprivation therapy (ADT) in patients (pts) with biochemically recurrent prostate cancer (BRPC).</i> Journal of Clinical Oncology. 2013;31(6 SUPPL. 1).	Publikationstyp
44	Taneja SS. <i>Re: high-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial.</i> 2015;194(4):989.	Publikationstyp
45	Fossa SD, Widmark A, Klepp OH, Wiklund F, Angelsen A, Damber JE. <i>Ten-and 15-year prostate cancer-specific survival in patients with nonmetastatic high-risk prostate cancer randomized to lifelong hormone treatment alone or combined with radiotherapy (SPCG VII).</i> Journal of Clinical Oncology. 2014;32(4 SUPPL. 1).	Publikationstyp
46	Gonzalez-san Segundo C, Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Cabeza M, et al. <i>Testosterone kinetics after androgen-deprivation therapy in intermediate and high risk prostate cancer: Results from a randomized trial (DART01/05).</i> Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. 2013;18:S102.	Publikationstyp
47	Majumder K, Brandberg Y, Johansson H, Castellanos E, Nilsson S. <i>The effect on prostate volume of anti-androgen versus total androgen blockade in prostate cancer patients-a randomized study.</i> European journal of cancer. 2015;51:S485.	Publikationstyp
48	Wilke D, Wood L, Walker H, Bell D, Rendon RA, Hollenhorst H, et al. <i>The ELDORADO study: A phase II randomised study of concurrent weekly docetaxel, IMRT, and ladt in patients with high-risk prostate cancer.</i> Journal of Clinical Oncology. 2013;31(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
49	Aggarwal RR, Alumkal JJ, Szmulewitz RZ, Higano CS, Bryce AH, Yu MK, et al. <i>The role of highly selective androgen receptor (AR) targeted therapy in men with biochemically relapsed hormone sensitive prostate cancer.</i> Journal of Clinical Oncology. 2015;33(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
50	Pedley ID, Frew JA, Wilson JM, Abdul Razak AR, Azzabi A, McMenemin R, et al. <i>Tolerability and efficacy of anti-androgen manipulation versus taxotere and anti-androgen manipulation in patients with hormone-naive, high-risk/metastatic prostate cancer: A phase II, open-labeled, randomized study.</i> Journal of Clinical Oncology. 2011;29(7 SUPPL. 1).	Publikationstyp
51	Denham J, Steigler A, Lamb DS, Joseph DJ, Matthews J, Atkinson C, et al. <i>Variations in androgen dependent clinical progression kinetics in locally advanced prostate cancer.</i> European journal of cancer. 2011;47:S504.	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
52	Vale C, Rydzewska LH, Tierney JF, Albiges L, Clarke NW, Fisher DJ, et al. <i>What is the current evidence for adding docetaxel or bisphosphonates to androgen deprivation therapy (ADT) in men with hormone sensitive prostate cancer? A systematic review and meta-analyses.</i> European journal of cancer. 2015;51:S719.	Publikationstyp
53	Nguyen PL, Haddad Z, Ross AE, Martin NE, Deheshi S, Lam LLC, et al. <i>Ability of a Genomic Classifier to Predict Metastasis and Prostate Cancer-specific Mortality after Radiation or Surgery based on Needle Biopsy Specimens.</i> European Urology. 2017;72(5):845.	Studientyp
54	Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, Halperin R, Pai H, McKenzie M, et al. <i>Androgen Suppression Combined with Elective Nodal and Dose Escalated Radiation Therapy (the ASCENDE-RT Trial): An Analysis of Survival Endpoints for a Randomized Trial Comparing a Low-Dose-Rate Brachytherapy Boost to a Dose-Escalated External Beam Boost for High- and Intermediate-risk Prostate Cancer.</i> International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2017;98(2):275.	Endpunkte
55	Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM, Macedo LT. <i>Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: A systematic review.</i> BMC Cancer. 2012;12:54.	Endpunkte
56	Rachner TD, Tsourdi E, Hofbauer LC. <i>Apalutamide and metastasis-free survival in prostate cancer.</i> New England Journal of Medicine. 2018;378(26):2541.	Publikationstyp
57	Tyrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P, et al. <i>Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: Results from the randomised Early Prostate Cancer Programme.</i> Radiotherapy and Oncology. 2005;76(1):4.	Endpunkte
58	Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P, Hasler E, Bromham N. <i>Hormone and Radiotherapy versus Hormone or Radiotherapy Alone for Non-metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review with Meta-analyses.</i> Clinical Oncology. 2014;26(10):21.	Publikationstyp
59	Kirk D. <i>Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council trial.</i> British Journal of Urology. 1997;79(2):235.	Duplikat
60	Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. <i>Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01.</i> Journal of Clinical Oncology. 2007;25(34):5366.	Endpunkte
61	Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. <i>Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer.</i> Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006(4):CD006019.	Endpunkte
62	Tunio MA, Al-Asiri M, Al-Amro A, Bayoumi Y, Fareed M. <i>Optimal prophylactic and definitive therapy for bicalutamide-induced gynecomastia: Results of a meta-analysis.</i> Current Oncology. 2012;19(4):280.	Endpunkte
63	Haidl F, Heidenreich A, Pfister D. <i>Re: Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer.</i> European Urology. 2018;74(2):237.	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
64	Heinrich D, Russnes KM, Oldenburg J. <i>Re: Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer</i> . <i>European Urology</i> . 2018;74(2):236.	Publikationstyp
65	Kass-Iliyya A, Jovic G, Murphy C, Fisher C, Syndikus I, Jose C, et al. <i>Two-years Postradiotherapy Biopsies: Lessons from MRC RT01 Trial</i> . <i>European Urology</i> . 2018;73(6):968.	Endpunkte
66	Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, Liu Y, Bang H, Melnikow J. 2018.	Studientyp
67	Klotz LH, McNeill IY, Kebabdjian M, Zhang L, Chin JL. <i>A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study</i> . <i>European Urology</i> . 2013;63(5):927.	Endpunkte
68	Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. <i>A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer</i> . <i>European Urology</i> . 1998;33(5):447.	Endpunkte
69	Iversen P, Tammela TLJ, Vaage S, Lukkarinen O, Lodding P, Bull-Njaa T, et al. <i>A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer. First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6</i> . <i>European Urology</i> . 2002;42(3):204.	Endpunkte
70	Chu FM, Sartor O, Gomella L, Rudo T, Somerville MC, Heregthy B, et al. <i>A randomised, double-blind study comparing the addition of bicalutamide with or without dutasteride to GnRH analogue therapy in men with non-metastatic castrate-resistant prostate cancer</i> . <i>European journal of cancer (Oxford, England : 1990)</i> . 2015;51(12):1555.	Endpunkte
71	Thorsen L, Nilsen TS, Raastad T, Courneya KS, Skovlund E, Fossa SD. <i>A randomized controlled trial on the effectiveness of strength training on clinical and muscle cellular outcomes in patients with prostate cancer during androgen deprivation therapy: rationale and design</i> . <i>BMC Cancer</i> . 2012;12:123.	Endpunkte
72	James ND, e Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. <i>Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy</i> . <i>The New England journal of medicine</i> . 2017;377(4):338.	Endpunkte
73	Lamb DS, Denham JW, Mameghan H, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. <i>Acceptability of short term neo-adjuvant androgen deprivation in patients with locally advanced prostate cancer</i> . <i>Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology</i> . 2003;68(3):255.	Endpunkte
74	Mason MD, Clarke NW, James ND, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AWS, et al. <i>Adding Celecoxib With or Without Zoledronic Acid for Hormone-Naive Prostate Cancer: Long-Term Survival Results From an Adaptive, Multiarm, Multistage, Platform, Randomized Controlled Trial</i> . <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 2017;35(14):1530.	Endpunkte
75	Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. <i>Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a</i>	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>systematic review and meta-analyses of aggregate data</i> . The Lancet Oncology. 2016;17(2):243.	
76	James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. <i>Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial</i> . Lancet (London, England). 2016;387(10024):1163.	Endpunkte
77	Bolla M. <i>Adjuvant hormonal treatment with radiotherapy for locally advanced prostate cancer</i> . European Urology. 1999;35 Suppl 1:23.	Studientyp
78	Madan RA, Gulley JL, Schlom J, Steinberg SM, Liewehr DJ, Dahut WL, et al. <i>Analysis of overall survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with vaccine, nilutamide, and combination therapy</i> . Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2008;14(14):4526.	Endpunkte
79	Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. <i>Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years</i> . BJU international. 2010;105(8):1074.	Endpunkte
80	Iversen P. <i>Antiandrogen monotherapy: indications and results</i> . Urology. 2002;60(3 Suppl 1):64.	Studientyp
81	Sartor AO, Tangen CM, Hussain MHA, Eisenberger MA, Parab M, Fontana JA, et al. <i>Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426)</i> . Cancer. 2008;112(11):2393.	Endpunkte
82	Arlen PM, Gulley JL, Todd N, Lieberman R, Steinberg SM, Morin S, et al. <i>Antiandrogen, vaccine and combination therapy in patients with nonmetastatic hormone refractory prostate cancer</i> . The Journal of urology. 2005;174(2):539.	Endpunkte
83	Nguyen PL, Je Y, Schutz FAB, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, et al. <i>Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials</i> . JAMA. 2011;306(21):2359.	Endpunkte
84	Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DMA, et al. <i>Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme</i> . Prostate cancer and prostatic diseases. 2005;8(2):194.	Endpunkte
85	Iversen P, Johansson J-E, Lodding P, Lukkarinen O, Lundmo P, Klarskov P, et al. <i>Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6</i> . The Journal of urology. 2004;172(5 Pt 1):1871.	Endpunkte
86	Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, et al. <i>Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression</i> . Urology. 2001;58(2):146.	Endpunkte



Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
87	Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DMA, et al. <i>Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early non-metastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up</i> . Prostate cancer and prostatic diseases. 2007;10(1):87.	Endpunkte
88	Iversen P, Johansson J-E, Lodding P, Kylmala T, Lundmo P, Klarskov P, et al. <i>Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years</i> . Scandinavian journal of urology and nephrology. 2006;40(6):441.	Endpunkte
89	Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K. <i>Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years</i> . The Journal of urology. 2004;172(5 Pt 1):1865.	Endpunkte
90	Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. <i>Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer</i> . The Journal of urology. 2004;171(6 Pt 1):2272.	Endpunkte
91	McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. <i>Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer</i> . BJU international. 2006;97(2):247.	Endpunkte
92	See WA, Wirth MP, McLeod DG, Iversen P, Klimberg I, Gleason D, et al. <i>Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate cancer program</i> . The Journal of urology. 2002;168(2):429.	Endpunkte
93	Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, et al. <i>Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup</i> . The Journal of urology. 2000;164(5):1579.	Endpunkte
94	<i>Bicalutamide</i> . Prescrire international. 2007;16(88):67.	Publikationstyp
95	Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC, et al. <i>Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis</i> . Annals of internal medicine. 2017;167(5):341.	Endpunkte
96	Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Baert L, Tammela T, et al. <i>Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years</i> . Urology. 1998;51(3):389.	Endpunkte
97	James ND, Sydes MR, Mason MD, Clarke NW, Anderson J, Dearnaley DP, et al. <i>Celecoxib plus hormone therapy versus hormone therapy alone for hormone-sensitive prostate cancer: first results from the STAMPEDE multiarm, multistage, randomised controlled trial</i> . The Lancet Oncology. 2012;13(5):549.	Endpunkte
98	Tombal B, Cornel EB, Persad R, Stari A, Gomez Veiga F, Schulman C. <i>Clinical Outcomes and Testosterone Levels Following Continuous Androgen Deprivation in Patients with Relapsing or Locally Advanced</i>	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>Prostate Cancer: A Post Hoc Analysis of the ICELAND Study.</i> The Journal of urology. 2017;198(5):1054.	
99	Abdel-Rahman O. <i>Combined Chemohormonal Strategy in Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Studies.</i> Clinical genitourinary cancer. 2016;14(3):203.	Endpunkte
100	Janknegt RA, Boon TA, van de Beek C, Grob P. <i>Combined hormono/chemotherapy as primary treatment for metastatic prostate cancer: a randomized, multicenter study of orchiectomy alone versus orchiectomy plus estramustine phosphate.</i> The Dutch Estracyt Study Group. Urology. 1997;49(3):411.	Endpunkte
101	Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. <i>Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study.</i> The Journal of urology. 1998;159(6):2030.	Endpunkte
102	Trump DL. <i>Commentary on "Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy."</i> Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators, Genitourinary Medical Oncology Program, Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California, San Francisco, CA. <i>N Engl J Med</i> 2013;368(2):138-48 [Epub 2012 Dec 10]; <i>N Engl J Med</i> 2013;368(6):584. Urologic oncology. 2013;31(8):1846.	Publikationstyp
103	Lukkarinen O, Kontturi M. <i>Comparison of a long-acting LHRH agonist and polyoestradiol phosphate in the treatment of advanced prostatic carcinoma. An open prospective, randomized multicentre study.</i> Scandinavian journal of urology and nephrology. 1994;28(2):171.	Endpunkte
104	Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. <i>Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis.</i> European Urology. 2018;73(6):834.	Endpunkte
105	Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, Jurincic-Winkler C, Varenhorst E, Lunglmayr G, et al. <i>Comparison of an LH-RH analogue (Goserelin acetate, 'Zoladex') with combined androgen blockade in advanced prostate cancer: final survival results of an international multicentre randomized-trial.</i> International Prostate Cancer Study Group. European Urology. 2000;37(2):205.	Endpunkte
106	Aro J, Haapiainen R, Kajanti M, Rannikko S, Alfthan O. <i>Comparison of endocrine and radiation therapy in locally advanced prostatic cancer.</i> European Urology. 1988;15(3-4):182.	Endpunkte
107	Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Sankila A, Viitanen J, Lundstedt S, et al. <i>Comparison of intermittent and continuous androgen deprivation and quality of life between patients with locally advanced and patients with metastatic prostate cancer: a post hoc analysis of the randomized FinnProstate Study VII.</i> Scandinavian journal of urology. 2014;48(6):513.	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
108	Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. <i>Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time</i> . Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(30):3800.	Endpunkte
109	Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. <i>Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial</i> . Lancet (London, England). 2012;379(9810):39.	Intervention
110	Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, et al. <i>Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer</i> . The New England journal of medicine. 2009;361(8):745.	Endpunkte
111	Studer UE, Whelan P, Wimpissinger F, Casselman J, e Reijke TM, Knonagel H, et al. <i>Differences in time to disease progression do not predict for cancer-specific survival in patients receiving immediate or deferred androgen-deprivation therapy for prostate cancer: final results of EORTC randomized trial 30891 with 12 years of follow-up</i> . European Urology. 2014;66(5):829.	Endpunkte
112	Smith MR, Cook R, Lee K-A, Nelson JB. <i>Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer</i> . Cancer. 2011;117(10):2077.	Endpunkte
113	Liauw SL, Stadler WM, Correa D, Weichselbaum RR, Jani AB. <i>Dose-escalated radiotherapy for high-risk prostate cancer: outcomes in modern era with short-term androgen deprivation therapy</i> . International journal of radiation oncology, biology, physics. 2010;77(1):125.	Endpunkte
114	Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. <i>Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial</i> . Annals of internal medicine. 2007;146(6):416.	Endpunkte
115	Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J-E, Angelsen A, Fransson P, et al. <i>Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial</i> . Lancet (London, England). 2009;373(9660):301.	Endpunkte
116	Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. <i>Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial</i> . Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(18):2098.	Endpunkte
117	Pavone-Macaluso M, Schroder FH, e Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, et al. <i>EORTC protocol 30761: a randomized study of non-metastatic and metastatic prostatic cancer treated by cyproterone acetate versus diethylstilbestrol and medroxyprogesterone acetate</i> . European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group. Progress in clinical and biological research. 1989;303:111.	Publikationstyp
118	Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. <i>Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy</i>	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial.</i> The Lancet Oncology. 2007;8(6):475.	
119	Rajan P, Frew JA, Wilson JM, Azzabi AST, McMenemin RM, Stockley J, et al. <i>Feasibility study of a randomized controlled trial comparing docetaxel chemotherapy and androgen deprivation therapy with sequential prostatic biopsies from patients with advanced non-castration-resistant prostate cancer.</i> Urologic oncology. 2015;33(8):337.e1.	Endpunkte
120	Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. <i>Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(19):2143.	Endpunkte
121	Bruchovsky N, Klotz L, Crook J, Malone S, Ludgate C, Morris WJ, et al. <i>Final results of the Canadian prospective phase II trial of intermittent androgen suppression for men in biochemical recurrence after radiotherapy for locally advanced prostate cancer: clinical parameters.</i> Cancer. 2006;107(2):389.	Publikationstyp
122	Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. <i>Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer.</i> BJU international. 2010;105(8):1082.	Endpunkte
123	Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. <i>Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial.</i> The Lancet Oncology. 2016;17(8):1061.	Endpunkte
124	Studer UE, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, e Reijke T, Hauri D, et al. <i>Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(12):1868.	Endpunkte
125	Tyrrell C. <i>Immediate Treatment with Bicalutamide, 150 mg/d, Following Radiotherapy in Localized or Locally Advanced Prostate Cancer.</i> Reviews in urology. 2004;6 Suppl 2:S29.	Endpunkte
126	<i>Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial.</i> The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. British Journal of Urology. 1997;79(2):235.	Duplikat
127	Brungs D, Chen J, Masson P, Epstein RJ. <i>Intermittent androgen deprivation is a rational standard-of-care treatment for all stages of progressive prostate cancer: results from a systematic review and meta-analysis.</i> Prostate cancer and prostatic diseases. 2014;17(2):105.	Endpunkte
128	Schulman C, Cornel E, Matveev V, Tammela TL, Schraml J, Bensadoun H, et al. <i>Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation Therapy in Patients with Relapsing or Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase 3b Randomised Study (ICELAND).</i> European Urology. 2016;69(4):720.	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
129	Bhoopalam N, Campbell SC, Moritz T, Broderick WR, Iyer P, Arcenas AG, et al. <i>Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy</i> . The Journal of urology. 2009;182(5):2257.	Endpunkte
130	Gulley JL, Aragon-Ching JB, Steinberg SM, Hussain MH, Sartor O, Higan CS, et al. <i>Kinetics of serum androgen normalization and factors associated with testosterone reserve after limited androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer</i> . The Journal of urology. 2008;180(4):1432.	Endpunkte
131	Yee DS, Lowrance WT, Eastham JA, Maschino AC, Cronin AM, Rabbani F. <i>Long-term follow-up of 3-month neoadjuvant hormone therapy before radical prostatectomy in a randomized trial</i> . BJU international. 2010;105(2):185.	Endpunkte
132	Prayer-Galetti T, Sacco E, Pagano F, Gardiman M, Cisternino A, Betto G, et al. <i>Long-term follow-up of a neoadjuvant chemohormonal taxane-based phase II trial before radical prostatectomy in patients with non-metastatic high-risk prostate cancer</i> . BJU international. 2007;100(2):274.	Endpunkte
133	Hussain A, Wu Y, Mirmiran A, DiBiase S, Goloubeva O, Bridges B, et al. <i>Long-term follow-up of a prospective trial of trimodality therapy of weekly paclitaxel, radiation, and androgen deprivation in high-risk prostate cancer with or without prior prostatectomy</i> . International journal of radiation oncology, biology, physics. 2012;82(1):167.	Endpunkte
134	Silberstein JL, Poon SA, Sjoberg DD, Maschino AC, Vickers AJ, Bernie A, et al. <i>Long-term oncological outcomes of a phase II trial of neoadjuvant chemohormonal therapy followed by radical prostatectomy for patients with clinically localised, high-risk prostate cancer</i> . BJU international. 2015;116(1):50.	Studientyp
135	Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R-O, et al. <i>Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial</i> . Lancet (London, England). 2002;360(9327):103.	Endpunkte
136	Yang DD, Muralidhar V, Mahal BA, Nezoslosky MD, Labe SA, Vastola ME, et al. <i>Low rates of androgen deprivation therapy use with salvage radiation therapy in patients with prostate cancer after radical prostatectomy</i> . Urologic oncology. 2017;35(9):542.e25.	Endpunkte
137	e Voogt HJ, Suci S, Sylvester R, Pavone-Macaluso M, Smith PH, e Pauw M. <i>Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer trials</i> . The Journal of urology. 1989;141(4):883.	Endpunkte
138	Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. <i>Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer</i> . Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(13):2918.	Studientyp
139	Mason M, Maldonado Pijoan X, Steidle C, Guerif S, Wiegel T, van der Meulen E, et al. <i>Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a</i>	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>randomised non-inferiority trial of degarelix versus goserelin plus bicalutamide.</i> Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2013;25(3):190.	
140	Yoshimura K, Sumiyoshi Y, Hashimura T, Ueda T, Kamiryo Y, Yamamoto A, et al. <i>Neoadjuvant flutamide monotherapy for locally confined prostate cancer.</i> International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2003;10(4):190.	Endpunkte
141	Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. <i>Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer: a Cochrane systematic review.</i> BJU international. 2015;116(1):30.	Endpunkte
142	Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. <i>Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer.</i> The Cochrane database of systematic reviews. 2014(6):CD009266.	Endpunkte
143	Igawa T, Tsurusaki T, Nomata K, Hayashi M, Furukawa M, Sakai H. <i>Oncological outcomes of hormonal therapy with a gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a steroidal or non-steroidal antiandrogen in patients with prostate cancer.</i> Anticancer research. 2014;34(4):1983.	Endpunkte
144	Leal F, Figueiredo MAND, Sasse AD. <i>Optimal duration of androgen deprivation therapy following radiation therapy in intermediate- or high-risk nonmetastatic prostate cancer: A systematic review and metaanalysis.</i> International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology. 2015;41(3):425.	Endpunkte
145	Aro J, Haapiainen R, Kajanti M, Rannikko S, Alfthan O. <i>Orchiectomy, estrogen therapy and radiotherapy in locally advanced (T3-4 M0) prostatic cancer.</i> Scandinavian journal of urology and nephrology Supplementum. 1988;110:103.	Endpunkte
146	Denham JW, Steigler A, Tai K-H, Joseph D, Matthews J, Atkinson C, et al. <i>Paradoxical metastatic progression following 3 months of neoadjuvant androgen suppression in the TROG 96.01 trial for men with locally advanced prostate cancer.</i> Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2013;107(2):123.	Endpunkte
147	Mikkola AK, Ruutu ML, Aro JL, Rannikko SA, Salo JO. <i>Parenteral polyoestradiol phosphate vs orchidectomy in the treatment of advanced prostatic cancer. Efficacy and cardiovascular complications: a 2-year follow-up report of a national, prospective prostatic cancer study. Finnprostate Group.</i> British Journal of Urology. 1998;82(1):63.	Endpunkte
148	Cai T, Bartoletti R. <i>Patient quality of life safeguarding: the primary aim in nonmetastatic prostate cancer patients.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(22):3385.	Publikationstyp
149	Padhi D, Higano CS, Shore ND, Sieber P, Rasmussen E, Smith MR. <i>Pharmacological inhibition of myostatin and changes in lean body mass and lower extremity muscle size in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.</i> The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2014;99(10):E1967.	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
150	Nelson JB, Love W, Chin JL, Saad F, Schulman CC, Sleep DJ, et al. <i>Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer.</i> Cancer. 2008;113(9):2478.	Endpunkte
151	Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, Sobczak ML, Asbell SO, Rajan R, et al. <i>Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02.</i> International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;73(3):672.	Endpunkte
152	Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, et al. <i>Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate.</i> International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;50(5):1243.	Endpunkte
153	Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, et al. <i>Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997;15(3):1013.	Publikationstyp
154	Levy ME, Perera S, van Londen GJ, Nelson JB, Clay CA, Greenspan SL. <i>Physical function changes in prostate cancer patients on androgen deprivation therapy: a 2-year prospective study.</i> Urology. 2008;71(4):735.	Endpunkte
155	Ogita S, Tejwani S, Heilbrun L, Fontana J, Heath E, Freeman S, et al. <i>Pilot Phase II Trial of Bevacizumab Monotherapy in Nonmetastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer.</i> ISRN oncology. 2012;2012:242850.	Endpunkte
156	Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM. <i>Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0 M0 prostatic carcinoma.</i> The European Study Group on Neoadjuvant Treatment of Prostate Cancer. Urology. 1997;49(3A Suppl):65.	Endpunkte
157	Haapiainen R, Rannikko S, Alfthan O, Adlercreutz H. <i>Pretreatment plasma levels of testosterone and sex hormone binding globulin binding capacity in relation to clinical staging and survival in prostatic cancer patients.</i> The Prostate. 1988;12(4):325.	Endpunkte
158	Wirth M, Tammela T, Cicalese V, Gomez Veiga F, Delaere K, Miller K, et al. <i>Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS).</i> European Urology. 2015;67(3):482.	Endpunkte
159	Jung JH, Risk MC, Goldfarb R, Reddy B, Coles B, Dahm P. <i>Primary cryotherapy for localised or locally advanced prostate cancer.</i> The Cochrane database of systematic reviews. 2018;5:CD005010.	Endpunkte
160	Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergstrom R. <i>Primary orchiectomy versus estrogen therapy in advanced prostatic cancer--a</i>	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>randomized study: results after 7 to 10 years of followup.</i> The Journal of urology. 1991;145(3):519.	
161	Eriksson A, Carlstrom K. <i>Prognostic value of serum hormone concentrations in prostatic cancer.</i> The Prostate. 1988;13(3):249.	Endpunkte
162	Tyrrell CJ, Payne H, Tammela TLJ, Bakke A, Lodding P, Goedhals L, et al. <i>Prophylactic breast irradiation with a single dose of electron beam radiotherapy (10 Gy) significantly reduces the incidence of bicalutamide-induced gynecomastia.</i> International journal of radiation oncology, biology, physics. 2004;60(2):476.	Endpunkte
163	Wilt T. <i>Prostate cancer: non-metastatic.</i> Clinical evidence. 2002(7):812.	Studientyp
164	Denham JW, Wilcox C, Joseph D, Spry NA, Lamb DS, Tai K-H, et al. <i>Quality of life in men with locally advanced prostate cancer treated with leuprorelin and radiotherapy with or without zoledronic acid (TROG 03.04 RADAR): secondary endpoints from a randomised phase 3 factorial trial.</i> The Lancet Oncology. 2012;13(12):1260.	Endpunkte
165	Lennernas B, Majumder K, Damber J-E, Albertsson P, Holmberg E, Brandberg Y, et al. <i>Radical prostatectomy versus high-dose irradiation in localized/locally advanced prostate cancer: A Swedish multicenter randomized trial with patient-reported outcomes.</i> Acta oncologica (Stockholm, Sweden). 2015;54(6):875.	Endpunkte
166	Smith MR, Fallon MA, Lee H, Finkelstein JS. <i>Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial.</i> The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2004;89(8):3841.	Endpunkte
167	Creak A, Hall E, Horwich A, Eeles R, Khoo V, Huddart R, et al. <i>Randomised pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: long-term follow-up.</i> British journal of cancer. 2013;109(3):651.	Endpunkte
168	Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. <i>Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(9):1038.	Endpunkte
169	Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. <i>Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer.</i> The Journal of urology. 2003;169(6):2008.	Endpunkte
170	Choo R, Lukka H, Cheung P, Corbett T, Briones-Urbina R, Vieth R, et al. <i>Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy.</i> International journal of radiation oncology, biology, physics. 2013;85(5):1239.	Endpunkte
171	Taneja SS. <i>Re: A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the cancer and osteoporosis research with alendronate and leuprolide (CORAL) study.</i> The Journal of urology. 2013;189(5):1714.	Publikationstyp



Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
172	Moschini M, Shariat SF. <i>Re: Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients with Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data from Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial.</i> European Urology. 2016;70(2):398.	Publikationstyp
173	Drewa T. <i>Re: Fritz H. Schroder, Karl-Heinz Kurth, Sophie D. Fossa, et al. Early versus delayed endocrine treatment of T2-T3 pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumour: final results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer protocol 30846 after 13 years of follow-up (a randomised controlled trial).</i> Eur Urol 2009;55:14-22. European Urology. 2009;55(5):e82.	Publikationstyp
174	Pitts WR, Jr. <i>Re: Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer.</i> The Journal of urology. 2003;170(6 Pt 1):2392.	Publikationstyp
175	Kirollos MM. <i>Re: Urs E. Studer, Laurence Collette, Peter Whelan, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891).</i> Eur Urol 2008;53:941-9 and re: John Anderson. <i>Androgen-deprivation therapy--It's all a matter of timing.</i> Eur Urol 2008;53:869-71. European Urology. 2009;55(2):e40.	Publikationstyp
176	Egerdie RB, Saad F, Smith MR, Tammela TLJ, Heracek J, Sieber P, et al. <i>Responder analysis of the effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.</i> Prostate cancer and prostatic diseases. 2012;15(3):308.	Endpunkte
177	Kachnic LA, Pugh SL, Tai P, Smith M, Gore E, Shah AB, et al. <i>RTOG 0518: randomized phase III trial to evaluate zoledronic acid for prevention of osteoporosis and associated fractures in prostate cancer patients.</i> Prostate cancer and prostatic diseases. 2013;16(4):382.	Endpunkte
178	Smith MR, Saad F, Egerdie B, Sieber PR, Tammela TLJ, Ke C, et al. <i>Sarcopenia during androgen-deprivation therapy for prostate cancer.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(26):3271.	Endpunkte
179	Antonarakis ES, Kibel AS, Yu EY, Karsh LI, Elfiky A, Shore ND, et al. <i>Sequencing of Sipuleucel-T and Androgen Deprivation Therapy in Men with Hormone-Sensitive Biochemically Recurrent Prostate Cancer: A Phase II Randomized Trial.</i> Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research. 2017;23(10):2451.	Endpunkte
180	Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, et al. <i>Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial.</i> The Lancet Oncology. 2014;15(10):1076.	Endpunkte
181	Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. <i>Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):585.	Endpunkte
182	Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Wagner JM, Miller ME, Perera S, et al. <i>Skeletal health after continuation, withdrawal, or delay of</i>	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>alendronate in men with prostate cancer undergoing androgen-deprivation therapy.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(27):4426.	
183	Gandaglia G, Fossati N, Suardi N, Montorsi F, Briganti A. <i>STAMPEDE trial and patients with non-metastatic prostate cancer.</i> Lancet (London, England). 2016;388(10041):234.	Publikationstyp
184	Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M. <i>Subset analysis of RTOG 85-31 and 86-10 indicates an advantage for long-term vs. short-term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy.</i> International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;49(4):947.	Endpunkte
185	Ryan CW, Huo D, Bylow K, Demers LM, Stadler WM, Henderson TO, et al. <i>Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone-sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid.</i> BJU international. 2007;100(1):70.	Endpunkte
186	Thomsen FB, Brasso K, Christensen IJ, Johansson J-E, Angelsen A, Tammela TLJ, et al. <i>Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study.</i> European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(10):1283.	Endpunkte
187	Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, Naimark D, Hoch JS, Papadimitropoulos E, et al. <i>Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures.</i> BJU international. 2018;121(1):17.	Endpunkte
188	Fossa SD, Wiklund F, Klepp O, Angelsen A, Solberg A, Damber J-E, et al. <i>Ten- and 15-yr Prostate Cancer-specific Mortality in Patients with Nonmetastatic Locally Advanced or Aggressive Intermediate Prostate Cancer, Randomized to Lifelong Endocrine Treatment Alone or Combined with Radiotherapy: Final Results of The Scandinavian Prostate Cancer Group-7.</i> European Urology. 2016;70(4):684.	Endpunkte
189	Mikkola A, Aro J, Rannikko S, Ruutu M. <i>Ten-year survival and cardiovascular mortality in patients with advanced prostate cancer primarily treated by intramuscular polyestradiol phosphate or orchiectomy.</i> The Prostate. 2007;67(4):447.	Endpunkte
190	See WA, Tyrrell CJ. <i>The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer.</i> Journal of cancer research and clinical oncology. 2006;132 Suppl 1:S7.	Endpunkte
191	McLeod DG, See WA, Klimberg I, Gleason D, Chodak G, Montie J, et al. <i>The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup.</i> The Journal of urology. 2006;176(1):75.	Endpunkte
192	Ludwig MS, Kuban DA, Strom SS, Du XL, Lopez DS, Yamal J-M. <i>The role of androgen deprivation therapy on biochemical failure and distant metastasis in intermediate-risk prostate cancer: effects of radiation dose escalation.</i> BMC Cancer. 2015;15:190.	Studientyp
193	Tyrrell CJ, Iversen P, Tammela T, Anderson J, Bjork T, Kaisary AV, et al. <i>Tolerability, efficacy and pharmacokinetics of bicalutamide 300 mg, 450 mg or 600 mg as monotherapy for patients with locally advanced or</i>	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>metastatic prostate cancer, compared with castration.</i> BJU international. 2006;98(3):563.	
194	Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, et al. <i>Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate.</i> International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;49(4):937.	Endpunkte
195	Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, e Reijke T, et al. <i>Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891).</i> European Urology. 2008;53(5):941.	Endpunkte
196	Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. <i>Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer.</i> The Journal of urology. 2006;176(3):972.	Endpunkte
197	Nishizawa S, Inagaki T, Iba A, Kikkawa K, Kodama Y, Matsumura N, et al. <i>Zoledronic acid prevents decreases in bone mineral density in patients with prostate cancer undergoing combined androgen blockade.</i> SpringerPlus. 2014;3:586.	Endpunkte
198	Rexer H, Hammerer P. <i>[A multicentric, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of ARN-509 in men with non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (SPARTAN): AUO study AP 82/14].</i> Der Urologe Aug A. 2016;55(3):395.	Publikationstyp
199	Selvaggi FP, Battaglia M, Disabato G, Del MD, Lunglmayr G, Boccardo F, et al. <i>Goserelin depot versus Goserelin depot plus flutamide in the treatment of advanced prostate carcinoma. Results of a randomized international multicentric study.</i> 1992;6(SUPPL. 6):303.	Publikationstyp
200	Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, et al. <i>Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: a Randomized Phase III Trial.</i> European Urology. 2018;(no pagination).	Endpunkte
201	Chen CH, Pu YS. <i>Adjuvant androgen-deprivation therapy following prostate total cryoablation in high-risk localized prostate cancer patients - Open-labeled randomized clinical trial.</i> Cryobiology. 2018;(no pagination).	Endpunkte
202	Botto H, Roupret M, Mathieu F, Richard F. <i>Multicentre randomized trial comparing triptorelin medical castration versus surgical castration in the treatment of locally advanced or metastatic prostate cancer.</i> 2007;17(2):235.	Publikationstyp
203	Zeleftsky MJ. <i>Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial.</i> Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai K-H, Wynne C, Duchesne G, Kovacev O, D'Este C. Urologic oncology: seminars and original investigations. 2006;24(4 SPEC. ISS.):376.	Publikationstyp
204	Pilepich MV, Krall J, Al Sarraf M, Roach M, III, Doggett RL, Sause W, et al. <i>A Phase III trial of androgen suppression before and during radiation therapy (RT) for locally advanced prostatic carcinoma:</i>	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>preliminary report of RTOG Protocol 8610</i> . Proceedings of the american society of clinical oncology. 1993;12:229.	
205	Dal Bo V. <i>Radiotherapy (RT) vs. orchiectomy (ORCH) in locally advanced prostatic cancer (PC): a randomized study</i> . European journal of cancer. 1991;27(Suppl 2):S115.	Publikationstyp
206	<i>A phase III trial (RTOG 8610) comparing external-beam irradiation plus short-term maximal androgen blockade with radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. The Radiation Therapy Oncology Group</i> . European Urology. 1994;26 Suppl 1:3.	Publikationstyp
207	Aro J, Ruutu M, Juusela H, Hansson E, Permi J. <i>Polyestradiol phosphate (160 MG/month) or LHRH analog (buserelin depot) in the treatment of locally advanced or metastasized prostatic cancer</i> . Annales Chirurgiae et Gynaecologiae. 1993;82(SUPPL. 206):5.	Endpunkte
208	Saldana C, Salomon L, Rousseau B, Chaubet-Houdu M, Joly C, Ploussard G, et al. <i>Weekly paclitaxel versus ADT alone in localized high-risk prostate cancer: Results of a single-institution phase II trial</i> . Journal of Clinical Oncology. 2015;33(7 SUPPL. 1).	Publikationstyp
209	Krauss DJ, Hunt D, Bahary J, Souhami L, Gore E, Chafe S, et al. <i>Inferior clinical outcomes for patients with positive post-radiation therapy prostate biopsy: Results from prospective randomized trial RTOG 94-08</i> . International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2013;87(2 SUPPL. 1):S23.	Publikationstyp
210	Gospodarowicz MK, Mason M, Parulekar W, Swanson G, Kirkbride P, Brundage M, et al. <i>Final analysis of intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (NCIC-CTG, Swog, MRC-UK, INT: T94-0110; NCT00002633)</i> . International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2012;84(3 SUPPL. 1):S4.	Publikationstyp
211	Fizazi K, Laplanche A, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, et al. <i>Docetaxel-estramustine in localized high-risk prostate cancer: Results of the French Genitourinary Tumor Group GETUG 12 phase III trial</i> . Journal of Clinical Oncology. 2014;32(15 SUPPL. 1).	Publikationstyp
212	Da Silva Jr FC, De Silva FC, Brausi M, Goncalves F, Kliment J, Queimadelos A, et al. <i>Evaluation of 1045 patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with IAT or MAB - South European urooncological group</i> . Journal of urology. 2014;191(4 SUPPL. 1):e764.	Publikationstyp
213	Xue J, Wang Y, Zheng Y, Zhang J, Qi F, Cheng H, et al. <i>Efficacy characteristics of different therapeutic modalities for locally advanced prostate cancer: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials</i> . Annals of Translational Medicine. 2018;6(18).	Publikationstyp
214	Cuppone F, Bria E, Giannarelli D, Vaccaro V, Milella M, Nistico C, et al. <i>Impact of hormonal treatment duration in combination with radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Meta-analysis of randomized trials</i> . BMC Cancer. 2010;10:675.	Publikationstyp
215	Donnelly BJ, Saliken JC, Brasher PM, Ernst SD, Rewcastle JC, Lau H, et al. <i>A randomized trial of external beam radiotherapy versus</i>	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>cryoablation in patients with localized prostate cancer</i> . Journal of Endourology. 2010;24(8):1217.	
216	Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. <i>Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: A systematic review and meta-analysis of randomised trials</i> . Cancer Treatment Reviews. 2009;35(7):540.	Endpunkte
217	Chin JL, Ng CK, Touma NJ, Pus NJ, Hardie R, Abdelhady M, et al. <i>Randomized trial comparing cryoablation and external beam radiotherapy for T2C-T3B prostate cancer</i> . Prostate cancer and prostatic diseases. 2008;11(1):40.	Endpunkte
218	Da Silva FC, Bono A, Whelan P, Brausi M, Queimadelos M, Portillo J, et al. <i>Intermittent androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: Preliminary experience from an ongoing randomized controlled study of the South European urooncological group</i> . Oncology. 2003;65(SUPPL. 1):24.	Endpunkte
219	Aro J, Ruutu M, Juusela H, Hansson E, Permi J. <i>Polyestradiol phosphate (160 MG/month) or LHRH analog (buserelin depot) in the treatment of locally advanced or metastasized prostatic cancer</i> . Annales Chirurgiae et Gynaecologiae. 1993;82(SUPPL. 206):5.	Endpunkte
220	Fellows GJ, Clark PB, Beynon LL, Boreham J, Keen C, Parkinson MC, et al. <i>Treatment of advanced localised prostatic cancer by orchiectomy, radiotherapy, or combined treatment. A Medical Research Council Study</i> . British Journal of Urology. 1992;70(3):304.	Endpunkte
221	Hou W-H, Huang C-Y, Wang C-C, Lan K-H, Chen C-H, Yu H-J, et al. <i>Impact of androgen-deprivation therapy on the outcome of dose-escalation prostate cancer radiotherapy without elective pelvic irradiation</i> . Asian journal of andrology. 2017;19(5):596.	Endpunkte
222	Sridharan S, Steigler A, Spry NA, Joseph D, Lamb DS, Matthews JH, et al. <i>Oligometastatic bone disease in prostate cancer patients treated on the TROG 03.04 RADAR trial</i> . Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2016;121(1):98.	Endpunkte
223	Rexer H, Graefen M. <i>[Phase III study for local or locally advanced prostate cancer : Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of apalutamide in patients with local high-risk prostate cancer or locally advanced prostate cancer receiving primary radiotherapy (ATLAS) - study AP 90/15 of the AUOJ]</i> . Der Urologe Ausg A. 2017;56(2):243.	Publikationstyp
224	Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. <i>Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial</i> . Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2016;34(18):2098.	Endpunkte
225	Lei J-H, Liu L-R, Wei Q, Song T-R, Yang L, Meng Y, et al. <i>Androgen-deprivation therapy alone versus combined with radiation therapy or chemotherapy for nonlocalized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis</i> . Asian journal of andrology. 2016;18(1):102.	Endpunkte
226	Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, Amin MB, Balogh AG, Chinn DM, et al. <i>Duration of androgen suppression before radiotherapy for</i>	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<i>localized prostate cancer: radiation therapy oncology group randomized clinical trial 9910.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(4):332.	
227	Niraula S, Le LW, Tannock IF. <i>Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(16):2029.	Endpunkte
228	Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. <i>Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival.</i> Cancer. 2009;115(15):3437.	Endpunkte
229	Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M, Ruggeri EM, Sperduti I, et al. <i>Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials.</i> Cancer. 2009;115(15):3446.	Endpunkte
230	Ray ME, Bae K, Hussain MHA, Hanks GE, Shipley WU, Sandler HM. <i>Potential surrogate endpoints for prostate cancer survival: analysis of a phase III randomized trial.</i> Journal of the National Cancer Institute. 2009;101(4):228.	Endpunkte
231	Boustead G, Edwards SJ. <i>Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials.</i> BJU international. 2007;99(6):1383.	Publikationstyp
232	Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. <i>Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(4):800.	Endpunkte
233	Alibhai SMH, Klotz LH. <i>A systematic review of randomized trials in localized prostate cancer.</i> The Canadian journal of urology. 2004;11(1):2110.	Endpunkte
234	Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, et al. <i>Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02.</i> Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2003;21(21):3972.	Endpunkte
235	Akaza H, Homma Y, Okada K, Yokoyama M, Usami M, Hirao Y, et al. <i>A prospective and randomized study of primary hormonal therapy for patients with localized or locally advanced prostate cancer unsuitable for radical prostatectomy: results of the 5-year follow-up.</i> BJU international. 2003;91(1):33.	Endpunkte
236	Bolla M, e Reijke TM, Zurlo A, Collette L. <i>Adjuvant hormone therapy in locally advanced and localized prostate cancer: three EORTC trials.</i> Frontiers of radiation therapy and oncology. 2002;36:81.	Endpunkte

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
237	Corn BW, Winter K, Pilepich MV. <i>Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG 85-31. Radiation Therapy Oncology Group. Urology. 1999;54(3):495.</i>	Endpunkte
238	Kishan AU, Wang X, Seiferheld W, Collette L, Sandler KA, Sandler HM, et al. <i>Association of Gleason Grade With Androgen Deprivation Therapy Duration and Survival Outcomes: A Systematic Review and Patient-Level Meta-analysis. JAMA oncology. 2018.</i>	Endpunkte
239	Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. <i>Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2018;19(10):1404.</i>	Endpunkte
240	Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, et al. <i>SPARTAN, a phase 3 double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (PTS) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Journal of Clinical Oncology. 2018;36</i>	Publikationstyp
241	Stockler MR, Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, et al. <i>PROSPER: a phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). 2018;14:53</i>	Publikationstyp

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
001	Aragon Pharmaceuticals, Inc. July 27, 2018. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 (Apalutamide) in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171898</a>	NCT01171898	Intervention
002	Aragon Pharmaceuticals, Inc. April 6, 2018. ClinicalTrials.gov: The Role of Highly Selective Androgen Receptor (AR) Targeted Therapy in Men With Biochemically Relapsed Hormone Sensitive Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790126</a>	NCT01790126	Komparator
003	Aragon Pharmaceuticals, Inc. October 19, 2018. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Apalutamide (JNJ-56021927) in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736</a>	NCT02257736	Population
004	Aragon Pharmaceuticals, Inc. January 11, 2019. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC (TITAN) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318</a>	NCT02489318	Population
005	Aragon Pharmaceuticals, Inc. December 14, 2018. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of JNJ-56021927 (Apalutamide) in High-risk Prostate Cancer Subjects Receiving Primary Radiation Therapy: ATLAS <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02531516</a>	NCT02531516	Intervention
006	M.D. Anderson Cancer Center, Bristol-Myers Squibb, Janssen, LP, Sanofi. November 26, 2018. ClinicalTrials.gov: A Dynamic Allocation Modular Sequential Trial of Approved and Promising Therapies in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (DynaMO) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703623</a>	NCT02703623	Population
007	University of Washington, Janssen Scientific Affairs, LLC, National Cancer Institute. March 2, 2018. ClinicalTrials.gov: Apalutamide in Treating Patients With Prostate Cancer Who Are in Active Surveillance <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721979</a>	NCT02721979	Population
008	Case Comprehensive Cancer Center. January 23, 2018. ClinicalTrials.gov: ARN-509 and Leuprolide in Intermediate and High-risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02770391</a>	NCT02770391	Komparator



Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
009	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Janssen Pharmaceuticals, Weill Medical College of Cornell University, University of Michigan. December 19, 2018. ClinicalTrials.gov: AASUR in High Risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772588">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772588</a>	NCT02772588	Intervention
010	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo, Janssen, LP. August 14, 2018. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Plus Abiraterone With or Without Apalutamide for High-Risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789878</a>	NCT02789878	Population
011	Robert J Amato, Janssen Scientific Affairs, LLC, The University of Texas Health Science Center, Houston. July 24, 2018. ClinicalTrials.gov: Apalutamide Plus Intermittent Hormone Therapy Versus Intermittent Hormone Therapy Alone in Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811809</a>	NCT02811809	Population
012	University of Washington, Janssen Scientific Affairs, LLC, National Cancer Institute. February 26, 2018. ClinicalTrials.gov: A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849990</a>	NCT02849990	Population
013	Latin American Cooperative Oncology Group, Janssen Pharmaceuticals. October 18, 2017. ClinicalTrials.gov: Study of Abiraterone Acetate Plus ADT Versus APALUTAMIDE Versus Abiraterone and APALUTAMIDE in Patients With Advanced Prostate Cancer With Non-castrate Testosterone Levels <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867020</a>	NCT02867020	Population
014	Dana-Farber Cancer Institute, Janssen Scientific Affairs, LLC. May 3, 2018. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant And Adjuvant Abiraterone Acetate + Apalutamide Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903368</a>	NCT02903368	Population
015	Janssen Research & Development, LLC. November 22, 2016. ClinicalTrials.gov: A Study of the Clinical Activity and Safety of JNJ-64041809, a Live Attenuated Listeria Monocytogenes Immunotherapy, in Combination With Apalutamide Versus Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906605</a>	NCT02906605	Population
016	Rutgers, The State University of New Jersey, National Cancer Institute. June 18, 2018. ClinicalTrials.gov: Androgen Receptor Antagonist ARN-509 With or Without Abiraterone Acetate, Gonadotropin-Releasing Hormone Analog, and Prednisone in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer Undergoing Surgery <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949284</a>	NCT02949284	Population
017	Alliance Foundation Trials, LLC., Janssen Research & Development, LLC. September 5, 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009981</a>	NCT03009981	Population
018	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. March 15, 2017. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Degarelix +/- Apalutamide (ARN-509) Followed by Radical Prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116</a>	NCT03080116	Population
019	Institut Paoli-Calmettes, Janssen-Cilag Ltd. August 21, 2017. ClinicalTrials.gov: Active Surveillance With or Without Apalutamide Treatment in Low Risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088124</a>	NCT03088124	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
020	Dana-Farber Cancer Institute, Janssen Pharmaceutica. July 16, 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Docetaxel + ARN-509 in Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272</a>	NCT03093272	Population
021	Daniel George, MD, Janssen Scientific Affairs, LLC, Duke University. June 7, 2018. ClinicalTrials.gov: Apalutamide and Abiraterone Acetate in African American and Caucasian Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098836</a>	NCT03098836	Population
022	Singapore General Hospital. August 15, 2017. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Apalutamide (ARN509) and Radical Prostatectomy in Treatment of Intermediate to High Risk Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124433</a>	NCT03124433	Intervention
023	Dana-Farber Cancer Institute, Janssen Pharmaceutica. September 7, 2018. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone and Apalutamide for Rising PSA After RP (FORMULA-509) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141671">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03141671</a>	NCT03141671	Population
024	University of Athens. June 2, 2017. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Rotations Between Abiraterone Acetate and Apalutamide in mCRPC Patients <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859</a>	NCT03173859	Population
025	M.D. Anderson Cancer Center, Janssen Scientific Affairs, LLC. January 9, 2019. ClinicalTrials.gov: 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 <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279250</a>	NCT03279250	Population
026	VA Office of Research & Development. September 11, 2018. ClinicalTrials.gov: Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298087</a>	NCT03298087	Population
027	Tian Zhang, MD, Duke University July 17, 2018. ClinicalTrials.gov: A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555</a>	NCT03311555	Population
028	M.D. Anderson Cancer Center, Janssen Scientific Affairs, LLC. August 24, 2018. ClinicalTrials.gov: Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360721</a>	NCT03360721	Population
029	CCTU- Cancer Theme, Janssen-Cilag Ltd., Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. June 6, 2018. ClinicalTrials.gov: Therapeutics in Active Prostate Cancer Surveillance <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365297</a>	NCT03365297	Studientyp
030	NRG Oncology, National Cancer Institute November 6, 2018. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With or Without Apalutamide in Treating Patients With Stage III-IV Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03371719</a>	NCT03371719	Population
031	M.D. Anderson Cancer Center, Janssen Scientific Affairs, LLC. October 19, 2018. ClinicalTrials.gov: Single Arm Study of 6-Months Neoadjuvant ARN-509 Prior to Radical Prostatectomy <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412396</a>	NCT03412396	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
032	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Dana-Farber Cancer Institute. June 25, 2018. ClinicalTrials.gov: Multi-arm Multi-modality Therapy for Very High Risk Localized and Low Volume Prostatic Adenocarcinoma <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436654</a>	NCT03436654	Population
033	European Organisation for Research Treatment of Cancer – EORTC. July 12, 2018. ClinicalTrials.gov: Apalutamide With Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488810</a>	NCT03488810	Population
034	University of California, San Francisco, Janssen Pharmaceuticals. December 25, 2018. ClinicalTrials.gov: Apalutamide With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer (PILLAR) <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503344</a>	NCT03503344	Intervention
035	Aragon Pharmaceuticals, Inc.. September 24, 2018. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Participants With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523338</a>	NCT03523338	Komparator
036	M.D. Anderson Cancer Center, National Cancer Institute. December 13, 2018. ClinicalTrials.gov: Hyperpolarized Carbon C 13 Pyruvate Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Predicting Treatment Response in Participants With Prostate Cancer <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581500</a>	NCT03581500	Population
037	Janssen Research & Development, LLC, December 14, 2018. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide in Participants With High-Risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03767244">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03767244</a>	NCT03767244	Population
038	Jodi Layton, MD , EMD Serono. December 21, 2018. ClinicalTrials.gov: Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03770455">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03770455</a>	NCT03770455	Population
039	Dana-Farber Cancer Institute, Janssen Scientific Affairs, LLC . December 18, 2018. ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase III Study - Conventional ADT w/ or w/Out Abiraterone Acetate + Prednisone and Apalutamide Following a Detectable PSA After Radiation and ADT <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03777982">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03777982</a>	NCT03777982	Population
<i>EU Clinical Trials Register (EU-CTR)</i>			
040	Innocrin Pharmaceuticals, Inc. 2011-10-13. EU-CTR: A Phase ½ Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004103-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004103-20</a>	2011-004103-20	Intervention
041	Janssen-Cilag International NV. 2015-04-02. EU-CTR: 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) <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	Population
042	Janssen-Cilag International NV. 2015-09-21. EU-CTR: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC)	2015-000735-32	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000735-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000735-32</a>		
043	Janssen-Cilag International NV. 2016-01-11. EU-CTR: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ56021927 in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment with Primary Radiation Therapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003007-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003007-38</a>	2015-003007-38	Population
044	Merck Sharp & Dohme Corp. 2016-06-06. EU-CTR: Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated with Chemotherapy <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003644-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003644-40</a>	2015-003644-40	Population
045	Institut Paoli Calmettes. 2017-02-09. EU-CTR: Active surveillance with or without a 6 months Apalutamide treatment in low risk prostate cancer: a phase II randomized multicenter trial <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001266-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001266-29</a>	2016-001266-29	Population
046	Janssen-Cilag International N.V., 2016-09-26. EU-CTR: A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002057-38</a>	2016-002057-38	Population
047	UZ Leuven. 2017-08-03. EU-CTR: Neoadjuvant degarelix +/- apalutamide (ARN-509) followed by radical prostatectomy for intermediate and high-risk prostate cancer: a randomized, placebo-controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002854-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002854-19</a>	2016-002854-19	Population
048	Clovis Oncology, Inc., 2017-02-10. EU-CTR: TRITON2: A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Rucaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003162-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003162-13</a>	2016-003162-13	Intervention
049	Clovis Oncology, Inc., 2017-04-28. EU-CTR: 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 <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	Intervention
050	Orion Corporation Orion Pharma., 2018-02-08. EU-CTR: Safety and pharmacokinetics of ODM-208 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002534-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002534-23</a>	2017-002534-23	Intervention
051	Janssen-Cilag International NV. 2018-03-16. EU-CTR: A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003552-23</a>	2017-003552-23	Intervention

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
052	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. Start date information not available in EudraCT. EU-CTR: An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12</a>	2015-001111-12	Population
<b>WHO ICTRP</b>			
053	Janssen, Research & Development, L. L. C. 5 December 2018. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects With Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007764">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007764</a>	DRKS00007764	Population
054	Aragon Pharmaceuticals, Inc. 5 December 2018. WHO ICTRP: ATLAS: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ-56021927 in Subjects With High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment With Primary Radiation Therapy – ATLAS <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010318</a>	DRKS00010318	Population
055	Janssen Pharmaceutical K.K. 29 January 2018. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163117">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163117</a>	JPRN-JapicCTI-163117	Population
056	Janssen Pharmaceutical K.K. 29 January 2018, WHO ICTRP: Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of JNJ-56021927 Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163118</a>	JPRN-JapicCTI-163118	Population
057	Aragon Pharmaceuticals, Inc. 11 June 2018. WHO ICTRP: An Open-Label, Phase ½, Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 in Patients With Progressive Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01171898">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01171898</a>	NCT01171898	Intervention
058	Aragon Pharmaceuticals, Inc. 11 June 2018. WHO ICTRP: The Role of Highly Selective Androgen Receptor (AR) Targeted Therapy in Men With Biochemically Relapsed Hormone Sensitive Prostate Cancer <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01790126">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01790126</a>	NCT01790126	Komparator
059	Aragon Pharmaceuticals, Inc. 18 December 2018. WHO ICTRP: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489318">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02489318</a>	NCT02489318	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
060	Aragon Pharmaceuticals, Inc. 18 December 2018. WHO ICTRP: ATLAS: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ-56021927 in Subjects With High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment With Primary Radiation Therapy <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531516">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02531516</a>	NCT02531516	Intervention
061	M.D. Anderson Cancer Center. 3 December 2018. WHO ICTRP: A Dynamic Allocation Modular Sequential Trial of Approved and Promising Therapies in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (DynaMO) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703623">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02703623</a>	NCT02703623	Population
062	Janssen Scientific Affairs, L. L. C. 12 March 2018. WHO ICTRP: A Phase 2 Study of Apalutamide in Active Surveillance Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721979">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721979</a>	NCT02721979	Population
063	Case Comprehensive Cancer Center. 29 January 2018. WHO ICTRP: The Association Between HSD3B1 Genotype and Steroid Metabolism in Normal and Prostate Cancer Tissue of Men With Intermediate and High-risk Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy After Treatment With ARN-509 and Leuprolide <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02770391</a>	NCT02770391	Komparator
064	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 10 September 2018. WHO ICTRP: ARN-509+Abiraterone Acetate+Leuprolide With Stereotactic, Ultra-Hypofractionated Radiation (AASUR) in Very High Risk Prostate Cancer: A Single Arm, Phase II Study <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02772588">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02772588</a>	NCT02772588	Intervention
065	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo. 27 August 2018. WHO ICTRP 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 <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789878">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02789878</a>	NCT02789878	Population
066	Robert J Amato. 20 August 2018 WHO ICTRP Apalutamide Plus Intermittent Hormone Therapy (IHT) Versus IHT Alone in Prostate Cancer Patients With Biochemical Recurrence <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811809">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02811809</a>	NCT02811809	Population
067	University of Washington. 5 March 2018. WHO ICTRP: A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849990">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02849990</a>	NCT02849990	Population
068	Latin American Cooperative Oncology Group. 16 December 2017. WHO ICTRP: 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 <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867020">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02867020</a>	NCT02867020	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
069	Dana-Farber Cancer Institute. 11 June 2018. WHO ICTRP: Phase II Randomized Study Of Neoadjuvant And Adjuvant Abiraterone Acetate + Apalutamide For Intermediate-High Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903368">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02903368</a>	NCT02903368	Population
070	Janssen Research & Development, LLC. 28 November 2016. WHO ICTRP: An Open-label, Randomized, Phase 2 Study of the Clinical Activity and Safety of JNJ-64041809, a Live Attenuated Listeria Monocytogenes Immunotherapy, in Combination With Apalutamide Versus Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906605">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906605</a>	NCT02906605	Population
071	Rutgers, The State University of New Jersey. 25 June 2018 WHO ICTRP; 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 <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02949284</a>	NCT02949284	Population
072	Alliance Foundation Trials, LLC. 10 September 2018. WHO ICTRP: A Phase 3 Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03009981</a>	NCT03009981	Population
073	Universitaire Ziekenhuizen Leuven. 16 December 2017. WHO ICTRP: Neoadjuvant Degarelix +/- Apalutamide (ARN-509) Followed by Radical Prostatectomy for Intermediate and High-risk Prostate Cancer: a Randomized, Placebo-controlled Trial <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03080116">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03080116</a>	NCT03080116	Population
074	Institut Paoli-Calmettes. 16 December 2017 WHO ICTRP: Active Surveillance With or Without a 6 Months Apalutamide Treatment in Low Risk Prostate Cancer: A Phase II Randomized Multicenter Trial <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088124">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088124</a>	NCT03088124	Population
075	Dana-Farber Cancer Institute. 23 July 2018. WHO ICTRP A Phase 2 Study of Docetaxel Plus Apalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Post Abiraterone Acetate <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093272">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03093272</a>	NCT03093272	Population
076	Daniel George, MD. 18 June 2018. WHO ICTRP: Prospective Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in ChemoTherapy-Naïve mEn With mCRPC Stratified by Race <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098836">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098836</a>	NCT03098836	Population
077	Singapore General Hospital. 16 December 2017. WHO ICTRP: Neoadjuvant Apalutamide (ARN509) and Radical Prostatectomy in the Treatment of Intermediate to High Risk Prostate Cancer <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03124433">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03124433</a>	NCT03124433	Intervention
078	Dana-Farber Cancer Institute. 17 September 2018. WHO ICTRP: 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) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141671">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03141671</a>	NCT03141671	Population

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
079	University of Athens. 16 December 2017. WHO ICTRP: 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 <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173859">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03173859</a>	NCT03173859	Population
080	M.D. Anderson Cancer Center. 3 December 2018. WHO ICTRP: 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 <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03279250">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03279250</a>	NCT03279250	Population
081	VA Office of Research and Development. 17 September 2018.. WHO ICTRP: Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298087">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03298087</a>	NCT03298087	Population
082	Tian Zhang, MD. 20 August 2018 WHO ICTRP: A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311555">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311555</a>	NCT03311555	Population
083	M.D. Anderson Cancer Center. 3 September 2018. WHO ICTRP: Phase 2, Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients Evaluating a Predetermined Biomarker Signature <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360721">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03360721</a>	NCT03360721	Population
084	CCTU- Cancer Theme. 18 June 2018. WHO ICTRP: Targeted Drug Intervention to Inhibit Cancer Progression in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. Therapeutics in Active Prostate Cancer Surveillance (TAPS01) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03365297">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03365297</a>	NCT03365297	Studientyp
085	NRG Oncology. 19 November 2018. WHO ICTRP: A Phase II, Double-Blinded, Placebo Controlled Randomized Trial of Salvage Radiotherapy With or Without Enhanced Anti-androgen Therapy With Apalutamide in Recurrent Prostate Cancer Date of first enrolment: April 27, 2018 <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03371719">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03371719</a>	NCT03371719	Population
086	Janssen Scientific Affairs, L. L. C. 2018. WHO ICTRP: Single Arm Study of 6-Months Neoadjuvant ARN-509 Prior to Radical Prostatectomy Eintrag nicht verfügbar am 15.01.2018	NCT03412396	Population
087	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2 July 2018.. WHO ICTRP: Multi-arm Multi-modality Therapy for Very High Risk Localized and Low Volume Prostatic Adenocarcinoma <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436654">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436654</a>	NCT03436654	Population
088	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC. 23 July 2018. WHO ICTRP: Radiotherapy and 6-month Androgen Deprivation Therapy With or Without Apalutamide in Intermediate and Limited High Risk Localized Prostate Cancer: a Phase III Study <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488810">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03488810</a>	NCT03488810	Population



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

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Registernummer	Ausschlussgrund
089	University of California, San Francisco. 5 November 2018. WHO ICTRP: A Randomized, Phase II Study of Apalutamide +/- Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients With Oligometastatic Disease on PSMA-PET Imaging <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03503344">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03503344</a>	NCT03503344	Population
090	Aragon Pharmaceuticals, Inc. 1 October 2018. WHO ICTRP: An Open-Label Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Subjects With Non Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523338">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03523338</a>	NCT03523338	Komparator
091	Janssen, Research & Development L. L. C., 18 December 2018. WHO ICTRP: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Apalutamide in Subjects With High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03767244">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03767244</a>	NCT03767244	Population
092	Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos - Barretos, SP, Brazil. December 4., 2018. WHO ICTRP: 56021927PCR3002 - A Phase 3 Randomized, Placebocontrolled, Double-blind Study of JNJ-56021927 Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Low-volume Metastatic Hormonesensitive Prostate Cancer (mHSPC) <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6txnfv">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6txnfv</a>	RBR-6txnfv	Population
093	Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos - Barretos, SP, Brazil. 4 December 2018. WHO ICTRP: 56021927PCR3003 - A Randomized, Double-blind, Placebocontrolled Phase 3 Study of JNJ- 56021927 in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment with Primary Radiation Therapy <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-76cwjd">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-76cwjd</a>	RBR-76cwjd	Population
<i>PharmNet.Bund</i>			
094	Janssen-Cilag International NV. PharmNet.Bund: 2015-003007-38 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ-56021927 in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment with Primary Radiation Therapy 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>	2015-003007-38	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</p> <p><i>ClinicalTrials.gov</i>: Last update posted</p> <p><i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date</p> <p><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Last refreshed on</p> <p><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Angebener Titel entspricht dem “Scientific title”</p> <p><i>PharmNet.Bund</i>: URL-Link zur Studie nicht zu kopieren</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**Suche nach Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.gov*</i>			
1	NCT01409200	.Anderson Cancer Center. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Axitinib in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409200</a>	Endpunkte
2	NCT02703623	.Anderson Cancer Center. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: A Dynamic Allocation Modular Sequential Trial of Approved and Promising Therapies in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (DynaMO). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02703623</a>	Population
3	NCT03279250	.Anderson Cancer Center. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03279250</a>	Endpunkte
4	NCT01751438	.Anderson Cancer Center. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Best Systemic Therapy or Best Systemic Therapy (BST) Plus Definitive Treatment (Radiation or Surgery). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751438</a>	Population
5	NCT03360721	.Anderson Cancer Center. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360721</a>	Population
6	NCT03204812	.Anderson Cancer Center. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Tremelimumab + Durvalumab Chemotherapy Naive CRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204812</a>	Studientyp
7	NCT01254864	.Anderson Cancer Center. 2018 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Maximal Androgen Depletion Followed by Randomization of Maximal Androgen Ablation With Molecular Targeted Therapies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254864">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254864</a>	Population
8	NCT00329043	.Anderson Cancer Center. 2018 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Sunitinib Malate With Hormonal Ablation for Patients Who Will Have Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329043</a>	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
9	NCT01377389	.Anderson Cancer Center. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab + Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377389">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377389</a>	Studientyp
10	NCT00831792	.Anderson Cancer Center. 2017 Jun 19. ClinicalTrials.gov: TKI258 in Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831792</a>	Studientyp
11	NCT02420587	.Anderson Cancer Center. 2015 Apr 20. ClinicalTrials.gov: AMG 208 Tumor Microenvironment in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420587</a>	Population
12	NCT00577980	.Anderson Cancer Center. 2013 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Testosterone in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577980">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00577980</a>	Studientyp
13	NCT00388804	.Anderson Cancer Center. 2012 Aug 8. ClinicalTrials.gov: External Beam Radiation Therapy (EBRT) With or Without Hormonal Therapy in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388804</a>	Endpunkte
14	NCT00811031	.Anderson Cancer Center. 2012 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Preoperative Docetaxel for Localized Progressive Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811031</a>	Studientyp
15	NCT01410942	.Anderson Cancer Center American Cancer Society I. 2018 Feb 2. ClinicalTrials.gov: Multimodal Therapy for the Treatment of Fatigue in Patients With Prostate Cancer Receiving Radiotherapy With Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410942</a>	Endpunkte
16	NCT01630590	.Anderson Cancer Center Exelixis High Impact Clinical Research Support Program. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Cabozantinib and Androgen Ablation in Patients With Androgen-Dependent Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01630590">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01630590</a>	Population
17	NCT01946165	.Anderson Cancer Center Janssen Services LMI. 2017 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946165</a>	Endpunkte
18	NCT00002855	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2018 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy Plus Hormone Therapy Versus Androgen Suppression in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002855</a>	Endpunkte
19	NCT01505868	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2018 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel With or Without Carboplatin in Treating Patients With Previously Treated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505868</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
20	NCT01786265	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Finite Androgen Ablation With or Without Abiraterone Acetate and Prednisone in Treating Participants With Recurrent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786265</a>	Endpunkte
21	NCT00081159	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (. 2016 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Hormone Ablation Therapy, Doxorubicin, and Zoledronate With or Without Strontium 89 in Treating Patients With Androgen-Dependent Prostate Cancer and Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081159</a>	Population
22	NCT00003645	.Anderson Cancer Center National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2017 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Randomized Trial of Adjuvant Hormonal Therapy in Surgically Treated Prostate Cancer Patients at High Risk for Recurrence. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003645">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003645</a>	Studientyp
23	NCT03543189	.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Bristol-Myers Squibb. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Combination of Nivolumab Immunotherapy With Radiation Therapy and Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543189</a>	Studientyp
24	NCT00006371	.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute National Cancer Institute (NCI) Janssen Pharmaceuticals. 2012 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Early Medical Adrenalectomy for 'D0.5' Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006371</a>	Studientyp
25	NCT01531205	.Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute Sanofi. 2014 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemohormonal Therapy Followed by Salvage Surgery for High Risk PSA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01531205</a>	Studientyp
26	NCT00796458	.San Giovanni Battista di Torino INCI. 2013 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Androgen Ablation With or Without Docetaxel in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796458</a>	Population
27	NCT01000948	Aarhus University Hospital Rigshospitalet D. 2014 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Safety Study of ZD4054 in Prior Chemotherapy Treated Patients With Metastatic Hormone-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000948</a>	Population
28	NCT00626431	Abbott. 2011 Jul 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Leuprolide to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626431</a>	Studientyp
29	NCT00223145	Abdenour Nabid AstraZeneca Univ. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Study on the Role of Hormonal Treatment for Two Dosage Levels of Prostate Radiation Therapy Versus Prostate Radiation Therapy Alone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223145">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223145</a>	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
30	NCT01811810	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. 2015 Dez 15. ClinicalTrials.gov: Proton Therapy for High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811810</a>	Endpunkte
31	NCT03490838	Advanced AA. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: 177Lu-PSMA-R2 in Patients With PSMA Positive Progressive, Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490838">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03490838</a>	Population
32	NCT01436968	Advantagene I. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of Prostatak Immunotherapy With Standard Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436968</a>	Endpunkte
33	NCT02325557	Advaxis IMS&DC. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: ADXS31-142 Alone and in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Prostate Cancer - KEYNOTE-046. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325557</a>	Studientyp
34	NCT01996696	AHS Cancer CA. 2018 Jun 13. ClinicalTrials.gov: Prevention of Metabolic Syndrome and Increased Weight Using Metformin Concurrent to Androgen Deprivation Therapy and Radiotherapy for Locally Advanced Adenocarcinoma of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996696</a>	Endpunkte
35	NCT02582749	Ajjai Alva MHCNRBHPI. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Androgen Deprivation Therapy +/- Radium-223 Dichloride in Metastatic Prostate Cancer With Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582749</a>	Population
36	NCT00043069	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Calcium With or Without Estrogen and/or Risedronate in Preventing Osteoporosis in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00043069">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00043069</a>	Endpunkte
37	NCT00006359	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Androgen Suppression Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006359</a>	Studientyp
38	NCT00006214	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Flutamide In the Prevention of Prostate Cancer in Patients With Neoplasia of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006214">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006214</a>	Population
39	NCT00032006	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Followed By Internal Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Recurrent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032006</a>	Studientyp
40	NCT00016913	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy, Hormone Therapy, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016913</a>	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	NCT00003323	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jul 4. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003323</a>	Studientyp
42	NCT00002760	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Antiandrogen Withdrawal in Treating Patients With Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002760</a>	Endpunkte
43	NCT00002889	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI). 2016 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With Androgen Suppression in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002889</a>	Studientyp
44	NCT01949337	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Astellas Pharma US IMIBI. 2018 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide With or Without Abiraterone and Prednisone in Treating Patients With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949337</a>	Population
45	NCT00430183	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group NCIC Clinical Trials Group Southwest Oncology Group. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Surgery With or Without Docetaxel and Leuprolide or Goserelin in Treating Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430183">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430183</a>	Endpunkte
46	NCT00079001	Alliance for Clinical Trials in Oncology National Cancer Institute (NCI) Southwest Oncology Group Eastern Cooperative Oncology Group NCIC Clinical Trials Group Novartis Pharmaceuticals. 2016 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Zoledronate in Preventing Skeletal (Bone)-Related Events in Men Who Are Receiving Androgen Deprivation Therapy For Prostate Cancer and Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079001</a>	Population
47	NCT00838201	Amgen. 2018 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Extension Study to Evaluate Long Term Safety of Denosumab in Subjects Undergoing ADT for Non-Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00838201</a>	Studientyp
48	NCT00089674	Amgen. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: AMG 162 in the Treatment of Bone Loss in Subjects Undergoing Androgen-Deprivation Therapy for Non-metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089674</a>	Endpunkte
49	NCT00286091	Amgen. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Study on Prolonging Bone Metastasis-Free Survival in Men With Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00286091</a>	Intervention

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
50	NCT00925600	Amgen. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Evaluation of New or Worsening Lens Opacifications in Men With Non-metastatic Prostate Cancer Receiving Denosumab for Bone Loss. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925600</a>	Endpunkte
51	NCT01385293	Andrew JA. 2017 Mai 19. ClinicalTrials.gov: BKM120 in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01385293</a>	Population
52	NCT02489318	Aragon Pharmaceuticals I. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02489318</a>	Endpunkte
53	NCT02257736	Aragon Pharmaceuticals I. 2018 Okt 19. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Apalutamide (JNJ-56021927) in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257736</a>	Population
54	NCT03523338	Aragon Pharmaceuticals I. 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: An Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Participants With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523338</a>	Studientyp
55	NCT01171898	Aragon Pharmaceuticals I. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 (Apalutamide) in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171898</a>	Studientyp
56	NCT01790126	Aragon Pharmaceuticals I. 2018 Apr 6. ClinicalTrials.gov: The Role of Highly Selective Androgen Receptor (AR) Targeted Therapy in Men With Biochemically Relapsed Hormone Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790126</a>	Endpunkte
57	NCT02049190	Arno T. 2015 Jun 24. ClinicalTrials.gov: Phase 1-2 Study of Onapristone in Patients With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049190</a>	Endpunkte
58	NCT03322020	Asan Medical Center. 2017 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Androgen Deprivation Therapy, External Beam Radiotherapy and Stereotactic Radiosurgery Boost for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03322020</a>	Studientyp
59	NCT01487720	Asan Medical Center. 2013 Dez 3. ClinicalTrials.gov: GEMOX in Docetaxel-Refractory Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487720</a>	Studientyp
60	NCT01487902	Asan Medical Center. 2011 Dez 8. ClinicalTrials.gov: The Role of Androgen Deprivation Treatment (ADT) in Docetaxel-Prednisolone Chemotherapy for Castrate-Resistant Prostatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487902">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487902</a>	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
61	NCT03458247	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Janssen L. 2018 Aug 13. ClinicalTrials.gov: Study of Dose Escalation of Abiraterone Acetate in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458247</a>	Studientyp
62	NCT02961257	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Safety of 2 Schedules of Cabazitaxel in Elderly Men With mCRPC Previously Treated With a Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961257</a>	Population
63	NCT02116582	Astellas Pharma Europe BVM. 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Enzalutamide After Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116582</a>	Population
64	NCT02124668	Astellas Pharma Europe BVM. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Monitor the Safety of Enzalutamide in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124668">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124668</a>	Studientyp
65	NCT02288247	Astellas Pharma Europe Ltd.Medivation IAPI. 2018 Dez 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Benefit of Treatment Beyond Progression With Enzalutamide in Men Who Are Starting Treatment With Docetaxel After Worsening of Their Prostate Cancer When Taking Enzalutamide Alone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288247</a>	Endpunkte
66	NCT02677896	Astellas Pharma Global Development I. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677896</a>	Population
67	NCT01977651	Astellas Pharma Global Development IMI-API. 2018 Jul 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Potential Increased Risk of Seizures Among Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated With Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01977651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01977651</a>	Population
68	NCT02441517	Astellas Pharma Global Development IMI-API. 2018 Apr 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Enzalutamide Re-treatment in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel and/or Cabazitaxel Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441517</a>	Population
69	NCT01650194	Astellas Pharma Global Development IMI-API. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine Safety and Tolerability of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650194</a>	Population



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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	NCT01663415	Astellas Pharma Global Development IMIAPI. 2012 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve, Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01663415</a>	Population
71	NCT02294461	Astellas Pharma Inc. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: An Asian Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Enzalutamide in Progressive Metastatic Prostate Cancer Participants. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294461</a>	Population
72	NCT03641560	Astellas Pharma Inc. 2018 Nov 29. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Indian Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641560</a>	Population
73	NCT01288911	Astellas Pharma Inc. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288911</a>	Population
74	NCT01284920	Astellas Pharma Inc. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Study of MDV3100 to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01284920</a>	Studientyp
75	NCT02918968	Astellas Pharma Inc. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Study on Enzalutamide and Flutamide in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02918968</a>	Endpunkte
76	NCT01964170	Astellas Pharma Inc. 2016 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Effect of ASP3550 With Goserelin in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01964170</a>	Endpunkte
77	NCT00378690	Astellas Pharma Inc. 2014 Jun 4. ClinicalTrials.gov: A Phase IIIb Study of Intermittent Versus Continuous Hormone Deprivation Treatment With ELIGARD. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378690</a>	Endpunkte
78	NCT01534052	Astellas Pharma Inc Medivation I. 2018 Okt 4. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety of Continued Administration of MDV3100 in Subjects With Prostate Cancer Who Showed Benefit From Prior Exposure to MDV3100. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534052</a>	Studientyp
79	NCT01685268	Astex P. 2016 Sep 8. ClinicalTrials.gov: A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone or in Combination With Abiraterone Acetate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685268</a>	Endpunkte
80	NCT00846976	AstraZeneca. 2015 Jan 21. ClinicalTrials.gov: Treatment Protocol to Monitor the Safety of a 200 mg Dose of Bicalutamide in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00846976</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	NCT00626548	AstraZeneca. 2012 Sep 3. ClinicalTrials.gov: A Phase III Trial of ZD4054 (Zibotentan) (Endothelin A Antagonist) in Non-metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626548">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00626548</a>	Endpunkte
82	NCT00657904	AstraZeneca. 2012 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide (Casodex®) Versus Placebo in Patients With Early Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00657904</a>	Endpunkte
83	NCT00075192	AstraZeneca. 2012 Jun 6. ClinicalTrials.gov: CP-675,206 With Neoadjuvant Hormone Therapy in Patients With High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075192</a>	Endpunkte
84	NCT00233610	AstraZeneca. 2011 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Two Different Regimens of Nolvadex in Preventing Gynecomastia Induced by Casodex 150 mg in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00233610</a>	Endpunkte
85	NCT00319787	AstraZeneca. 2011 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Combination Casodex™ and Iressa® in Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00319787</a>	Endpunkte
86	NCT00637871	AstraZeneca. 2011 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Casodex - Nolvadex Combination. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637871</a>	Endpunkte
87	NCT00673205	AstraZeneca. 2010 Dez 10. ClinicalTrials.gov: (Bicalutamide) Casodex vs Placebo in Non-metastatic Early Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00673205</a>	Endpunkte
88	NCT00590213	AstraZeneca. 2008 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Compare the Value of Prophylactic Versus Therapeutic Breast Radiotherapy in CASODEX. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00590213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00590213</a>	Endpunkte
89	NCT00255268	AstraZeneca. 2007 Aug 28. ClinicalTrials.gov: CMAB vs IMAB in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255268</a>	Population
90	NCT03732820	AstraZeneca Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Nov 26. ClinicalTrials.gov: Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732820</a>	Population
91	NCT01972217	AstraZeneca Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Ph II Study to Evaluate Olaparib With Abiraterone in Treating Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972217">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972217</a>	Population
92	NCT02987543	AstraZeneca Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Study of Olaparib (Lynparza®) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987543</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
93	NCT00672282	AstraZeneca Scandinavian Prostate Cancer Group. 2009 Mai 27. ClinicalTrials.gov: Casodex vs Placebo in Non-Metastatic Early Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00672282">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00672282</a>	Endpunkte
94	NCT02656615	Aurelius Omlin Cantonal Hospital of St.Gallen University Hospital BS. 2017 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: Abiraterone-Rechallenge Study for CRPC Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656615</a>	Studientyp
95	NCT02311764	Aurelius Omlin Teva Pharma University Hospital ZHoSG. 2018 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Carboplatin in Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311764</a>	Studientyp
96	NCT01006395	Austin H. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Prevention of Micro-architectural Bone Decay in Males With Non-metastatic Prostate Cancer Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006395</a>	Endpunkte
97	NCT03392428	Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO) Endocyte Prostate Cancer Foundation of Australia (PCFA) Australasian Radiopharmaceutical Trials network (ARTnet) Movember. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Trial of 177Lu-PSMA617 Theranostic Versus Cabazitaxel in Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392428</a>	Population
98	NCT03336983	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia. 2018 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Luteinizing Hormone-releasing Hormone Analogue and Enzalutamide +/- Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336983</a>	Population
99	NCT03202381	Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia Ferring Pharmaceuticals. 2017 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Phase IV Study to Evaluate Bone Mineral Density in No-bone Metastatic Prostate Cancer Treated With Degarelix. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03202381</a>	Studientyp
100	NCT03406858	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (. 2018 Sep 21. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab and HER2Bi-Armed Activated T Cells in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406858</a>	Population
101	NCT01270880	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Hsp90 Inhibitor STA-9090 in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270880</a>	Population
102	NCT03456804	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: ESK981 in Treating Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456804</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
103	NCT02058706	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute National Cancer Institute (. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: LHRH Analogue Therapy With Enzalutamide or Bicalutamide in Treating Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058706</a>	Population
104	NCT00005623	Barr Laboratories National Cancer Institute (. 2013 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Cyproterone Acetate in Treating Hot Flashes Following Surgical or Chemical Castration for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005623</a>	Endpunkte
105	NCT01907009	Barts & The London NHS Trust. 2015 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A PHASEII STUDY EVALUATING INTRAVENOUS MELPHALAN WITH AUTOLOGOUS WHOLE BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION (PBSCT)OVER THREE CYCLES IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (MEL-CAP). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01907009</a>	Studientyp
106	NCT02034552	Bayer. 2018 Okt 26. ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase IIa Efficacy and Safety Study of Radium-223 Dichloride With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552</a>	Population
107	NCT01810770	Bayer. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Radium-223 Dichloride Asian Population Study in the Treatment of CRPC Patients With Bone Metastasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810770</a>	Population
108	NCT02023697	Bayer. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Standard Dose Versus High Dose and Versus Extended Standard Dose Radium-223 Dichloride in Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to the Bone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023697</a>	Population
109	NCT01929655	Bayer. 2018 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Japanese BAY88-8223 Monotherapy Phase II Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929655</a>	Studientyp
110	NCT01934790	Bayer. 2018 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Re-treatment Safety of Radium-223 Dichloride in Castration-resistant Prostate Cancer With Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01934790</a>	Population
111	NCT01618370	Bayer. 2017 Mrz 31. ClinicalTrials.gov: Radium(223) Dichloride (Alpharadin) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618370</a>	Population
112	NCT01106352	Bayer. 2017 Jan 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Alpharadin With Docetaxel in Patients With Bone Metastasis From Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106352</a>	Population
113	NCT00699751	Bayer. 2016 Mai 27. ClinicalTrials.gov: A Phase III Study of Radium-223 Dichloride in Patients With Symptomatic Hormone Refractory Prostate Cancer With Skeletal Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699751</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
114	NCT02043678	Bayer Janssen Research & Development L. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Compared to Placebo and Abiraterone Acetate for Men With Cancer of the Prostate When Medical or Surgical Castration Does Not Work and When the Cancer Has Spread to the Bone, Has Not Been Treated With Chemotherapy and is Causing no or Only Mild Symptoms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043678</a>	Population
115	NCT02799602	Bayer Orion Corporation. 2018 Nov 21. ClinicalTrials.gov: ODM-201 in Addition to Standard ADT and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799602</a>	Population
116	NCT03712930	BeiGene. 2018 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Homologous Recombination Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712930</a>	Population
117	NCT00349557	Benaroya Research Institute Genentech I. 2014 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab With Hormonal and Radiotherapy for High-Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00349557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00349557</a>	Studientyp
118	NCT03637543	Beth Israel Deaconess Medical Center Bristol-Myers Squibb Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Nivolumab in Patients With High-Risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637543</a>	Studientyp
119	NCT01250717	Beth Israel Deaconess Medical Center Walter Reed Army Medical Center Dana-Farber Cancer Institute. 2014 Feb 4. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy in Patients With High Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01250717</a>	Studientyp
120	NCT00924807	Beth Israel Medical Center. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Sorafenib With Androgen Deprivation and Radiotherapy to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924807</a>	Studientyp
121	NCT02349386	BHR Pharma LH. 2018 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Maintaining Suppression of Testosterone With Transdermal Estradiol Gel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349386</a>	Endpunkte
122	NCT03425279	BioAtla LLC. 2018 Okt 8. ClinicalTrials.gov: CAB-AXL-ADC Safety and Efficacy Study in Patients With Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425279</a>	Studientyp
123	NCT02279862	Bristol-Myers S. 2018 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Ipilimumab 3 mg/kg Versus Ipilimumab 10 mg/kg in Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Are Chemotherapy Naive. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279862</a>	Population
124	NCT02985957	Bristol-Myers S. 2018 Jun 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Preliminary Safety and Efficacy of Nivolumab Plus Ipilimumab in Men With Metastatic Castration-Resistant	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985957</a>	
125	NCT00744497	Bristol-Myers S. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Randomized Study Comparing Docetaxel Plus Dasatinib to Docetaxel Plus Placebo in Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00744497</a>	Population
126	NCT00861614	Bristol-Myers S. 2016 Sep 30. ClinicalTrials.gov: Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00861614</a>	Intervention
127	NCT01057810	Bristol-Myers S. 2016 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Phase 3 Study of Immunotherapy to Treat Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01057810</a>	Population
128	NCT00385580	Bristol-Myers S. 2013 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Dasatinib (BMS-354825) for Androgen-deprived Progressive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00385580</a>	Studientyp
129	NCT03338790	Bristol-Myers Squibb Clovis Oncology IAPI. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: An Investigational Immunotherapy Study of Nivolumab in Combination With Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03338790</a>	Population
130	NCT02125357	British Columbia Cancer Agency. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Sequencing Abiraterone and Enzalutamide in mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125357">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125357</a>	Population
131	NCT01446991	British Columbia Cancer Agency. 2017 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Feasibility and Toxicity of Degarelix for Prostate Downsizing Prior to Permanent Seed Prostate Brachytherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446991</a>	Studientyp
132	NCT01120470	British Columbia Cancer Agency. 2016 Aug 1. ClinicalTrials.gov: OGX-427 in Castration Resistant Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120470</a>	Population
133	NCT00757692	British Columbia Cancer Agency. 2013 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Vandetanib (ZD 6474) in Combination With Bicalutamide Versus Bicalutamide Alone in Patients With Chemotherapy Naive Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757692</a>	Endpunkte
134	NCT01630967	British Columbia Cancer Agency. 2012 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Switching to a Lutenizing Hormone-releasing Hormone (LHRH) Antagonist From a LHRH Agonist to Treat Progressive Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01630967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01630967</a>	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
135	NCT00430235	British Columbia Cancer Agency. 2010 Aug 5. ClinicalTrials.gov: A Study of BAY 43-9006 in Combination With Bicalutamide in Patients With Chemo-Na  eve Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430235</a>	Studientyp
136	NCT02254785	British Columbia Cancer Agency Sanofi Ozmosis Research Inc.. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel vs Abiraterone or Enzalutamide in Patients With Poor Prognosis Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254785">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02254785</a>	Population
137	NCT00003517	Burzynski Research Institute National Cancer Institute (. 2013 Jul 10. ClinicalTrials.gov: Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003517</a>	Population
138	NCT02905318	Canadian Cancer Trials Group. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Palbociclib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905318">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905318</a>	Population
139	NCT02788773	Canadian Cancer Trials Group. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Durvalumab With or Without Tremelimumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788773</a>	Population
140	NCT01619813	Canadian Cancer Trials Group. 2016 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Reolysin Combined With Docetaxel and Prednisone or Docetaxel and Prednisone Alone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619813</a>	Population
141	NCT03031821	Canadian Urologic Oncology Group Prostate Cancer Canada British Columbia Cancer Agency. 2017 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Metformin in Patients Initiating ADT as Prevention and Intervention of Metabolic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031821">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031821</a>	Population
142	NCT00553878	Canadian Urology Research Consortium. 2016 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Comparing 0.5 mg Dutasteride vs Placebo Daily in Men Receiving Androgen Ablation Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00553878</a>	Studientyp
143	NCT01512472	Canadian Urology Research Consortium. 2016 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Firmagon (Degarelix) Intermittent Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512472</a>	Endpunkte
144	NCT02656563	Canadian Urology Research Consortium. 2016 Okt 14. ClinicalTrials.gov: Radium 223 Following Intermittent ADT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656563</a>	Endpunkte
145	NCT00554086	Canadian Urology Research Consortium. 2011 Mai 16. ClinicalTrials.gov: Open Label,Phase II Trial of MAB Dose Escalation OF Bicalutamide For Biochemical Failure In Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554086</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
146	NCT00236002	Canadian Urology Research Consortium Abbott Merck Frosst Canada Ltd.. 2009 Aug 12. ClinicalTrials.gov: Cancer and Osteoporosis Research With Alendronate and Lupron (C.O.R.A.L ). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236002">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236002</a>	Endpunkte
147	NCT02160353	Cancer Trials Ireland Janssen L. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Neo-adjuvant Abiraterone Prostate Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160353</a>	Studientyp
148	NCT02507570	Carolina Research Professionals LAPI. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Open Label Phase Two Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium Ra 223 Dichloride in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Symptomatic Bone Metastasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570</a>	Population
149	NCT02097303	Carolina Research Professionals LB. 2018 Feb 1. ClinicalTrials.gov: 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. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097303</a>	Population
150	NCT01750866	Case Comprehensive Cancer Center. 2013 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel in Men 75 Years of Age or Older With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750866</a>	Studientyp
151	NCT00460031	Case Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Treating Patients With Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460031</a>	Studientyp
152	NCT03418324	Cedars-Sinai Medical Center. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Study of TRC105 With Abiraterone and With Enzalutamide in Prostate Cancer Patients Progressing on Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418324">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418324</a>	Studientyp
153	NCT03568656	CellCentric Ltd.. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate CCS1477 in Advanced Tumours. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568656</a>	Studientyp
154	NCT03085966	Cellular Biomedicine Group Ltd.Fudan University. 2017 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: Autologous Immune Cell Therapy in Combination With LHRH-a in Patients With mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085966</a>	Population
155	NCT01206036	Central European Society for Anticancer Drug Research. 2016 Jan 27. ClinicalTrials.gov: CESAR Study in Prostate Cancer With Temsirolimus Added to Standard Docetaxel Therapy (CEPTAS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01206036</a>	Studientyp



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
156	NCT03652493	Centre Francois Baclesse GIRCI (French Interregional Group of Clinical Research and Innovation) Ligue Contre le Cancer (French association Against Cancer). 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Trial Evaluating the Efficacy of CARBOPLATIN in Metastatic Prostate Cancer With Gene Alterations in the Homologous Recombination Pathway. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652493</a>	Population
157	NCT01704027	Centre Georges FL. 2014 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Pelvic and Prostatic SIB-IMRT With Long-term Androgen Deprivation for High Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704027</a>	Studientyp
158	NCT03594760	Centre hospitalier de l'Universit� de Montréal (CHUM). 2018 Okt 18. ClinicalTrials.gov: PSMA-PET: Deep Radiomic Biomarkers of Progression and Response Prediction in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594760">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594760</a>	Studientyp
159	NCT03764540	Centre hospitalier de l'Universit� de Montréal (CHUM) Genzyme. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Randomized Phase II Study of Docetaxel Versus Cabazitaxel Post Abiraterone or Enzalutamide Progression. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764540</a>	Population
160	NCT02095717	Centre JP. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Multicenter Study Comparing Taxotere Plus Curcumin Versus Taxotere Plus Placebo Combination in First-line Treatment of Prostate Cancer Metastatic Castration Resistant (CURTAXEL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095717</a>	Population
161	NCT02928432	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas CARLOS III Instituto de Investigación Biom�dica de Málaga (IBIMA). 2017 Jan 27. ClinicalTrials.gov: SWITCH: Study of the Prednisone to Dexamethasone Change in mCRPC Patients Treated With Abiraterone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928432</a>	Population
162	NCT03689699	Charles GD. 2018 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Nivolumab and BMS-986253 for Hormone-Sensitive Prostate Cancer (MAGIC-8). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03689699</a>	Endpunkte
163	NCT01717898	Charles Ryan Novartis Pharmaceuticals University of California SF. 2018 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Multicenter Phase I/II Trial of Abiraterone Acetate + BEZ235 in Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717898</a>	Population
164	NCT02807805	Chong-xian Pan National Cancer Institute (NCI) University of California D. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate, Niclosamide, and Prednisone in Treating Patients With Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807805</a>	Studientyp
165	NCT00216060	Christopher Sweeney MSWCI. 2016 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Risedronate to Prevent Skeletal Related Events in Patients With Metastatic Prostate Cancer Commencing Hormonal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216060</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
166	NCT03753334	CHU de Quebec-Univ. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Effects of EPA in Men With Biochemical Recurrence or Progression of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753334</a>	Endpunkte
167	NCT00866554	CHU de Quebec-Univ. 2015 Apr 16. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Toxicity of Bicalutamide and Dutasteride vs. Standard Care for Prostate Cyoreduction for Brachytherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866554">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866554</a>	Endpunkte
168	NCT00714376	CHU de Quebec-Univ. 2012 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Docetaxel for Clinically Asymptomatic High Risk Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714376">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714376</a>	Studientyp
169	NCT02962284	Churchill Pharmaceutical LLC. 2016 Nov 11. ClinicalTrials.gov: One-year, Open Extension to Evaluate the Treatment of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer With YONSAÔ'ó. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962284</a>	Studientyp
170	NCT02737332	Churchill Pharmaceutical LLC. 2016 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Serum Testosterone Levels in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737332">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02737332</a>	Population
171	NCT03361735	City of Hope Medical Center. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Radium Ra 223 Dichloride, Hormone Therapy and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361735</a>	Population
172	NCT00544830	City of Hope Medical Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544830</a>	Population
173	NCT00541281	Cliniques universitaires Saint-Luc- Univ. 2009 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of of Docetaxel vs Docetaxel Estramustine in Hormone Refractory Prostatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541281</a>	Population
174	NCT02975934	Clovis Oncology IFM. 2018 Nov 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Gene Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975934</a>	Population
175	NCT02952534	Clovis Oncology IFM. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Study of Rucaparib in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Homologous Recombination Gene Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952534">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952534</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
176	NCT00426777	CMX RS. 2012 Feb 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study of Risedronate to Prevent Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426777">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00426777</a>	Endpunkte
177	NCT03356912	Consortio O. 2017 Dez 14. ClinicalTrials.gov: CABazitaxel With or Without Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Progressed During or After a Previous Docetaxel-based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356912">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356912</a>	Population
178	NCT03480646	Constellation P. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: ProSTAR: A Study Evaluating CPI-1205 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03480646</a>	Population
179	NCT01080352	Copenhagen University Hospital at Herlev Rigshospitalet DUoC. 2015 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Vitamin C as an Anti-cancer Drug. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080352</a>	Studientyp
180	NCT03437941	Corcept T. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate CORT125281 in Combination With Enzalutamide in Patients With mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03437941</a>	Population
181	NCT01088529	Cougar Biotechnology I. 2014 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Neo-adjuvant Abiraterone + Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Versus LHRH in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088529</a>	Endpunkte
182	NCT00474383	Cougar Biotechnology I. 2014 Mai 12. ClinicalTrials.gov: An Safety and Efficacy Study of Abiraterone Acetate in Participants With Advanced Prostate Cancer Who Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474383</a>	Studientyp
183	NCT00638690	Cougar Biotechnology I. 2014 Apr 30. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638690</a>	Population
184	NCT00473512	Cougar Biotechnology I. 2014 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Abiraterone Acetate in Participants With Prostate Cancer Who Have Failed Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00473512</a>	Studientyp
185	NCT00485303	Cougar Biotechnology I. 2013 Jul 2. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Abiraterone Acetate and Prednisone in Participants With Prostate Cancer Who Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00485303</a>	Studientyp
186	NCT00116142	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Hormone Suppression and Radiation Therapy for 6 Months With/Without Docetaxel for High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116142</a>	Population
187	NCT03093272	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: A Study of Docetaxel + ARN-509 in Castration-Resistant	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093272</a>	
188	NCT00165399	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Estramustine and Short Term Androgen Withdrawal for Patients With a Rising PSA After Local Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165399">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165399</a>	Studientyp
189	NCT00630344	Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center. 2017 Dez 8. ClinicalTrials.gov: RAD001 and Bicalutamide for Androgen Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630344</a>	Studientyp
190	NCT00953576	Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center Brigham and Women's Hospital Massachusetts General Hospital Prostate Cancer Foundation Clinical Research Consortium GlaxoSmithKline. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Ketoconazole, Hydrocortisone, Dutasteride and Lapatinib (KHAD-L) in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00953576</a>	Studientyp
191	NCT00134654	Dana-Farber Cancer Institute Beth Israel Deaconess Medical Center Massachusetts General Hospital Brigham and Women's Hospital Lowell General Hospital South Shore Hospital Emerson Hospital CMSAH. 2011 Jun 16. ClinicalTrials.gov: Two Doses of Conjugated Estrogen (Premarin) in Patients With Androgen-Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134654</a>	Endpunkte
192	NCT00114985	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital. 2017 Jul 28. ClinicalTrials.gov: Prostate Immobilization Device Used During Radiation Treatments to Decrease Rectal Bleeding. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114985</a>	Studientyp
193	NCT00658697	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center Genentech I. 2017 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Bevacizumab and Androgen Deprivation Therapy After Definitive Local Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658697</a>	Studientyp
194	NCT00116220	Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Saint Anne's Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center Metro West Medical Center. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Study of External Beam Radiation Therapy With and Without Hormonal Therapy to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116220</a>	Endpunkte
195	NCT00776594	Dana-Farber Cancer Institute Genentech IBIDMCBaWHRCIoNJ. 2016 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Androgen Deprivation Therapy +/- Bevacizumab for PSA Recurrence of Prostate Cancer After Definitive Local Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00776594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00776594</a>	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
196	NCT02025010	Dana-Farber Cancer Institute Janssen Research & Development L. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Trial of Abiraterone Without Exogenous Glucocorticoids in Men With CRPC With Correlative Assessment of Hormone Intermediates. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025010</a>	Studientyp
197	NCT01942837	Dana-Farber Cancer Institute Medivation I. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Enzalutamide for CRPC With Correlative Assessment of Androgen Receptor Signaling. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942837</a>	Studientyp
198	NCT03093428	Dana-Farber Cancer Institute Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Study Evaluating the Addition of Pembrolizumab to Radium-223 in mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093428</a>	Population
199	NCT02499497	Dana-Farber Cancer Institute National Institute of Nursing Research (NINR). 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Selective Androgen Receptor Modulator for Symptom Management in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499497</a>	Endpunkte
200	NCT00583752	David MLUS. 2018 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Adenovirus/PSA Vaccine in Men With Recurrent Prostate Cancer After Local Therapy APP21. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583752">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00583752</a>	Endpunkte
201	NCT00751790	Debiopharm International SA. 2014 Jul 25. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of a Triptorelin 6-month Formulation in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00751790</a>	Studientyp
202	NCT01656161	Debiopharm International SA Quintiles I. 2015 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Study on Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Two Subcutaneous Injections of Triptorelin Embonate 6 Month Formulation in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656161</a>	Studientyp
203	NCT01487863	Dendreon. 2017 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Concurrent vs. Sequential Sipuleucel-T & Abiraterone Treatment in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487863</a>	Population
204	NCT01338012	Dendreon. 2017 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Sipuleucel-T in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338012</a>	Population
205	NCT01431391	Dendreon. 2017 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Sequencing of Sipuleucel-T and ADT in Men With Non-metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431391</a>	Endpunkte
206	NCT02825628	DexTech Medical AB. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Study of ODX (Osteodex) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825628</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
207	NCT02378870	DexTech Medical AB. 2016 Jun 30. ClinicalTrials.gov: A Phase IIb Study to Evaluate Efficacy and Tolerability of ODX (Osteodex) in Metastatic CRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02378870</a>	Population
208	NCT01595087	DexTech Medical AB. 2014 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II Study of ODX (Osteodex) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595087</a>	Population
209	NCT03261336	Donald Trump MIHCS. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Oral Calcitriol With Ketoconazole in CRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03261336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03261336</a>	Studientyp
210	NCT02256111	Duke University. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: EXTEND Exercise Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256111</a>	Endpunkte
211	NCT00918385	Duke University Bristol-Myers Squibb. 2014 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Genomic Guided Therapy With Dasatinib or Nilutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918385</a>	Population
212	NCT01717053	Duke University Janssen Pharmaceuticals. 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Abiraterone, Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation in Unfavorable Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01717053</a>	Studientyp
213	NCT02057939	Duke University Medivation IAPI. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057939</a>	Studientyp
214	NCT00887640	Duke University National Comprehensive Cancer Network. 2014 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Impact of Temozolomide Therapy on Circulating Tumor Cell Biology In Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887640</a>	Population
215	NCT00932672	Duke University VA Greater Los Angeles Healthcare System Durham VA Medical Center University of California LACURCFU. 2015 Dez 7. ClinicalTrials.gov: Atkins Diet and Prostate Cancer Clinical Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932672</a>	Endpunkte
216	NCT00196339	Duramed Research Teva Pharmaceutical Industries. 2016 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial to Study DR-2031 for the Treatment of Hot Flashes in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00196339</a>	Endpunkte
217	NCT03246347	Earle Burgess Astellas Pharma Inc Medivation I. 2018 Aug 2. ClinicalTrials.gov: A Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel, and Enzalutamide for Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246347</a>	Population
218	NCT00771017	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (. 2013 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Androgen Ablation Therapy With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00771017</a>	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
219	NCT00685633	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (. 2013 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide With or Without Enzastaurin in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685633</a>	Endpunkte
220	NCT00002881	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Cancer and Leukemia Group. 2010 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Flutamide, Suramin, and Hydrocortisone in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002881</a>	Population
221	NCT00027859	Eastern Cooperative Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Southwest Oncology Group Cancer and Leukemia Group. 2010 Jan 27. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Compared With Combination Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027859</a>	Endpunkte
222	NCT03419234	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2018 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate and Antiandrogen Therapy With or Without Cabazitaxel and Prednisone in Treating Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419234">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419234</a>	Population
223	NCT00309985	ECOG-ACRIN Cancer Research Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Androgen Ablation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309985</a>	Population
224	NCT01834651	Edwin Posadas MCMC. 2017 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) Therapy in Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Visceral Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01834651</a>	Population
225	NCT00278993	Eisai Inc.. 2014 Jul 14. ClinicalTrials.gov: Evaluating E7389 in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer With Advanced and/or Metastatic Disease Stratified by Prior Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278993">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278993</a>	Studientyp
226	NCT03706365	Eli Lilly and Company. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone With or Without Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03706365</a>	Population
227	NCT01204710	Eli Lilly and Company. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Study of Olaratumab (IMC-3G3) in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204710">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204710</a>	Population
228	NCT02407054	Eli Lilly and Company Sarah Cannon Development Innovations. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Enzalutamide and LY3023414 in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407054</a>	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
229	NCT01496131	EMD Serono National Cancer Institute (. 2018 Mrz 9. ClinicalTrials.gov: Tecemotide (L-BLP25) in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496131</a>	Endpunkte
230	NCT02054793	Emmanuel Antonarakis MMPIJHU. 2014 Jul 23. ClinicalTrials.gov: Phase Ib/II Study Evaluating Orteronel (Without Prednisone) Combined With Itraconazole In Men With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054793</a>	Studientyp
231	NCT02766478	Emory University. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Genistein Supplementation to Mitigate Cardiometabolic Dysfunction in Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766478</a>	Endpunkte
232	NCT03448458	Emory University. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: Gallium Ga 68-DOTATATE PET/CT in Diagnosing Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448458</a>	Population
233	NCT02830880	Emory University Blue Earth Diagnostics Nihon Medi Physics. 2018 Jul 31. ClinicalTrials.gov: FACBC Prostate Therapy Response. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830880</a>	Studientyp
234	NCT01697384	Endo P. 2012 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Efficacy and Safety of Histrelin Subdermal Implant in Men With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697384</a>	Endpunkte
235	NCT01394263	Endo P. 2012 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Study of Histrelin Subdermal Implant in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01394263</a>	Population
236	NCT03511664	Endocyte. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Study of 177Lu-PSMA-617 In Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511664</a>	Population
237	NCT03042312	Endocyte. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Lutetium-177 (Lu177) Prostate-Specific Antigen (PSMA)-Directed EndoRadiotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042312</a>	Studientyp
238	NCT03050866	Erasmus Medical Center. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive Circulating Tumor Cells (CTCs). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050866</a>	Population
239	NCT02621190	Erasmus Medical Center. 2016 Aug 17. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel in mCRPC Patients With AR-V7 Positive CTCs. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621190</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
240	NCT02799706	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Trial Comparing Irradiation Plus Long Term Adjuvant Androgen Deprivation With GnRH Antagonist Versus GnRH Agonist Plus Flare Protection in Patients With Very High Risk Localized or Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799706</a>	Endpunkte
241	NCT01658527	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2016 Jun 10. ClinicalTrials.gov: TAK-700 in Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658527</a>	Population
242	NCT01819285	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2013 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Early Compared With Delayed Hormone Therapy in Treating Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01819285</a>	Endpunkte
243	NCT00014586	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. 2012 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide Compared With Observation Followed by Bicalutamide Plus Either Goserelin or Orchiectomy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014586</a>	Endpunkte
244	NCT02972060	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Bayer. 2018 Apr 25. ClinicalTrials.gov: ODM-201 vs Androgen Deprivation Therapy in Hormone naive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02972060</a>	Population
245	NCT02194842	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Bayer Astellas Pharma Europe Ltd.Academic and Community Cancer Research United Cancer Trials Ireland UNICANCER Canadian Urologic Oncology Group. 2018 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842</a>	Population
246	NCT03170960	Exelixis. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170960</a>	Studientyp
247	NCT01522443	Exelixis. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib (XL184) Versus Mitoxantrone Plus Prednisone in Men With Previously Treated Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01522443</a>	Population
248	NCT01605227	Exelixis. 2018 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel and Abiraterone or MDV3100. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01605227</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
249	NCT01995058	Exelixis. 2015 Feb 20. ClinicalTrials.gov: Study of Cabozantinib in Combination With Abiraterone in Chemotherapy-Naïve Subjects With Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995058</a>	Population
250	NCT02726009	Ferring P. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: A Trial to Evaluate Safety of Firmagon <sup>TM</sup> (Degarelix) in Indian Patients Diagnosed With Advanced Hormone-dependent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726009</a>	Studientyp
251	NCT02015871	Ferring P. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: An Extension Long-term Safety and Tolerability Trial of Degarelix in Chinese Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015871</a>	Endpunkte
252	NCT00928434	Ferring P. 2016 Dez 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Degarelix in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928434">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928434</a>	Endpunkte
253	NCT01744366	Ferring P. 2015 Jun 23. ClinicalTrials.gov: One Month Degarelix/Comparator Treatment for Prostate Cancer in Chinese Population. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01744366</a>	Endpunkte
254	NCT01242748	Ferring P. 2015 Jun 3. ClinicalTrials.gov: A Degarelix Trial in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01242748</a>	Studientyp
255	NCT00215683	Ferring P. 2015 Apr 1. ClinicalTrials.gov: An Extension Study Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Degarelix One-Month Depots in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00215683</a>	Studientyp
256	NCT00801242	Ferring P. 2014 Sep 3. ClinicalTrials.gov: Intermittent Treatment With Degarelix of Patients Suffering From Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801242</a>	Studientyp
257	NCT00946920	Ferring P. 2014 Jun 2. ClinicalTrials.gov: A Trial of Degarelix in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946920</a>	Endpunkte
258	NCT01220869	Ferring P. 2014 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Degarelix in Taiwanese Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220869">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220869</a>	Studientyp
259	NCT00884273	Ferring P. 2013 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Investigation of the Effect of Degarelix in Terms of Prostate Volume Reduction in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884273</a>	Endpunkte
260	NCT00831233	Ferring P. 2013 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Symptomatic Study Investigating Degarelix in Patients Suffering From Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831233</a>	Endpunkte
261	NCT00451958	Ferring P. 2013 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Long-term Extension Study Evaluating a One-Month Dosing Regimen of Degarelix in Prostate Cancer Requiring Androgen Ablation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451958">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451958</a>	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
262	NCT00295750	Ferring P. 2012 Dez 19. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of Degarelix One Month Dosing Regimens in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295750</a>	Endpunkte
263	NCT00833248	Ferring P. 2012 Okt 4. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Study Investigating Degarelix in Patients Suffering From Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833248</a>	Endpunkte
264	NCT00819156	Ferring P. 2011 Dez 28. ClinicalTrials.gov: Dose Finding Trial With a New Treatment (Degarelix) for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819156</a>	Endpunkte
265	NCT00116779	Ferring P. 2011 Dez 19. ClinicalTrials.gov: A Parallel Group Comparison of the Efficacy and Safety of Degarelix at Two Different Dosing Regimens in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116779</a>	Endpunkte
266	NCT00117312	Ferring P. 2011 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Extension Study Investigating the Long-Term Safety and Tolerability of Repeat Doses of FE200486 in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117312</a>	Endpunkte
267	NCT00818623	Ferring P. 2011 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Investigation of a New Trial Drug (FE200486) in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818623</a>	Endpunkte
268	NCT00117949	Ferring P. 2011 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Study Investigating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of FE200486. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117949</a>	Endpunkte
269	NCT00245466	Ferring P. 2011 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Study Investigating the Long-Term Safety and Tolerability of Repeated Doses of Degarelix in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245466</a>	Endpunkte
270	NCT00819247	Ferring P. 2011 Mai 20. ClinicalTrials.gov: The Efficacy and Safety of FE 200486 in Treatment of Patients Suffering From Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00819247</a>	Endpunkte
271	NCT00468286	Ferring P. 2011 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: Investigating Efficacy and Safety of Two Degarelix Three-Month Dosing Regimens in Patients With Prostate Cancer Requiring Androgen Ablation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00468286</a>	Endpunkte
272	NCT00728533	Ferring P. 2011 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: Open-Label, Randomised Parallel-Group Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00728533</a>	Endpunkte
273	NCT00268892	Ferring P. 2010 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Extension Study Investigating the Long-Term Safety of Degarelix Three-Month Depots in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00268892</a>	Studientyp
274	NCT00116753	Ferring P. 2010 Dez 10. ClinicalTrials.gov: A Comparative Study of Degarelix Three-month Depot in Three Different Dosing Regimens in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00116753</a>	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
275	NCT00117286	Ferring P. 2010 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Extension Study Investigating the Long-Term Safety of Degarelix One-Month Depots in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117286">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00117286</a>	Studientyp
276	NCT01215513	Ferring Pharmaceuticals Ferring Pharmaceuticals Korea L. 2013 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Long-Term Safety and Tolerability of Degarelix One-Month Dosing Regimen in Korean Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215513</a>	Studientyp
277	NCT01071915	Ferring Pharmaceuticals Ferring Pharmaceuticals Korea L. 2013 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Degarelix One Month Dosing Regimen in Korean Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071915">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01071915</a>	Studientyp
278	NCT02663908	Ferring Pharmaceuticals Memorial Sloan Kettering Cancer Center Duke Clinical Research Institute. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Advanced Prostate Cancer and Cardiovascular Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663908</a>	Endpunkte
279	NCT03103724	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori M. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Enzalutamide and the Role of ARv7 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients With Visceral Disease. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103724</a>	Population
280	NCT02867852	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori M. 2016 Aug 23. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate in Patients With Relapsed and/or Metastatic Salivary Gland Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867852">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867852</a>	Studientyp
281	NCT02712320	Foresee Pharmaceuticals Co. LQ. 2018 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Open-Label Safety Extension Study in Patients Who Have Previously Participated and Have Benefited From LMIS 50 mg. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712320</a>	Studientyp
282	NCT00694291	Fox Chase Cancer Center. 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Sorafenib in Hormone Negative Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694291">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00694291</a>	Intervention
283	NCT02614859	Fox Chase Cancer Center National Cancer Institute (. 2018 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide With or Without Metformin for Biochemical Recurrence in Overweight or Obese Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614859</a>	Endpunkte
284	NCT01881867	Fred Hutchinson Cancer Research Center Cancer Immunotherapy Trials Network National Cancer Institute (. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: CYT107 After Vaccine Treatment (Provenge <sup>TM</sup> ) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881867</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
285	NCT02742675	Fudan University. 2016 Apr 19. ClinicalTrials.gov: Androgen Deprivation Therapy or Androgen Deprivation Therapy Plus Definitive Treatment (Radiation or Surgery). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742675</a>	Population
286	NCT03425201	Fundacion CRIS de Investigaci   n para Vencer el C   ncer Ipsen Tesaro IAS. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Niraparib in Combination With Cabozantinib (XL184) in Patients With Advanced Urothelial Cancer (NICARAGUA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425201</a>	Studientyp
287	NCT01485861	Genentech I. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Study of Ipatasertib or Apatolisib With Abiraterone Acetate Versus Coralie in Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485861</a>	Population
288	NCT00058539	Genentech I. 2015 Jun 23. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Pertuzumab to Treat Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058539</a>	Studientyp
289	NCT01734681	GenSpera I. 2014 Feb 19. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Study of G-202 in Patients With Chemotherapy-Na   eve Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734681</a>	Population
290	NCT01296243	Genta Incorporated. 2012 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Tesetaxel in Chemotherapy-naive Patients With Progressive, Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01296243</a>	Studientyp
291	NCT00470834	GlaxoSmithKline. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Prostate Cancer Study In Men Who Have Failed First-Line Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470834</a>	Endpunkte
292	NCT01415960	GP P. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Leuprolide Acetate 22.5 mg Depot in Treatment of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415960</a>	Studientyp
293	NCT00630799	GP P. 2010 Sep 9. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of a New Leuprolide Acetate 17 mg Depot to Treat Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00630799</a>	Studientyp
294	NCT00128531	GP P. 2007 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Leuprolide Acetate 3.75 mg Depot to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00128531</a>	Studientyp
295	NCT01615120	GTx. 2016 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of GTx-758 on Serum PSA and Testosterone in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01615120</a>	Studientyp
296	NCT01326312	GTx. 2014 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Effect of GTx-758 on Total and Free Testosterone Levels in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326312</a>	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
297	NCT01420861	GTx. 2014 Apr 24. ClinicalTrials.gov: GTx-758 on Serum Prostate-specific Antigen (PSA) in Men With Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420861</a>	Studientyp
298	NCT01393119	GTx. 2014 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Phase II, Dose Finding Study of GTx-758. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393119</a>	Endpunkte
299	NCT00129142	GTx. 2013 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Toremifene Citrate for Prevention of Bone Fractures in Men With Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129142">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00129142</a>	Endpunkte
300	NCT01214291	GTx I. 2013 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Toremifene Citrate for the Reduction in the Risk of New Bone Fracture Occurrences in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214291">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01214291</a>	Endpunkte
301	NCT03587285	Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine Chinese Academy of Medical Sciences. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Hormonal Therapy Combined With Central Memory T Cells (Tcm) for Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587285</a>	Studientyp
302	NCT02044354	Gustave Roussy CCGPS. 2017 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Patient Preference Between Cabazitaxel and Docetaxel in Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02044354</a>	Population
303	NCT02403505	Han Xu MD. 2017 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Discovery Stage Clinical Study About Oncology Drugs and Single Nucleotide Polymorphisms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403505</a>	Endpunkte
304	NCT02512458	Hellenic Cooperative Oncology Group. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Chemotherapy With Cabazitaxel on Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512458</a>	Studientyp
305	NCT00003124	Herbert Irving Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (. 2014 Jan 6. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003124</a>	Studientyp
306	NCT02102646	Herlev H. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: MRI Substudy; Metabolic Changes Due to Iatrogenic Hypogonadism. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02102646</a>	Studientyp
307	NCT03016312	Hoffmann-La R. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: A Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor And Failure of, Ineligibility For, or Refusal of a Taxane Regimen. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016312</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
308	NCT01735396	Icahn School of Medicine at Mount Sinai. 2017 Mai 12. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate Trial in African American Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735396">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735396</a>	Studientyp
309	NCT02903160	Icahn School of Medicine at Mount Sinai Sanofi Bayer. 2018 Nov 2. ClinicalTrials.gov: Prostate Cancer Intensive, Non-Cross Reactive Therapy (PRINT) for Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160</a>	Studientyp
310	NCT00303784	Imperial College London Medical Research Council University College L. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Prostate Adenocarcinoma TransCutaneous Hormones. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303784</a>	Endpunkte
311	NCT03763253	Imperial College London Wellcome Trust. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Treatments to the Local Tumour for Metastatic Prostate Cancer: Assessment of Novel Treatment Algorithms. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03763253</a>	Population
312	NCT00638378	Incyte Corporation. 2018 Feb 12. ClinicalTrials.gov: Study of Ruxolitinib (INCB018424) Administered Orally to Patients With Androgen Independent Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638378">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638378</a>	Population
313	NCT02431260	Incyte Corporation. 2018 Feb 5. ClinicalTrials.gov: An Open-Label, Dose-Escalation Study of INCB054329 in Patients With Advanced Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431260</a>	Studientyp
314	NCT00564928	Infinity Pharmaceuticals I. 2012 Dez 11. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Investigate the Clinical Activity of IPI-504 in Patients With Hormone-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00564928</a>	Studientyp
315	NCT01446731	Inge Marie Svane Herlev Hospital. 2016 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Dendritic Cell Vaccination and Docetaxel for Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01446731</a>	Endpunkte
316	NCT02361086	Innocrin P. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Once-Daily Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02361086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02361086</a>	Studientyp
317	NCT02012920	Innocrin P. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012920</a>	Studientyp
318	NCT02130700	Innocrin Pharmaceutical National Cancer Institute (, 2018 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Oral VT-464 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide, Androgen Receptor Positive Triple-Negative Breast Cancer Patients, and Men With ER Positive Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130700</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
319	NCT02445976	Innocrin Pharmaceutical Prostate Cancer Foundation Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Once-daily Oral Seviteronel in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445976</a>	Studientyp
320	NCT02274779	Institut Cancerologie de l'Ouest Astellas Pharma Inc. 2016 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Salvage Radiotherapy Combined With Hormonotherapy in Oligometastatic Pelvic Node Relapses of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274779</a>	Population
321	NCT03088124	Institut Paoli-Calmettes Janssen-Cilag Ltd.. 2017 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Active Surveillance With or Without Apalutamide Treatment in Low Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03088124</a>	Endpunkte
322	NCT03177187	Institute of Cancer Research UKAPIAPCU. 2017 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Combination Study of AZD5069 and Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177187</a>	Studientyp
323	NCT03506997	Institute of Cancer Research UKMS&DC. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: Trial of Pembrolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03506997</a>	Population
324	NCT00392535	Institute of Cancer Research UKNCIN. 2011 Mai 20. ClinicalTrials.gov: Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Patients With Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392535">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392535</a>	Endpunkte
325	NCT03327662	Institute of Cancer Research UKPCUUoTSJLMG. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Utilising CTC Counts to Optimize Systemic Therapy of Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327662</a>	Population
326	NCT01682772	Institute of Cancer Research UKRMNFT. 2018 Aug 10. ClinicalTrials.gov: TOPARP: A Phase II Trial of Olaparib in Patients With Advanced Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682772</a>	Studientyp
327	NCT02525068	Institute of Cancer Research UKRMNFT. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Study of Enzalutamide in Combination With AZD5363 in Patients With mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525068</a>	Population
328	NCT02955082	Institute of Cancer Research UKRMNFTERCCHUNFTICHNTDaGNFTMNF. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: The BARCODE 2 Study - The Use of Genetic Profiling to Guide Prostate Cancer Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955082</a>	Studientyp
329	NCT03700099	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo Astellas Pharma Inc. 2018 Okt 9. ClinicalTrials.gov: Biomarker Analysis of Castration-resistant Prostate Cancer Undergoing Treatment With Docetaxel Followed by Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700099</a>	Studientyp



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
330	NCT02789878	Instituto do Cancer do Estado de São Paulo Janssen L. 2018 Aug 14. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Plus Abiraterone With or Without Apalutamide for High-Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02789878</a>	Endpunkte
331	NCT01540071	Io T. 2016 Feb 25. ClinicalTrials.gov: Trial of NRX 194204 in Castration- and Taxane-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540071</a>	Studientyp
332	NCT01715129	Ipsen. 2015 Okt 28. ClinicalTrials.gov: Induction and Maintenance of Castration After Subcutaneous Injections of Triptorelin Pamoate in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715129</a>	Studientyp
333	NCT01673984	Ipsen. 2015 Sep 29. ClinicalTrials.gov: GP Extended Action Triptorelin. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673984</a>	Endpunkte
334	NCT01313273	Ipsen. 2015 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Study of Lanreotide in Non Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313273">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313273</a>	Endpunkte
335	NCT01020448	Ipsen. 2015 Aug 24. ClinicalTrials.gov: Effect of Triptorelin (Decapeptyl- $\leftarrow$ ) 22.5 mg on Two Biomarkers in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020448">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020448</a>	Studientyp
336	NCT01257425	Ipsen. 2014 Mai 26. ClinicalTrials.gov: Equivalence of Intramuscular (IM) Versus Subcutaneous (SC) Applications of Long Acting Pamorelin 11.25 mg. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01257425</a>	Studientyp
337	NCT00415246	Ipsen. 2007 Nov 16. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate a Subcutaneous Four Months Sustained-Release Formulation of Triptorelin in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00415246</a>	Studientyp
338	NCT03454750	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori. 2018 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Radiometabolic Therapy (RMT) With $^{177}\text{Lu}$ PSMA 617 in Advanced Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03454750</a>	Studientyp
339	NCT03230734	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori. 2017 Dez 20. ClinicalTrials.gov: Sequencing of Radium-223 and Docetaxel in Symptomatic Bone-only Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230734</a>	Population
340	NCT01867710	Janssen Pharmaceutica NV. 2018 Sep 27. ClinicalTrials.gov: Abiraterone With Different Steroid Regimens for Side Effect Related to Mineralcorticoid Excess Prevention in Prostate Cancer Prior to Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867710">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867710</a>	Population
341	NCT02405858	Janssen Pharmaceutical KK. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: A Study of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Participants Who Responded Poorly to the First-line Combined Androgen Blockade Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405858</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
342	NCT01591122	Janssen Research & Development L. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Chemo-naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591122">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01591122</a>	Population
343	NCT01715285	Janssen Research & Development L. 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Participants With High-Risk, Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer (mHNPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715285</a>	Population
344	NCT01517802	Janssen Research & Development L. 2018 Nov 16. ClinicalTrials.gov: A Study That Provides Long-term Safety Follow-up and Examines Long-term Exposure to Abiraterone Acetate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517802</a>	Studientyp
345	NCT03431350	Janssen Research & Development L. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: A Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431350">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03431350</a>	Population
346	NCT02854436	Janssen Research & Development L. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854436</a>	Population
347	NCT02217566	Janssen Research & Development L. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Study of Abiraterone Acetate in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC), Chemo-Naive, Who Received a Prior Diethylstilbestrol Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217566">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02217566</a>	Population
348	NCT01685983	Janssen Research & Development L. 2018 Aug 13. ClinicalTrials.gov: A Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) and Prednisolone in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685983</a>	Studientyp
349	NCT01695135	Janssen Research & Development L. 2018 Jul 3. ClinicalTrials.gov: A Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695135</a>	Population
350	NCT00887198	Janssen Research & Development L. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887198">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887198</a>	Population
351	NCT01756638	Janssen Research & Development L. 2017 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Abiraterone in Participants With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756638</a>	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
352	NCT02906605	Janssen Research & Development L. 2016 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study of the Clinical Activity and Safety of JNJ-64041809, a Live Attenuated <i>Listeria Monocytogenes</i> Immunotherapy, in Combination With Apalutamide Versus Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906605</a>	Population
353	NCT01795703	Janssen Research & Development L. 2015 Nov 4. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Abiraterone in Participants With Prostate Cancer Who Have Received Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795703">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795703</a>	Studientyp
354	NCT00544440	Janssen Research & Development L. 2014 Jul 17. ClinicalTrials.gov: An Observational Study of Continuous Oral Dosing of Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Evaluating Androgens and Steroid Metabolites in Bone Marrow Plasma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544440">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544440</a>	Studientyp
355	NCT00924469	Janssen Research & Development L. 2013 Apr 17. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Efficacy of Abiraterone Acetate in Male Participants With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924469</a>	Endpunkte
356	NCT01424930	Janssen-Ortho Inc.. 2014 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Determine the Short-Term Safety of Continuous Dosing of Abiraterone Acetate and Prednisone in Modified Fasting and Fed States to Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424930</a>	Population
357	NCT01541007	Jeffrey Yachnin MD. 2015 Nov 2. ClinicalTrials.gov: A Study Looking at Novel Scheduling of Cabazitaxel for Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541007</a>	Population
358	NCT03741712	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: A Study of SHR2554 Alone or in Combination With SHR3680 in the Treatment of mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741712</a>	Studientyp
359	NCT03520478	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2018 Aug 24. ClinicalTrials.gov: A Study of SHR3680 in Treating Patients With Hormone Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520478</a>	Endpunkte
360	NCT02691975	Jiangsu HengRui Medicine Co. L. 2017 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of SHR3680 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02691975</a>	Population
361	NCT03770455	Jodi Layton MESTU. 2018 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Phase II Trial of Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770455</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
362	NCT00887458	Johns Hopkins University Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2017 Okt 16. ClinicalTrials.gov: A Two-dose Level Clinical Trial of Itraconazole in Patients With Metastatic Prostate Cancer Who Have Had Disease Progression While on Hormonal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00887458</a>	Population
363	NCT00245518	Johns Hopkins University Physicians Laboratories National Cancer Institute (NCI). 2017 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Effect of Soy on Cognition and Hot Flashes in Men With Prostate Cancer Undergoing Testosterone Suppression Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245518">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245518</a>	Endpunkte
364	NCT01990196	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2017 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Phase 2 Study Comparing the Effects of AR Inhibition With/Without SRC or MEK Inhibition in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990196</a>	Endpunkte
365	NCT03541850	Jonsson Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Localized Prostate Cancer That Have Undergone Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541850</a>	Studientyp
366	NCT02810886	Jules Bordet Institute. 2017 Aug 22. ClinicalTrials.gov: Prospective Evaluation of 68Ga-PSMA PET-CT for Recurrence Detection of Prostate Cancer and Its Impact on Patient Management. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810886</a>	Studientyp
367	NCT03380806	Juravinski Cancer Center. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Prostate Boost Irradiation With Stereotactic Body RT (SBRT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380806">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380806</a>	Endpunkte
368	NCT00514072	Kael-GemVax Co. LNCIN. 2012 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage D0 Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514072</a>	Endpunkte
369	NCT01677897	Kantonsspital Graubünden Janssen-Cilag Ltd.. 2014 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Impact of the Addition of Metformin to Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677897</a>	Population
370	NCT02382094	Karolinska University Hospital. 2015 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial to Study Quality of Life in Prostate Cancer Patients by Randomizing Anti-androgen Versus Total Androgen Blockage Prior to Curative Intended Radiation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382094</a>	Endpunkte
371	NCT02649790	Karyopharm Therapeutics Inc. 2018 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of KPT-8602 in Patients With Relapsed/Refractory Cancer Indications. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649790</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
372	NCT02146833	Karyopharm Therapeutics Inc. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: SHIP (Selinexor in Hormone Insensitive Prostate Cancer). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146833</a>	Studientyp
373	NCT02159690	Kenneth Pienta MPCFNJHU. 2015 Jan 26. ClinicalTrials.gov: A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159690">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159690</a>	Studientyp
374	NCT01074138	Kinex Pharmaceuticals Inc Athenex I. 2016 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of KX2-391 in Patients With Bone-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Not Received Prior Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01074138</a>	Population
375	NCT01741116	Korean Cancer Study Group. 2012 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Dovitinib(TKI258) in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741116</a>	Studientyp
376	NCT02293707	Laboratoires Leurquin Mediolanum Univ. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: A Phase II Randomised Trial of Three Regimens of GX301 Vaccination in Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02293707</a>	Endpunkte
377	NCT02867020	Latin American Cooperative Oncology Group. 2017 Okt 18. ClinicalTrials.gov: Study of Abiraterone Acetate Plus ADT Versus APALUTAMIDE Versus Abiraterone and APALUTAMIDE in Patients With Advanced Prostate Cancer With Non-castrate Testosterone Levels. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867020">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867020</a>	Population
378	NCT03007732	Lawrence Fong University of California SF. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Combination With Intratumoral SD-101 Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03007732</a>	Endpunkte
379	NCT01439542	Lawson Health Research Institute. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: FASTR: Fairly Brief Androgen Suppression and Stereotactic Radiotherapy for High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439542</a>	Studientyp
380	NCT02229734	Lawson Health Research Institute. 2018 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Fairly Brief Androgen Suppression and Stereotactic Radiotherapy for High Risk Prostate Cancer - Protocol 2. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229734</a>	Studientyp
381	NCT00199485	Lawson Health Research Institute. 2008 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Angelica Sinensis for the Treatment of Hot Flashes in Men Undergoing LHRH Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199485</a>	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
382	NCT00913263	Lidds AB. 2015 Jan 19. ClinicalTrials.gov: An Efficacy and Safety Study With Licroca Depot, a Controlled Release Product, Injected Into the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913263">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00913263</a>	Studientyp
383	NCT03348527	Lidds AB CMX. 2018 Dez 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of a Liproca Depot Injection in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348527</a>	Endpunkte
384	NCT02341404	Lidds AB Uppsala University. 2016 Mrz 11. ClinicalTrials.gov: A Study of 2-hydroxyflutamide (Liproca Depot), Injected Into the Prostate in Patients With Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02341404</a>	Studientyp
385	NCT03553602	Loyola University. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: BEACON: HDR Brachytherapy, EBRT and STAD for the Treatment of Local and Pelvic Recurrence of Prostate Cancer After Radiation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553602</a>	Endpunkte
386	NCT03124615	Macquarie University A. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124615</a>	Studientyp
387	NCT03137186	Mansoura University. 2017 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Repurposing Metformin as Anticancer Drug: in Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137186</a>	Population
388	NCT01839994	Maria Sklodowska-Curie Institute - Oncology Center. 2013 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Conformal Radiotherapy (CRT) Alone Versus CRT Combined With HDR BT or Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839994">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839994</a>	Endpunkte
389	NCT01560923	Masonic Cancer Center UoM. 2018 Sep 26. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Sipuleucel-T and Indoximod for Patients With Refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560923</a>	Population
390	NCT02346526	Massachusetts General Hospital Bayer. 2018 Jul 18. ClinicalTrials.gov: A Biomarker Study of Standard-of-care Radium-223 Chloride for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346526</a>	Population
391	NCT00181584	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute. 2013 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181584">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181584</a>	Endpunkte
392	NCT01215032	Massachusetts General Hospital Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Metformin in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01215032</a>	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
393	NCT01885949	Massachusetts General Hospital National Comprehensive Cancer Network. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Tivozanib + Enzalutamide in Adv Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885949</a>	Studientyp
394	NCT00714753	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2018 Sep 12. ClinicalTrials.gov: Internal Radiation Therapy With or Without External-Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00714753</a>	Studientyp
395	NCT03570827	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2018 Jun 27. ClinicalTrials.gov: Hypofractionated Radiation Therapy in Treating Participants With Prostate Cancer High-Risk Features Following Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570827</a>	Studientyp
396	NCT03147196	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide and Raloxifene Hydrochloride in Treating Patients With Prostate Cancer Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147196</a>	Endpunkte
397	NCT00170157	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2017 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00170157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00170157</a>	Endpunkte
398	NCT00937768	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2016 Jan 14. ClinicalTrials.gov: Leuprolide Acetate or Goserelin Acetate Compared With Observation in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer Who Have Undergone Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00937768</a>	Endpunkte
399	NCT00684905	Mayo Clinic National Cancer Institute (. 2012 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Leuprolide, Bicalutamide, and Implant Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Recurrent Prostate Cancer After External-Beam Radiation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684905">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684905</a>	Studientyp
400	NCT01255891	McGill University Abbott. 2010 Dez 8. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Androgen Suppression Plus Radiation Therapy for High-Risk Localized Adenocarcinoma Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01255891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01255891</a>	Studientyp
401	NCT01607879	Medical College of Wisconsin. 2018 Jul 19. ClinicalTrials.gov: Use of $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate to Counteract Muscle Loss in Men With Prostate Cancer on Androgen Ablation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607879">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607879</a>	Endpunkte
402	NCT00541047	Medical Research Council Canadian Cancer Trials Group. 2017 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy and Androgen Deprivation Therapy in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Prostate Cancer (RADICALS). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541047">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541047</a>	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
403	NCT00003290	Medical Research Council National Cancer Institute (. 2013 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003290">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003290</a>	Endpunkte
404	NCT03712371	Medical University of South Carolina. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Study of Chitosan for Pharmacologic Manipulation of AGE (Advanced Glycation Endproducts) Levels in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712371</a>	Studientyp
405	NCT00103376	Medical University of South Carolina. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Bortezomib With or Without Hormone Therapy in Treating Patients With Relapsed Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103376">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103376</a>	Studientyp
406	NCT02946996	Medical University of South Carolina. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Study of Pharmacologic Manipulation of AGE (Advanced Glycation Endproducts) Levels in Prostate Cancer Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02946996</a>	Endpunkte
407	NCT03069937	Medical University of South Carolina Ferring Pharmaceuticals. 2018 Okt 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of Docetaxel Before Degarelix in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069937</a>	Population
408	NCT01335204	Medical University of South Carolina Peregrine Pharmaceuticals. 2018 Jul 13. ClinicalTrials.gov: Ph Ib/IIa Study of Cabazitaxel Plus Bavituximab in Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335204</a>	Studientyp
409	NCT02971358	Medical University of Vienna. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Safety and Early Efficacy of Radical Prostatectomy for Newly Diagnosed Very High Risk Locally Advanced and Oligometastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971358</a>	Studientyp
410	NCT03002220	MedSIR B. 2017 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Trial of Rad-223 Activity in Asymptomatic Patients With mCRPC While on Abiraterone or Enzalutamide Besides AR-V7 Status. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220</a>	Population
411	NCT02312401	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Treatment Response Using Multiparametric MRI After Prostate Radiotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312401</a>	Studientyp
412	NCT03574571	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Test Radium-223 With Docetaxel in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574571</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
413	NCT02020070	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Combining Ipilimumab, Degarelix, and Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer or Ipilimumab and Degarelix in Men With Biochemically Recurrent Castration Sensitive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020070</a>	Population
414	NCT00586898	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2016 Mrz 25. ClinicalTrials.gov: Rapid Hormonal Cycling as Treatment for Patients With Prostate Cancer: The Men's Cycle. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586898</a>	Studientyp
415	NCT01688492	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Bristol-Myers Squibb Northwestern University Oregon Health and Science University. 2018 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Combining Ipilimumab With Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Progressive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688492</a>	Population
416	NCT03436654	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Multi-arm Multimodality Therapy for Very High Risk Localized and Low Volume Prostatic Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436654</a>	Endpunkte
417	NCT03056638	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Ferring Pharmaceuticals University of Texas Southwestern Medical Center University of Michigan. 2018 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Trial of ADT and SBRT Versus SBRT for Intermediate Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056638</a>	Endpunkte
418	NCT00853697	Memorial Sloan Kettering Cancer Center GlaxoSmithKline University of Washington. 2015 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Exogenous Testosterone Plus Dutasteride for the Treatment of Castrate Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853697</a>	Population
419	NCT01751451	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Janssen Scientific Affairs LOKCIRCIoNjNUHDUFSoMNUSK. 2018 Apr 6. ClinicalTrials.gov: 3-arm Study of Abiraterone Acetate Alone, Abiraterone Acetate Plus Degarelix, a GnRH Antagonist, and Degarelix Alone for Patients With Prostate Cancer With a Rising PSA or a Rising PSA and Nodal Disease Following Definitive Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751451</a>	Population
420	NCT02091531	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Dual mTOR Inhibitor MLN0128 in Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091531</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
421	NCT02218606	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Sanofi Thomas Jefferson University Weill Medical College of Cornell University. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Multicenter Trial of Abiraterone Acetate With or Without Cabazitaxel in Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218606</a>	Population
422	NCT02278055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of North Carolina New York-Presbyterian Hospital Cornell Medical Center. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Non-Randomized Trial Assessing Pain Efficacy With Radium-223 in Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278055</a>	Population
423	NCT02787005	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Okt 15. ClinicalTrials.gov: Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)(MK-3475-199/KEYNOTE-199). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02787005</a>	Population
424	NCT03473925	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of Navarixin (MK-7123) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Selected Advanced/Metastatic Solid Tumors (MK-7123-034). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03473925</a>	Endpunkte
425	NCT00691899	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2016 Aug 12. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effects of MK0822 in Prolonging Time to First Bone Metastasis in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer (0822-030). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691899">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00691899</a>	Population
426	NCT00777959	Merck Sharp & Dohme Corp.Ariad Pharmaceuticals. 2015 Aug 19. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide and Ridaforolimus in Men With Prostate Cancer (MK-8669-002). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777959">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00777959</a>	Endpunkte
427	NCT03388346	Michael Graham Holden Comprehensive Cancer Center University of Iowa. 2018 Feb 28. ClinicalTrials.gov: 68Ga PSMA in Preprostatectomy Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03388346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03388346</a>	Studientyp
428	NCT03389451	Michael Graham University of Iowa Holden Comprehensive Cancer Center. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: 68Ga PSMA PET for Patients With Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389451</a>	Studientyp
429	NCT02952742	Midwestern Regional Medical Center. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Black Cohosh for Hot Flashes Due to Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952742</a>	Population
430	NCT02083185	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Mai 9. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Participants With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083185</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
431	NCT01666314	Millennium Pharmaceuticals I. 2018 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Study in Japan and Ex-Japan to Characterize the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Response to Orteronel (TAK-700) in Chemotherapy-Naive Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01666314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01666314</a>	Endpunkte
432	NCT01193244	Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Orteronel Plus Prednisone in Participants With Chemotherapy-Naive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193244</a>	Population
433	NCT02135445	Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of TAK-385 for Patients With Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135445</a>	Endpunkte
434	NCT01193257	Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study Comparing Orteronel Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193257</a>	Population
435	NCT01549951	Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Study to Investigate the Effects of Orteronel on the QT/QTc Interval in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01549951</a>	Population
436	NCT01046916	Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of TAK-700 in Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer and a Rising Prostate-specific Antigen. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046916</a>	Studientyp
437	NCT01084655	Millennium Pharmaceuticals I. 2016 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Study of TAK-700 in Combination With Docetaxel and Prednisone in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01084655</a>	Population
438	NCT03565835	Montefiore Medical Center. 2018 Nov 5. ClinicalTrials.gov: Abiraterone With Discontinuation of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565835">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565835</a>	Population
439	NCT03085095	Myovant SG. 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085095">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03085095</a>	Endpunkte
440	NCT02805894	Nanobiotix. 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: NBTXR3 Nanoparticles and EBRT or EBRT With Brachytherapy in the Treatment of Prostate Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02805894</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
441	NCT01576172	National Cancer Institute (. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate and Prednisone With or Without Veliparib in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576172</a>	Population
442	NCT02893917	National Cancer Institute (. 2018 Nov 8. ClinicalTrials.gov: Olaparib With or Without Cediranib in Treating Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02893917</a>	Population
443	NCT01251861	National Cancer Institute (. 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide With or Without Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Previously Treated Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251861">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251861</a>	Endpunkte
444	NCT01260688	National Cancer Institute (. 2018 Aug 8. ClinicalTrials.gov: Cediranib Maleate With or Without Dasatinib in Patients With HRPC-Resistant to Treatment With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260688">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260688</a>	Endpunkte
445	NCT03517969	National Cancer Institute (. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: ATR Kinase Inhibitor VX-970 and Carboplatin With or Without Docetaxel in Treating Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517969</a>	Population
446	NCT03317392	National Cancer Institute (. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Olaparib and Radium Ra 223 Dichloride in Treating Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Spread to the Bone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317392</a>	Population
447	NCT01163084	National Cancer Institute (. 2018 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Leuprolide Acetate or Goserelin Acetate With or Without Vismodegib Followed by Surgery in Treating Patients With Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163084">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163084</a>	Endpunkte
448	NCT01120236	National Cancer Institute (. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide and Goserelin or Leuprolide Acetate With or Without Cixutumumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120236">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120236</a>	Population
449	NCT01200810	National Cancer Institute (. 2017 Dez 2. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide and RO4929097 in Treating Patients With Previously Treated Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200810</a>	Endpunkte
450	NCT00589472	National Cancer Institute (. 2017 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Androgen Deprivation Therapy and Vorinostat Followed by Radical Prostatectomy in Treating Patients With Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589472</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
451	NCT00486642	National Cancer Institute (. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Pazopanib Hydrochloride With or Without Bicalutamide in Treating Patients With Prostate Cancer That Did Not Respond to Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486642</a>	Endpunkte
452	NCT01026623	National Cancer Institute (. 2016 Jan 22. ClinicalTrials.gov: Cixutumumab and Tamsulosin in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01026623</a>	Population
453	NCT00936975	National Cancer Institute (. 2015 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Fluorine F 18 Sodium Fluoride Positron Emission Tomography in Evaluating Response to Dasatinib in Patients With Prostate Cancer and Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936975">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936975</a>	Population
454	NCT00108732	National Cancer Institute (. 2015 Jun 30. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of PROSTVAC-V (Vaccinia)/TRICOM and PROSTVAC-F (Fowlpox)/TRICOM With GM-CSF in Patients With PSA Progression After Local Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108732</a>	Studientyp
455	NCT00020254	National Cancer Institute (. 2015 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy Plus Sargramostim and Interleukin-2 Compared With Nilutamide Alone in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020254">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020254</a>	Endpunkte
456	NCT00666666	National Cancer Institute (. 2014 Dez 18. ClinicalTrials.gov: R-(-)-Gossypol and Androgen Ablation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666666</a>	Population
457	NCT00390468	National Cancer Institute (. 2014 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Tandutinib in Treating Patients With Progressive Prostate Cancer and Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00390468</a>	Population
458	NCT00060437	National Cancer Institute (. 2013 Jun 19. ClinicalTrials.gov: Perifosine in Treating Patients With Metastatic, Androgen-Independent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060437</a>	Population
459	NCT03531827	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Combining CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin, With Enzalutamide in People With Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Following Prior Enzalutamide Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531827</a>	Population
460	NCT01553188	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: AMG 386 and Abiraterone for Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553188</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
461	NCT00450463	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy With PROSTVAC/TRICOM and Flutamide Versus Flutamide Alone to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450463">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450463</a>	Endpunkte
462	NCT03493945	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Immunotherapy Combination BN-Brachyury Vaccine, M7824, ALT-803 and Epcadostat (QuEST1). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493945</a>	Endpunkte
463	NCT02649855	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and PROSTVAC for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649855</a>	Population
464	NCT01875250	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875250</a>	Endpunkte
465	NCT03315871	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Combination Immunotherapy in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315871">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315871</a>	Studientyp
466	NCT01867333	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide With or Without Vaccine Therapy for Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867333</a>	Population
467	NCT02933255	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Sep 13. ClinicalTrials.gov: PROSTVAC in Combination With Nivolumab in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933255</a>	Studientyp
468	NCT02430480	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Using Multiparametric MRI to Evaluate Intraprostatic Tumor Responses and Androgen Resistance Patterns in Newly Diagnosed Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430480</a>	Studientyp
469	NCT02649439	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Prostavac in Patients With Biochemically Recurrent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02649439</a>	Endpunkte
470	NCT01867424	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2018 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: Gadoxetate Enhanced Imaging Study to Detect Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01867424</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
471	NCT00001266	National Cancer Institute (NCI) National Institutes of Health Clinical Center (CC). 2008 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: A Phase II Trial of Leuprolide + Flutamide + Suramin in Untreated Poor Prognosis Prostate Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001266</a>	Studientyp
472	NCT01398657	National Taiwan University Hospital. 2012 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Cryotherapy With or Without Short-term Adjuvant Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398657">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398657</a>	Endpunkte
473	NCT01075308	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2018 Jun 28. ClinicalTrials.gov: SB939 in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075308">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075308</a>	Population
474	NCT00651326	NCIC Clinical Trials Group Canadian Cancer Trials Group. 2012 Dez 18. ClinicalTrials.gov: Androgen Suppression Therapy and Radiation Therapy With or Without Docetaxel in Treating Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651326">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651326</a>	Endpunkte
475	NCT00499174	NCIC Clinical Trials Group National Cancer Institute (NCI) Cancer and Leukemia Group. 2015 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Observation or Radical Treatment in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499174</a>	Endpunkte
476	NCT00003653	NCIC Clinical Trials Group National Cancer Institute (NCI) Southwest Oncology Group Canadian Cancer Trials Group. 2016 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy in Treating Patients With Rising PSA Levels Following Radiation Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003653</a>	Endpunkte
477	NCT01331083	NCIC Clinical Trials Group Oncothyreon Canada Inc.Canadian Cancer Trials Group. 2015 Nov 30. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of PX-866 in Patients With Recurrent or Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331083">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331083</a>	Population
478	NCT01478308	New Mexico Cancer Care Alliance. 2013 Mrz 6. ClinicalTrials.gov: Metformin With Standard Taxotere and Prednisone in the Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478308">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478308</a>	Studientyp
479	NCT00878436	New York University School of Medicine Novartis. 2018 Feb 7. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Studies of Panobinostat and Bicalutamide in Patients With Recurrent Prostate Cancer After Castration. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00878436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00878436</a>	Endpunkte
480	NCT00148772	NorthShore University HealthSystem Research Institute Genentech INU. 2011 Jun 28. ClinicalTrials.gov: Study of Erlotinib in Patients With Non-Metastatic Prostate Cancer With a Rising Prostate Specific Antigen (PSA) on Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00148772</a>	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
481	NCT00668642	NorthShore University HealthSystem Research Institute University of Chicago Northwestern University. 2014 Feb 14. ClinicalTrials.gov: Effect of Dutasteride on Androgen-Response Gene Expression in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668642</a>	Endpunkte
482	NCT03016741	Northwestern University. 2018 Sep 24. ClinicalTrials.gov: Cognitive Effects of Androgen Receptor Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016741</a>	Studientyp
483	NCT03012321	Northwestern University AstraZeneca National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Abiraterone/Prednisone, Olaparib, or Abiraterone/Prednisone + Olaparib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012321</a>	Population
484	NCT00058188	Northwestern University Novartis. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Zoledronate for the Prevention of Bone Loss in Men w/ Prostate CA on Long-Term Androgen Deprivation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058188</a>	Studientyp
485	NCT00452556	Nova Scotia Cancer Centre. 2014 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: The ELDORADO (Eligard $\rightarrow$ , Docetaxel and Radiotherapy) Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452556</a>	Endpunkte
486	NCT00391950	Novartis. 2009 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Maintaining Bone Strength in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391950</a>	Endpunkte
487	NCT01646684	Novartis PN. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Pasireotide LAR in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646684">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01646684</a>	Studientyp
488	NCT03365791	Novartis PN. 2018 Jul 3. ClinicalTrials.gov: PDR001 Plus LAG525 for Patients With Advanced Solid and Hematologic Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365791">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03365791</a>	Studientyp
489	NCT00063609	Novartis PN. 2017 Sep 13. ClinicalTrials.gov: The Effect of Zoledronic Acid on Bone Loss in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063609</a>	Endpunkte
490	NCT00237146	Novartis PN. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Zoledronic Acid on Quality of Life and Skeletal-related Events as Adjuvant Treatment in Patients With Hormone-naïve Prostate Cancer and Bone Metastasis Who Have Undergone Orchiectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237146</a>	Population
491	NCT00171639	Novartis PN. 2017 Feb 23. ClinicalTrials.gov: The Use of Zoledronic Acid in Men on Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer With Preexisting Osteoporosis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00171639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00171639</a>	Studientyp



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
492	NCT00242567	Novartis PN. 2014 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Study of Zoledronic Acid for Patients With Hormone-sensitive Bone Metastases From Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242567</a>	Population
493	NCT00035997	Novartis PN. 2009 Nov 23. ClinicalTrials.gov: Open-label Trial on the Effect of I.V. Zoledronic Acid 4 mg on Bone Density in Hormone Sensitive Prostate Cancer Patients With Bone Metastasis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00035997</a>	Population
494	NCT01709734	Novus Therapeutics I. 2018 Aug 3. ClinicalTrials.gov: A 2 Part, Phase 2 Trial of Galeterone in the Treatment of Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709734</a>	Studientyp
495	NCT03274687	NRG Oncology National Cancer Institute (. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Hypofractionated Radiation Therapy or Conventional Radiation Therapy After Surgery in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274687">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274687</a>	Endpunkte
496	NCT00957606	Odense University Hospital Zealand University Hospital. 2011 Apr 13. ClinicalTrials.gov: Osteoporosis Among Men Treated With Androgen Deprivation for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957606</a>	Studientyp
497	NCT03654638	Ohio State University Comprehensive Cancer Center National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Soy Bread Diet in Improving Immune Function in Participants With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654638</a>	Endpunkte
498	NCT02522715	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide and Cabazitaxel in Treating Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02522715</a>	Population
499	NCT02312557	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (. 2018 Jul 20. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312557</a>	Population
500	NCT01498978	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (. 2018 Mai 18. ClinicalTrials.gov: Ipilimumab in Combination With Androgen Suppression Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498978">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498978</a>	Population
501	NCT00482274	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (. 2017 Apr 28. ClinicalTrials.gov: Docetaxel in Treating Patients With Relapsed Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482274</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
502	NCT00244920	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (. 2012 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy With or Without Squalamine Lactate in Treating Patients Who Are Undergoing a Radical Prostatectomy for Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244920</a>	Endpunkte
503	NCT01253642	OHSU Knight Cancer Institute National Cancer Institute (NCI) The Wayne. 2017 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Phenelzine Sulfate and Docetaxel in Treating Patients With Prostate Cancer With Progressive Disease After First-Line Therapy With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253642</a>	Studientyp
504	NCT00919035	Oncology Specialists SCW. 2014 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Single Agent Temsirolimus (Torisel™) in Chemotherapy-naïve Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919035">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919035</a>	Studientyp
505	NCT03643107	Oncology Venture Smerud Medical Research International AS. 2018 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Irofulven in AR-targeted and Docetaxel-Pretreated mCRPC Patients With Drug Response Predictor (DRP™). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03643107</a>	Population
506	NCT00439751	Ontario Clinical Oncology Group (. 2016 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Immediate Versus Deferred Androgen Deprivation Therapy, Goserelin for Recurrent Prostate Cancer After Radical Radiotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439751</a>	Endpunkte
507	NCT03436485	Orion Corporation. 2018 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of ODM-208 in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03436485</a>	Population
508	NCT02344017	Orion Corporation. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Safety and Pharmacokinetics of ODM-204 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344017">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02344017</a>	Population
509	NCT02065323	Oscar Goodman JCCoN. 2015 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Study of Dovitinib With Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Patients With Metastatic Prostate Cancer Receiving Primary ADT. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065323</a>	Population
510	NCT00658229	Oslo University Hospital Ullevaal University Hospital Norwegian School of Sport Sciences University of Alberta PEUoONFfHaRTRNMoH. 2012 Okt 15. ClinicalTrials.gov: The Physical Exercise and Prostate Cancer Study. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00658229</a>	Endpunkte
511	NCT01230905	Ottawa Heart Institute Research Corporation. 2017 Apr 24. ClinicalTrials.gov: Study to Monitor the Effects of Androgen Suppression Treatment on the Heart. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230905">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230905</a>	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
512	NCT02721433	Ottawa Hospital Research Institute. 2018 Jul 10. ClinicalTrials.gov: 4-weekly Versus 12-weekly Administration of Bone-targeted Agents in Patients With Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721433</a>	Population
513	NCT01545882	Ottawa Hospital Research Institute. 2013 Jul 23. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Degarelix in the Management of Non-Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545882">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01545882</a>	Studientyp
514	NCT03361969	Pantarhei Oncology BV. 2018 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Evaluation of Effects of Estetrol on Testosterone Suppression and Quality of Life in Prostate Cancer Patients Treated With an LHRH Agonist. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361969</a>	Endpunkte
515	NCT00895466	Pepscan Therapeutics TFS Trial Form Support. 2009 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety Study of the Therapeutic Vaccine PEP223 in Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895466</a>	Endpunkte
516	NCT03658447	Peter MacCallum Cancer Centre. 2018 Sep 5. ClinicalTrials.gov: PRINCE (PSMA-lutetium Radionuclide Therapy and ImmuNotherapy in Prostate CancEr). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03658447</a>	Studientyp
517	NCT00110162	Peter MacCallum Cancer Centre ANCI. 2013 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Androgen Deprivation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110162</a>	Endpunkte
518	NCT03330405	Pfizer. 2018 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Javelin Parp Medley: Avelumab Plus Talazoparib In Locally Advanced Or Metastatic Solid Tumors. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330405</a>	Studientyp
519	NCT03395197	Pfizer. 2018 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Talazoparib + Enzalutamide vs. Enzalutamide Monotherapy in mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03395197</a>	Population
520	NCT00676650	Pfizer. 2013 Mrz 8. ClinicalTrials.gov: Sunitinib Plus Prednisone In Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure Of Docetaxel Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676650">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00676650</a>	Population
521	NCT00974311	Pfizer Astellas Pharma Inc. 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974311</a>	Endpunkte
522	NCT01995513	Pfizer Astellas Pharma Inc. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Safety Study of Continued Enzalutamide Treatment In Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995513</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
523	NCT02384382	Pfizer Astellas Pharma Inc. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) Bone Imaging Study in Patients Receiving Enzalutamide for Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02384382</a>	Studientyp
524	NCT01664923	Pfizer Astellas Pharma Inc. 2018 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Versus Bicalutamide in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01664923</a>	Endpunkte
525	NCT01212991	Pfizer Astellas Pharma Inc. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naive Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01212991</a>	Population
526	NCT01091103	Pfizer Astellas Pharma Inc. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Determine Effect of Enzalutamide (MDV3100) on the Androgen Signaling Pathway in Correlation With the Anti-tumor Effects of Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091103">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01091103</a>	Population
527	NCT03148795	Pfizer Medivation I. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: A Study of Talazoparib in Men With DNA Repair Defects and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03148795</a>	Population
528	NCT02606123	Pharmaceuticals ESSA. 2018 Mrz 1. ClinicalTrials.gov: Safety and Anti-Tumor Study of Oral EPI-506 for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02606123</a>	Population
529	NCT02749825	Pharmatech Manyak M. 2016 Apr 25. ClinicalTrials.gov: Comparison of Trelstar Versus Lupron or Zoladex in Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749825</a>	Endpunkte
530	NCT03409458	Phosplatin Therapeutics Pfizer EMD Serono. 2018 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Dose Escalation and Confirmation Study of PT-112 in Advanced Solid Tumors in Combination With Avelumab. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03409458</a>	Studientyp
531	NCT01499043	Plexxikon. 2015 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Pilot Study of PLX3397 in Patients With Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499043</a>	Studientyp
532	NCT00100243	PRAECIS Pharmaceuticals Inc.. 2006 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Study of Abarelix in Androgen-Independent Prostate Cancer Progressing After Agonist Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100243</a>	Studientyp
533	NCT01695044	Progenics Pharmaceuticals I. 2017 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
534	NCT02020135	Progenics Pharmaceuticals I. 2017 Mrz 24. ClinicalTrials.gov: An Open-label Extension Study of PSMA ADC 2301 in mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020135</a>	Population
535	NCT02685267	Prostate Cancer Clinical Trials Consortium University of Chicago Astellas Pharma Inc. 2018 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685267</a>	Endpunkte
536	NCT01492972	Proton Collaborative Group. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Hypo-fractionated Radiation Therapy With or Without Androgen Suppression for Intermediate Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492972</a>	Endpunkte
537	NCT01230866	Proton Collaborative Group. 2018 Jan 18. ClinicalTrials.gov: Study of Hypo-fractionated Proton Radiation for Low Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230866</a>	Endpunkte
538	NCT01603420	Proton Collaborative Group. 2016 Mrz 14. ClinicalTrials.gov: External Beam Radiation With or Without Chemotherapy to Treat High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603420</a>	Endpunkte
539	NCT02040610	Provision Center for Proton Therapy Center for Biomedical Research L. 2017 Feb 27. ClinicalTrials.gov: Hypofractionated Image Guided Proton Therapy for Low and Intermediate Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040610</a>	Studientyp
540	NCT02349347	Queen Mary University of London. 2015 Jan 28. ClinicalTrials.gov: A Study Evaluating Intravenous Melphalan With Autologous Whole Blood Stem Cell Transplantation Over Three Cycles in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349347">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349347</a>	Studientyp
541	NCT02676986	Queen Mary University of London Astellas Pharma Inc. 2017 Aug 30. ClinicalTrials.gov: Short-term Preoperative Treatment With Enzalutamide, Alone or in Combination With Exemestane in Primary Breast Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676986</a>	Population
542	NCT00928174	Queen's Medical Centre National Institutes of Health (NIH). 2015 Nov 11. ClinicalTrials.gov: Measurement of Anti-Androgen Response Using Fluorine-18 Fluorocholine PET/CT in Androgen-Insensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928174</a>	Studientyp
543	NCT02475057	Rabin Medical Center. 2017 Jul 18. ClinicalTrials.gov: Endothelial Function in Prostate Cancer Patients on Degarelix vs. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonists. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475057</a>	Endpunkte
544	NCT02692976	Radboud University. 2018 Dez 12. ClinicalTrials.gov: Natural Dendritic Cells for Immunotherapy of Chemo-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692976</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
545	NCT01546987	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy, Radiation Therapy, and Steroid 17alpha-monooxygenase TAK-700 in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01546987">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01546987</a>	Endpunkte
546	NCT00528866	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (. 2018 Jun 14. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy, Androgen Suppression, and Docetaxel in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer Who Have Undergone Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528866">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528866</a>	Studientyp
547	NCT00288080	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (. 2018 Jun 8. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy and Radiation Therapy or Hormone Therapy and Radiation Therapy Followed by Docetaxel and Prednisone in Treating Patients With Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288080</a>	Endpunkte
548	NCT00033631	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (. 2018 Apr 23. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00033631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00033631</a>	Intervention
549	NCT00331773	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (. 2018 Apr 12. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy in Treating Patients With Stage II Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331773</a>	Intervention
550	NCT00936390	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With or Without Androgen-Deprivation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936390</a>	Endpunkte
551	NCT00005044	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (. 2017 Okt 31. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005044</a>	Endpunkte
552	NCT00567580	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Cancer and Leukemia Group. 2017 Dez 26. ClinicalTrials.gov: Prostate Radiation Therapy or Short-Term Androgen Deprivation Therapy and Pelvic Lymph Node Radiation Therapy With or Without Prostate Radiation Therapy in Treating Patients With a Rising Prostate Specific Antigen (PSA) After Surgery for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567580</a>	Endpunkte
553	NCT00030654	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Eastern Cooperative Oncology Group Cancer and Leukemia Group. 2017 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Plus Chemotherapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030654</a>	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
554	NCT00023829	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI) NCIC Clinical Trials Group. 2013 Nov 13. ClinicalTrials.gov: Adjuvant Radiation Therapy Plus Hormone Therapy Compared With Radiation Therapy Alone in Treating Patients With Stage II or Stage III Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023829</a>	Endpunkte
555	NCT00002874	Radiation Therapy Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Southwest Oncology Group. 2017 Aug 18. ClinicalTrials.gov: Radiation Therapy With or Without Bicalutamide for Recurrent pT3N0 Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002874">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002874</a>	Endpunkte
556	NCT02494921	Rahul Aggarwal University of California SF. 2018 Apr 10. ClinicalTrials.gov: LEE011 (Ribociclib) in Combination With Docetaxel Plus Prednisone in mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494921</a>	Population
557	NCT01978873	-rebro University S. 2016 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Efficacy Study Evaluating Chemotherapy in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978873">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978873</a>	Endpunkte
558	NCT01148069	Rennes University Hospital Center Eugene Marquis. 2018 Aug 29. ClinicalTrials.gov: Surgery Combined With Intensity Modulated Radiation Therapy - Image-Guided Radiation Therapy (IMRT-IGRT) in Locally-advanced Prostate Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01148069">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01148069</a>	Studientyp
559	NCT02964988	Rigshospitalet D. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: uPAR PET/CT in Radium-223-dichloride Treatment of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964988</a>	Population
560	NCT02811809	Robert JAJS. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: Apalutamide Plus Intermittent Hormone Therapy Versus Intermittent Hormone Therapy Alone in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02811809</a>	Endpunkte
561	NCT00403000	Roswell Park Cancer Institute. 2013 Mai 1. ClinicalTrials.gov: Dutasteride in Treating Patients With Recurrent Prostate Cancer That Did Not Respond to Androgen-Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403000</a>	Studientyp
562	NCT03709550	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide and Decitabine in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709550</a>	Studientyp
563	NCT03751436	Roswell Park Cancer Institute National Cancer Institute (. 2018 Dez 14. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide With Venetoclax in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751436</a>	Studientyp
564	NCT00970203	Roswell Park Cancer Institute University of Pittsburgh. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Dendritic Cell (DC)-Based Vaccines Loaded With Allogeneic Prostate Cell Lines in Combination With Androgen Ablation in Patients With	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00970203</a>	
565	NCT01584258	Royal Marsden NHS Foundation Trust The Institute of Cancer Research SSU. 2015 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Prostate Advances in Comparative Evidence. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584258</a>	Endpunkte
566	NCT02949284	Rutgers TSUoNJNCIN. 2018 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Androgen Receptor Antagonist ARN-509 With or Without Abiraterone Acetate, Gonadotropin-Releasing Hormone Analog, and Prednisone in Treating Patients With High-Risk Prostate Cancer Undergoing Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02949284</a>	Endpunkte
567	NCT03456843	Rutgers TSUoNJNCIN. 2018 Jun 18. ClinicalTrials.gov: Therapeutic Effect of Cytoreductive Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456843</a>	Population
568	NCT01828476	Rutgers TSUoNJRCIoNJNCINA. 2017 Mai 4. ClinicalTrials.gov: Navitoclax and Abiraterone Acetate With or Without Hydroxychloroquine in Treating Patients With Progressive Metastatic Castrate Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01828476</a>	Population
569	NCT01941550	RWTH Aachen University. 2016 Sep 13. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Chemotherapy With Cabazitaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941550</a>	Studientyp
570	NCT02077634	Saarland University. 2018 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Trial of Abiraterone Acetate Plus LHRH-therapy Versus Abiraterone Acetate Sparing LHRH-therapy in Patients With Progressive Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer (SPARE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077634</a>	Endpunkte
571	NCT03061643	Samsung Medical Center. 2017 Apr 27. ClinicalTrials.gov: An Open Label Phase II Study of Biweekly Docetaxel Plus Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Previously-Untreated, Metastatic, Prostatic Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061643</a>	Population
572	NCT01020305	Sandy Srinivas Wyeth is now. 2014 Okt 13. ClinicalTrials.gov: Temsirolimus to Reverse Androgen Insensitivity for Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01020305</a>	Studientyp
573	NCT02485691	Sanofi. 2018 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel Versus the Switch to Alternative AR-targeted Agent (Enzalutamide or Abiraterone) in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Previously Treated With Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02485691</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
574	NCT03367819	Sanofi. 2018 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Isatuximab in Combination With REGN2810 (Cemiplimab) in Patients With Advanced Malignancies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367819</a>	Population
575	NCT01308567	Sanofi. 2018 Okt 23. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel Versus Docetaxel Both With Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308567</a>	Population
576	NCT02379390	Sanofi. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel Versus the Switch to Alternative AR Targeted Therapy Enzalutamide or Abiraterone in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Primary Resistant Patients to Abiraterone or Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379390</a>	Population
577	NCT01718353	Sanofi. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Early Switch From First-Line Docetaxel/Prednisone to Cabazitaxel/Prednisone and the Opposite Sequence, Exploring Molecular Markers in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718353">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01718353</a>	Population
578	NCT01308580	Sanofi. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel at 20 mg/m <sup>2</sup> Compared to 25 mg/m <sup>2</sup> With Prednisone for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308580</a>	Population
579	NCT02441894	Sanofi. 2017 Jan 24. ClinicalTrials.gov: Combination of Cabazitaxel With Prednisolone With Primary Prophylaxis With PEG-G-CSF in Treatment of Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441894</a>	Studientyp
580	NCT01649635	Sanofi. 2016 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Study of Cabazitaxel Combined With Prednisone and Prophylaxis of Neutropenia Complications in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649635</a>	Population
581	NCT01576029	Sanofi. 2013 Dez 24. ClinicalTrials.gov: Continued Treatment With Docetaxel Versus Switch to Cabazitaxel After Minor Prostate Specific Antigen Response to Docetaxel in Patients With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576029</a>	Population
582	NCT00514917	Sanofi. 2013 Nov 4. ClinicalTrials.gov: A Study of Androgen Deprivation With Leuprolide, +/- Docetaxel for Clinically Asymptomatic Prostate Cancer Participants With a Rising Prostate Specific Antigen (PSA). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514917</a>	Endpunkte
583	NCT00174863	Sanofi. 2008 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Evaluation of SR 31747A Versus Placebo in Androgen-Independent Non Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174863">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00174863</a>	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
584	NCT00686036	Sanofi Company Sanofi. 2016 Dez 21. ClinicalTrials.gov: Trial Assessing Zactima Against Placebo in Prostate Cancer Subjects Undergoing Intermittent Androgen Deprivation Hormonal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686036</a>	Endpunkte
585	NCT00659438	Sanofi Company Sanofi. 2016 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Efficacy and Safety of Zactima in Patients With Castration-refractory Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659438</a>	Population
586	NCT02453009	Santa CH. 2015 Mai 25. ClinicalTrials.gov: Addition of Enzalutamide to First Line Docetaxel for Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453009</a>	Population
587	NCT00247312	Schiffler Cancer Center. 2015 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Pd-103 Dose De-Escalation for Early Stage Prostate Cancer: A Prospective Randomized Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00247312</a>	Intervention
588	NCT00243646	Schiffler Cancer Center Kent E.Wallner. 2016 Apr 14. ClinicalTrials.gov: Implant and External Radiation for Prostate Cancer With or Without Hormonal Therapy: A Prospective Randomized Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243646</a>	Endpunkte
589	NCT03761225	Science AB. 2018 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Masitinib Plus Docetaxel in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761225">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761225</a>	Population
590	NCT02985021	Seattle Institute for Biomedical and Clinical Research Prostate Cancer Foundation VA Puget Sound Health Care System. 2018 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Docetaxel and Carboplatin for Patients With mCRPC and DNA-Repair Deficiencies. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02985021</a>	Population
591	NCT01360840	Serono EMD. 2015 Dez 14. ClinicalTrials.gov: EMD 525797 in Subjects With Asymptomatic or Mildly Symptomatic Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360840</a>	Population
592	NCT02935023	Shanghai Proton and Heavy Ion Center. 2016 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Carbon Ion Radiotherapy in Treating Patients Undergoing Systemic Therapy for Oligo-metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935023</a>	Population
593	NCT00411853	Sheba Medical Center. 2009 Jul 31. ClinicalTrials.gov: Efficacy of FWGE in Combination With Hormone Therapy for the Treatment of Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411853</a>	Studientyp
594	NCT01848067	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University Millennium: The Takeda Oncology Company Thomas Jefferson University. 2017 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Alisertib, Abiraterone Acetate and Prednisone in Treating Patients With Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01848067</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
595	NCT03580499	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: Vitamin B6 in Reducing Hot Flashes in Participants With Prostate Cancer Undergoing Antiandrogen Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580499</a>	Studientyp
596	NCT03554317	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: COMBination of Bipolar Androgen Therapy and Nivolumab. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554317</a>	Studientyp
597	NCT01517451	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Radiation and Androgen Ablation for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517451</a>	Studientyp
598	NCT01696877	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Nov 1. ClinicalTrials.gov: A Neoadjuvant Study of Androgen Ablation Combined With Cyclophosphamide and GVAX Vaccine for Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696877">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696877</a>	Endpunkte
599	NCT03413995	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Okt 2. ClinicalTrials.gov: Trial of Rucaparib in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Harboring Germline DNA Repair Gene Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03413995">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03413995</a>	Population
600	NCT02601014	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Sep 14. ClinicalTrials.gov: Biomarker-Driven Therapy With Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Expressing AR-V7. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601014</a>	Population
601	NCT02716974	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Sep 10. ClinicalTrials.gov: A Study of Definitive Therapy to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716974</a>	Studientyp
602	NCT01815515	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Aug 20. ClinicalTrials.gov: Evaluation of 18F-DCFBC PSMA-based PET Imaging for Detection of Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815515</a>	Population
603	NCT02452008	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Study of TGF- $\beta$ Receptor Inhibitor Galunisertib (LY2157299) and Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452008">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452008</a>	Population
604	NCT03047135	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Olaparib in Men With High-Risk Biochemically-Recurrent Prostate Cancer Following Radical Prostatectomy, With Integrated Biomarker Analysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047135</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
605	NCT02463799	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Study of Sipuleucel-T W/ or W/O Radium-223 in Men With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Bone-MCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463799</a>	Population
606	NCT03043807	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Apr 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Definitive Therapy to Treat Prostate Cancer After Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043807</a>	Studientyp
607	NCT02146937	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2017 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study of Bicalutamide Plus Finasteride in Men With MRI Detectable Prostate Nodules Undergoing Active Surveillance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02146937</a>	Studientyp
608	NCT01750398	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2016 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Bipolar Androgen-based Therapy for Prostate Cancer (BAT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750398</a>	Studientyp
609	NCT02203695	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins Astellas Pharma Inc Medivation I. 2018 Okt 12. ClinicalTrials.gov: Randomized Salvage Radiation Therapy Plus Enzalutamide Post Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203695</a>	Endpunkte
610	NCT02680587	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Stereotactic Body Radiation for Prostate Oligometastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02680587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02680587</a>	Population
611	NCT02090114	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins National Cancer Institute (. 2018 Jul 24. ClinicalTrials.gov: RE-sensitizing With Supraphysiologic Testosterone to Overcome RESistance (The RESTORE Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02090114</a>	Studientyp
612	NCT02286921	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins United States Department of Defense. 2018 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Testosterone Revival Abolishes Negative Symptoms, Fosters Objective Response and Modulates Enzalutamide Resistance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286921</a>	Population
613	NCT02797964	Sierra Oncology I. 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: A Phase 1/2 Trial of SRA737 in Subjects With Advanced Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797964">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02797964</a>	Studientyp
614	NCT03124433	Singapore General Hospital. 2017 Aug 15. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Apalutamide (ARN509) and Radical Prostatectomy in Treatment of Intermediate to High Risk Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03124433</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
615	NCT02303327	Sir Mortimer BD. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Comparative Study of Radiotherapy Treatments to Treat High Risk Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303327">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303327</a>	Endpunkte
616	NCT01444820	Sir Mortimer BD. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Hypofractionated, Dose Escalation Radiotherapy for High Risk Adenocarcinoma of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01444820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01444820</a>	Endpunkte
617	NCT02685397	Sir Mortimer BD. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Management of Castration-Resistant Prostate Cancer With Oligometastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685397</a>	Population
618	NCT02111577	Sotio a.s.. 2018 Nov 7. ClinicalTrials.gov: Phase III Study of DCVAC Added to Standard Chemotherapy for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111577">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02111577</a>	Population
619	NCT03514836	Sotio a.s.. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: A Phase I/II, Safety Clinical Trial of DCVAC/PCa and ONCOS-102 in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514836</a>	Population
620	NCT02107391	Sotio a.s.. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of DCVAC/PCa Added to Hormone Therapy for Men With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107391</a>	Population
621	NCT02105675	Sotio a.s.. 2017 Mai 24. ClinicalTrials.gov: Phase II Study of DCVAC/PCa Added to Standard Chemotherapy for Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02105675</a>	Population
622	NCT01809691	Southwest Oncology Group Millennium Pharmaceuticals INCI. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: S1216, Phase III ADT+TAK-700 vs. ADT+Bicalutamide for Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01809691</a>	Population
623	NCT03678025	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: Standard Systemic Therapy With or Without Definitive Treatment in Treating Participants With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03678025</a>	Population
624	NCT01309672	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (. 2018 Jun 28. ClinicalTrials.gov: S1014 Abiraterone Acetate in Treating Patients With Prostate Cancer Who Have Undergone Initial Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01309672</a>	Studientyp
625	NCT00028769	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (. 2013 Jul 16. ClinicalTrials.gov: S0032, Combination Chemotherapy Plus Hormone Therapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028769</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
626	NCT00004124	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI) Cancer and Leukemia Group. 2018 Sep 3. ClinicalTrials.gov: S9921, Hormone Therapy With or Without Mitoxantrone and Prednisone in Patients Who Have Undergone Radical Prostatectomy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004124">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004124</a>	Endpunkte
627	NCT00002651	Southwest Oncology Group National Cancer Institute (NCI) NCIC Clinical Trials Group Cancer and Leukemia Group. 2017 Apr 17. ClinicalTrials.gov: SWOG-9346, Hormone Therapy in Treating Men With Stage IV Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002651</a>	Endpunkte
628	NCT02036060	Spanish Oncology Genito-Urinary Group. 2018 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate in Combination With Docetaxel After Disease Progression to Abiraterone Acetate in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036060</a>	Population
629	NCT03434158	Spanish Oncology Genito-Urinary Group. 2018 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Olaparib Maintenance in Patients With MCRPC After Docetaxel Treatment Reaching Partial or Stable Response (IMANOL). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434158">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434158</a>	Population
630	NCT02288936	Spanish Oncology Genito-Urinary Group Astellas Pharma Inc. 2018 Okt 10. ClinicalTrials.gov: Analyze the Predictive Value of Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02288936</a>	Studientyp
631	NCT00841113	Speciality European Pharma Limited. 2009 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Abarelix Versus Goserelin Plus Bicalutamide in Patients With Advanced or Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841113">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841113</a>	Endpunkte
632	NCT03513211	St Vincent's Hospital S. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Phase I/II Study of Hydroxychloroquine With Itraconazole With Biochemically Recurrent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03513211</a>	Studientyp
633	NCT03522064	St Vincent's Hospital S. 2018 Aug 6. ClinicalTrials.gov: Bipolar Androgen Therapy in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer With Homologous Recombination Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03522064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03522064</a>	Population
634	NCT00363285	St.Bartholomew's Hospital National Cancer Institute (. 2013 Aug 26. ClinicalTrials.gov: Cyproterone Acetate in Treating Patients With Newly Diagnosed Stage III or Stage IV Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363285</a>	Endpunkte
635	NCT00003734	St.Luke's Hospital INCI. 2016 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Combination Hormone Therapy Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003734</a>	Endpunkte
636	NCT01450683	Stanford University. 2017 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Study of Itraconazole in Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC)	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Post-chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01450683">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01450683</a>	
637	NCT02346253	Stanford University National Cancer Institute (NCI). 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: High-Dose Brachytherapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346253</a>	Studientyp
638	NCT01505075	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2018 Jul 6. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy Study of Hypofractionated Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505075</a>	Studientyp
639	NCT01953055	Sunnybrook Health Sciences Centre. 2018 Jul 3. ClinicalTrials.gov: SABR Including Regional Lymph Node Irradiation for Patients With High Risk Prostate Cancer (SATURN). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953055</a>	Studientyp
640	NCT02826772	Suzhou Kintor Pharmaceutical Inc. 2017 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Safety, Tolerability, and PK of GT0918 (Proxalutamide) in Subjects With Metastatic Castrate Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02826772</a>	Population
641	NCT02640534	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2018 Nov 30. ClinicalTrials.gov: Investigation of Metformin in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer in Combination With Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640534">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640534</a>	Endpunkte
642	NCT02051218	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2018 Nov 20. ClinicalTrials.gov: Prevention of Symptomatic Skeletal Events With Denosumab Administered Every 4 Weeks Versus Every 12 Weeks. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051218</a>	Endpunkte
643	NCT00976755	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Everolimus as First-Line Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00976755</a>	Studientyp
644	NCT01243385	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2018 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Metformin Hydrochloride as First-Line Therapy in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01243385</a>	Studientyp
645	NCT02933801	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: ODM-201 Maintenance Therapy in Patients With mCRPC Previously Treated With Novel Hormonal Agents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933801</a>	Population
646	NCT02053311	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2018 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Orteronel Maintenance Therapy in Patients With mCRPC Previously Treated With Novel Hormonal Agents. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053311</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
647	NCT01707966	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2016 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Orteronel Maintenance Therapy in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer and Non-progressive Disease After First-line Docetaxel Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707966">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707966</a>	Population
648	NCT00031889	Swiss Group for Clinical Cancer Research. 2012 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Exemestane With or Without Bicalutamide in Treating Patients With Stage IV Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031889</a>	Endpunkte
649	NCT02085252	Takeda. 2017 Feb 3. ClinicalTrials.gov: A Study of the Effect of Enantone LP 11.25 mg (Leuprorelin) on the Histological Progression of Indolent Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085252">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085252</a>	Endpunkte
650	NCT01011751	Takeda. 2015 Jul 30. ClinicalTrials.gov: Treatment of Hot Flushes Caused by Leuprorelin 11.25 mg in Prostate Adenocarcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01011751</a>	Endpunkte
651	NCT00817739	Takeda. 2015 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Intermittent Hormonal Therapy With Leuprorelin and Flutamide in the Treatment of Stage D2 or TxNxM1b,c. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00817739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00817739</a>	Population
652	NCT01122121	Takeda. 2015 Jul 29. ClinicalTrials.gov: Leuprorelin Associated With Radiotherapy Versus Leuprorelin Alone in T3 - T4 or pT3 (on Biopsy) N0, M0 Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122121">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01122121</a>	Endpunkte
653	NCT01546623	Takeda. 2015 Jul 21. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Comparative Study of TAP-144-SR(6M) in Prostate Cancer Patients Previously Treated With Hormonal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01546623">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01546623</a>	Endpunkte
654	NCT01558219	Tampere University Hospital Helsinki University Central Hospital Turku University Hospital Kuopio University Hospital Seinajoki Central Hospital. 2016 Okt 21. ClinicalTrials.gov: Second-line Chemotherapy in Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558219</a>	Studientyp
655	NCT02346578	Taro Iguchi MPAPIOCU. 2018 Mrz 26. ClinicalTrials.gov: Comparative Study of Alternative Antiandrogen (AA) Therapy and Early Initiating of Enzalutamide for Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) After Combined Androgen Blockade (CAB) Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346578</a>	Endpunkte
656	NCT03305224	Taro Iguchi MPBYLOCU. 2018 Mrz 23. ClinicalTrials.gov: The Combination Therapy With Ra-223 and Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224</a>	Studientyp
657	NCT01637402	Terence Friedlander MJLUoCSF. 2017 Jun 8. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Increased-Dose Abiraterone Acetate in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01637402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01637402</a>	Studientyp



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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
658	NCT02814968	The European Uro-Oncology Group Centre for Human Drug Research N. 2018 Jul 25. ClinicalTrials.gov: 18F-FDG PET/CT and Whole Body MRI for Staging and Response Prediction in Castration-resistant Prostate Cancer Patients Receiving Enzalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814968</a>	Studientyp
659	NCT00447473	The Methodist Hospital System Bayer. 2016 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Trial of GM-CSF Given in Combination With Ketoconazole and Mitoxantrone in Patients With Progressive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00447473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00447473</a>	Studientyp
660	NCT00521781	The Methodist Hospital System Celgene Corporation. 2016 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Study of Abraxane Plus Hormonal Therapy as Initial Treatment of Unresectable or Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521781</a>	Population
661	NCT03541928	The Methodist HS. 2018 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Phase II High Risk Prostate Cancer Trial Using Gene & Androgen Deprivation Therapies, Radiotherapy, & Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541928</a>	Studientyp
662	NCT03295565	The Netherlands Cancer Institute. 2017 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk mCRPC Previously Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03295565</a>	Population
663	NCT03297385	The Netherlands Cancer Institute Astellas Pharma Inc. 2017 Sep 29. ClinicalTrials.gov: Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297385</a>	Studientyp
664	NCT01174368	The Rogosin Institute. 2018 Okt 17. ClinicalTrials.gov: Efficacy Trial of the Implantation of Mouse Renal Adenocarcinoma Macrobeads in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer Resistant to Taxanes (Docetaxel, Cabazitaxel) and Evidence of Disease Progression on Androgen-axis Inhibition and/or Immunotherapy in the Form of Sipuleucel-T. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174368</a>	Studientyp
665	NCT01620593	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. 2018 Mai 22. ClinicalTrials.gov: Castration Compared to Castration Plus Metformin as First Line Treatment for Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620593</a>	Population
666	NCT02560051	The University of Texas Health Science Center H. 2018 Nov 28. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy Plus Chemotherapy as Initial Treatment for Local Failures or Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02560051</a>	Studientyp
667	NCT02494713	The University of Texas Health Science Center H. 2018 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Hormonal Therapy and Chemotherapy Followed by Prostatectomy in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494713">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494713</a>	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
668	NCT02793765	The University of Texas Health Science Center H. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Followed by Provenge in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793765</a>	Population
669	NCT02793219	The University of Texas Health Science Center H. 2017 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Provenge Followed by Docetaxel in Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793219">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793219</a>	Studientyp
670	NCT01812746	Therapeutics BIND. 2016 Apr 15. ClinicalTrials.gov: A Phase 2 Study to Determine the Safety and Efficacy of BIND-014 (Docetaxel Nanoparticles for Injectable Suspension), Administered to Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812746</a>	Population
671	NCT03311555	Tian Zhang MDU. 2018 Jul 17. ClinicalTrials.gov: A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311555</a>	Studientyp
672	NCT03696186	Tianjin Medical University Second Hospital. 2018 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Selective Treatment According to Molecular Subtype of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696186</a>	Population
673	NCT00684970	Tiltan Pharma Ltd.. 2013 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Phase IIB Clinical Trial of Hamsa-106 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684970</a>	Population
674	NCT01368003	Toni Choueiri MDCl. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: STA-9090 in Castration-Resistant Prostate Cancer With Assessment of Androgen Receptor Pathway Signaling. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01368003</a>	Population
675	NCT02987829	Tracon Pharmaceuticals Inc.. 2018 Okt 19. ClinicalTrials.gov: Phase 1/2A Study of TRC253, an Androgen Receptor Antagonist, in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987829</a>	Population
676	NCT00685646	Translational Research Center for Medical Innovation KHJKUGSoM. 2015 Okt 16. ClinicalTrials.gov: Androgen Blockade Therapy With or Without Zoledronic Acid in Treating Patients With Prostate Cancer and Bone Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685646</a>	Population
677	NCT00664456	Translational Research Center for Medical Innovation KHJTJUSoM. 2017 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy and Iodine I 125 Implant in Treating Patients With Previously Untreated Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00664456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00664456</a>	Endpunkte

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
678	NCT00193856	Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) National Health and Medical Research Council AHMRIHRCNZNPCSoNZUoN. 2017 Okt 12. ClinicalTrials.gov: RADAR Trial - Randomised Androgen Deprivation and Radiotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193856</a>	Endpunkte
679	NCT00860652	Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) Urological Society of Australia and New Zealand (USANZ) Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. 2017 Jul 12. ClinicalTrials.gov: Radiotherapy - Adjuvant Versus Early Salvage. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860652">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00860652</a>	Endpunkte
680	NCT03414034	Trovagene I. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Onvansertib in Combination With Abiraterone and Prednisone in Adult Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414034">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414034</a>	Population
681	NCT02796898	Tyme I. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of SM88 in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796898</a>	Studientyp
682	NCT00225420	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2017 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Androgen Ablation, and External-Beam Radiation Therapy in Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225420">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225420</a>	Studientyp
683	NCT01254513	UNICANCER. 2018 Okt 1. ClinicalTrials.gov: Feasibility of a Chemotherapy With Docetaxel-Prednisone for Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer Elderly Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254513</a>	Population
684	NCT01780220	UNICANCER. 2013 Jan 30. ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Radiotherapy Combined With a 6-month LH-RH Agonist and Abiraterone Hormone Therapy Treatment in Biochemically-relapsing Prostate Cancer Following Surgery. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01780220</a>	Studientyp
685	NCT01957436	UNICANCER Janssen-Cilag Ltd.European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC Ipsen. 2018 Okt 29. ClinicalTrials.gov: A Phase III of ADT + Docetaxel +/- Local RT +/- Abiraterone Acetate in Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01957436</a>	Population
686	NCT03101046	UNICANCER National Cancer Institute. 2017 Apr 4. ClinicalTrials.gov: Treatment of Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Patients According to Circulating Tumor Cells Kinetic. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101046</a>	Population
687	NCT00104741	UNICANCER National Cancer Institute (. 2011 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Triptorelin, Flutamide, and External-Beam Radiation Therapy or External-Beam Radiation Therapy Alone in Treating Patients With Stage II or Stage III Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104741</a>	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
688	NCT00104715	UNICANCER National Cancer Institute (. 2010 Nov 9. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy and Docetaxel or Hormone Therapy Alone in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104715</a>	Population
689	NCT00055731	UNICANCER SA. 2018 Mai 17. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy With or Without Docetaxel And Estramustine in Treating Patients With Prostate Cancer That is Locally Advanced or At High Risk of Relapse. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055731</a>	Endpunkte
690	NCT00223171	Universit� de SA. 2017 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Duration of Androgen Blockade Combined With Pelvic Irradiation in Prostate Cancers. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223171">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223171</a>	Endpunkte
691	NCT03079323	Universitaire ZL. 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Trial to Investigate the Benefit of Elective Para-Aortic Radiotherapy (PART) for pN1 Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079323</a>	Studientyp
692	NCT03080116	Universitaire ZL. 2017 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Degarelix +/- Apalutamide (ARN-509) Followed by Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080116</a>	Endpunkte
693	NCT02721784	University College L. 2016 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Serial mpMRI (Multi Parametric Magnetic Resonance Imaging) Scanning in Prostate Cancer After Androgen Deprivation Therapy and RadioTherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721784</a>	Studientyp
694	NCT02022371	University College London Hospitals. 2017 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Prostate Cancer Genomic Heterogeneity. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02022371</a>	Studientyp
695	NCT03569241	University Ghent University Hospital GUG. 2018 Jul 27. ClinicalTrials.gov: PEACE V: Salvage Treatment of OligoRecurrent Nodal Prostate Cancer Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569241</a>	Population
696	NCT03160794	University Health Network T. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Prostate Cancer Subclinical Metastatic Ablative MR-guided Radiotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160794</a>	Population
697	NCT00160979	University Health Network T. 2018 Sep 25. ClinicalTrials.gov: Transrectal Tumour Oxygen - US Army. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00160979</a>	Studientyp
698	NCT02046837	University Health Network T. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: An Exercise Trial and Economic Analysis in Men With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02046837</a>	Endpunkte
699	NCT01748500	University Health Network T. 2018 Jun 12. ClinicalTrials.gov: Pantoprazole and Docetaxel for Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748500</a>	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
700	NCT02497638	University Health Network T. 2018 Feb 14. ClinicalTrials.gov: LIpitor and biGuanide to Androgen Delay Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497638">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02497638</a>	Endpunkte
701	NCT02543255	University Health Network T. 2018 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Anti-Androgens and Cabazitaxel in Defining Complete Response in Prostatectomy (ACDC Trial). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02543255</a>	Endpunkte
702	NCT02429193	University Health Network T. 2017 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Biomarkers of Androgen Response and Resistance In Evolution During a Rising PSA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429193</a>	Studientyp
703	NCT01674270	University Health Network T. 2015 Dez 22. ClinicalTrials.gov: Degarelix Neo-Adjuvant Radical Prostatectomy Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01674270</a>	Endpunkte
704	NCT03432949	University Health Network TB. 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Radium-223 Combined With Dexamethasone as First-line Therapy in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949</a>	Population
705	NCT00188708	University Health Network TCCTGPMHC. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: Effect of Casodex on Tumour Hypoxia - Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00188708</a>	Studientyp
706	NCT00242138	University Health Network TPMHC. 2016 Feb 9. ClinicalTrials.gov: Erectile Dysfunction/Prostate/RT/Androgen. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242138">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242138</a>	Studientyp
707	NCT02834416	University Health Network TBCCSRHCSRH. 2018 Sep 19. ClinicalTrials.gov: ADT Exercise Trial and Economic Analysis. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834416">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834416</a>	Endpunkte
708	NCT02913859	University Hospital. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Hormone Therapy With or Without Definitive Radiotherapy in Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913859</a>	Population
709	NCT02484339	University Hospital Freiburg. 2016 Apr 27. ClinicalTrials.gov: Treatment of Advanced Castration Resistant Prostate Carcinoma With Limited Bone Metastases ( $^{223}\text{Ra}$ -RT). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484339</a>	Population
710	NCT03655886	University Hospital G. 2018 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Cytoreductive Prostatectomy Versus Cytoreductive Prostate Irradiation as a Local Treatment Option for Metastatic Prostate Cancer: a Multicentric Feasibility Trial. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655886">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655886</a>	Population
711	NCT01558427	University Hospital G. 2016 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Non-systemic Treatment for Patients With Low-volume Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558427</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
712	NCT01981707	University Hospital G. 2016 Apr 28. ClinicalTrials.gov: F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981707">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981707</a>	Studientyp
713	NCT02745587	University Hospital G. 2016 Apr 21. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Impact of Prostate Only Versus Pelvic Radiation for N+ Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745587</a>	Endpunkte
714	NCT00622973	University Hospital Inselspital BSNSF. 2011 Okt 12. ClinicalTrials.gov: USPIO-enhanced and Diffusion-weighted MRI for the Detection of Pelvic Lymph Node Metastases. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622973">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622973</a>	Population
715	NCT02121639	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust AstraZeneca Cancer Research UK. 2018 Sep 6. ClinicalTrials.gov: Open Label Phase I/Randomised, Double Blind Phase II Study in mCRPC of AZD5363 In Combination With DP Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02121639</a>	Population
716	NCT02047253	University of Alabama at Birmingham Amgen. 2017 Okt 25. ClinicalTrials.gov: Phase 2 Trial of Carfilzomib for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Following Treatment. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047253">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02047253</a>	Population
717	NCT00086736	University of Alabama at Birmingham National Cancer Institute (NCI). 2013 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Eflornithine and Bicalutamide Compared With Eflornithine Alone, Bicalutamide Alone, and No Neoadjuvant Therapy in Treating Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Brachytherapy or Radical Prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086736">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086736</a>	Endpunkte
718	NCT03173859	University of Athens. 2017 Jun 2. ClinicalTrials.gov: Efficacy of Rotations Between Abiraterone Acetate and Apalutamide in mCRPC Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03173859</a>	Population
719	NCT00175383	University of British Columbia. 2013 Apr 11. ClinicalTrials.gov: Long Acting LHRH Versus Short Acting LHRH in the Treatment of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00175383</a>	Endpunkte
720	NCT00138918	University of British Columbia United States Department of Defense. 2017 Mrz 3. ClinicalTrials.gov: Study of OGX-011 Given Prior to Radical Prostatectomy in Patients With Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138918</a>	Studientyp
721	NCT00814788	University of California DN. 2018 Jan 10. ClinicalTrials.gov: Bicalutamide With or Without Everolimus in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814788">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00814788</a>	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
722	NCT02935205	University of California DNCIN. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide and Indomethacin in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935205</a>	Population
723	NCT02844582	University of California DS. 2018 Dez 5. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel and Prednisone in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844582</a>	Population
724	NCT01882985	University of California I. 2018 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Plus Lycopene in Castration Resistant, Chemotherapy-Naive Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01882985</a>	Studientyp
725	NCT03248570	University of California SF. 2018 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Pembrolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) With or Without DNA Damage Repair Defects. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248570</a>	Population
726	NCT01804465	University of California SF. 2017 Nov 24. ClinicalTrials.gov: A Randomized Phase 2 Trial of Combining Sipuleucel-T With Immediate vs. Delayed CTLA-4 Blockade for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804465">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804465</a>	Population
727	NCT01036594	University of California SF. 2017 Sep 18. ClinicalTrials.gov: Ketoconazole and Dexamethasone in Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01036594</a>	Studientyp
728	NCT01199146	University of California SFJ. 2018 Jan 8. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Post Ketoconazole for Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199146</a>	Studientyp
729	NCT03503344	University of California SFJP. 2018 Okt 22. ClinicalTrials.gov: Apalutamide With or Without Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503344</a>	Endpunkte
730	NCT02215161	University of California SFNCIN. 2018 Jun 26. ClinicalTrials.gov: Selinexor in Treating Patients With Abiraterone Acetate and/or Enzalutamide Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215161">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215161</a>	Population
731	NCT02168062	University of California SFNCIN. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Supportive Therapy in Androgen Deprivation Clinic in Improving Health Outcomes and Managing Side Effects in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168062">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168062</a>	Endpunkte
732	NCT00309894	University of California SFNCIN. 2012 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Ketoconazole, Hydrocortisone, and GM-CSF in Treating Patients With Progressive Prostate Cancer After Hormone Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309894</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
733	NCT03572478	University of Chicago Bristol-Myers Squibb Clovis Oncology I. 2018 Aug 16. ClinicalTrials.gov: Rucaparib and Nivolumab in Patients With Prostate or Endometrial Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03572478">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03572478</a>	Population
734	NCT02012296	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 10. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide and Mifepristone in Treating Patients With Metastatic Hormone Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012296</a>	Population
735	NCT01543776	University of Chicago National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Food Effect Study of Abiraterone Acetate for Treatment of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01543776</a>	Endpunkte
736	NCT02278185	University of Colorado D. 2018 Nov 15. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide Versus Standard Androgen Deprivation Therapy for the Treatment Hormone Sensitive Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278185</a>	Endpunkte
737	NCT01521949	University of Colorado D. 2018 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Study of Acai Juice in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Prostate Cancer Patients With Rising PSA. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01521949</a>	Studientyp
738	NCT00594620	University of Kansas Amgen University of Kansas Medical Center. 2011 Mai 11. ClinicalTrials.gov: Soy Derivatives for Control of Hot Flashes in Men on Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594620">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00594620</a>	Endpunkte
739	NCT00669162	University of Kansas Medical Center. 2017 Jan 25. ClinicalTrials.gov: Postoperative Radiation Therapy, Hormonal Therapy and Concurrent Docetaxel for High Risk Pathologic T2-T3N0 Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00669162</a>	Studientyp
740	NCT02678520	University of Kansas Medical Center. 2016 Jul 22. ClinicalTrials.gov: Clinical Trial Comparing 3-D RT vs. IMRT in Post-Prostatectomy Prostate Cancer Patients. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678520</a>	Endpunkte
741	NCT00421694	University of L'Aquila. 2007 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Positive Surgical Margins Rate and EGFR Family Members Expression in Prostate Cancer Treated With Bicalutamide. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421694</a>	Endpunkte
742	NCT00418080	University of L'Aquila. 2007 Okt 8. ClinicalTrials.gov: Survival Outcomes and Tumor Molecular Profile Following Bicalutamide Neoadjuvant Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418080</a>	Endpunkte
743	NCT03556904	University of Michigan Cancer Center. 2018 Aug 20. ClinicalTrials.gov: FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03556904</a>	Population



Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
744	NCT03300505	University of Michigan Cancer Center. 2018 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: ARRx Followed by Pembrolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03300505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03300505</a>	Population
745	NCT03570619	University of Michigan Cancer Center Memorial Sloan Kettering Cancer Center University of California SF. 2018 Okt 30. ClinicalTrials.gov: Immunotherapy in Patients With Metastatic Cancers and CDK12 Mutations. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570619</a>	Population
746	NCT02059213	University of Michigan Cancer Center University of Utah Vanderbilt-Ingram Cancer Center Johns Hopkins University Thomas Jefferson University Washington University School of Medicine Northwestern University City of Hope Comprehensive Cancer Center. 2018 Mai 23. ClinicalTrials.gov: A Phase II Study of Androgen Deprivation Therapy With or Without Palbociclib in RB-Positive Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059213</a>	Population
747	NCT00177619	University of Pittsburgh National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2014 Feb 11. ClinicalTrials.gov: Prevention of Osteoporosis in Men With Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy (POP Study). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00177619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00177619</a>	Endpunkte
748	NCT03344211	University of Southern California National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide With or Without Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211</a>	Population
749	NCT01685125	University of Southern California National Cancer Institute (NCI). 2017 Jul 7. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate and Prednisone With or Without Dasatinib in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685125">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685125</a>	Population
750	NCT01240629	University of Southern California National Cancer Institute (NCI) AEterna Zentaris. 2017 Jul 11. ClinicalTrials.gov: Doxorubicin-GnRH Agonist Conjugate AEZS-108 in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240629">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240629</a>	Population
751	NCT01866423	University of Southern California National Cancer Institute (NCI) Millennium Pharmaceuticals I. 2017 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Orteronel in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866423</a>	Population
752	NCT01469338	University of Southern California National Cancer Institute (NCI) Sanofi. 2014 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Cabazitaxel Plus Prednisone With Octreotide For Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Previously Treated With Docetaxel. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469338</a>	Studientyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
753	NCT02446405	University of Sydney Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group National Health and Medical Research Council ACTINCTG. 2018 Mai 3. ClinicalTrials.gov: Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446405</a>	Population
754	NCT00293696	University of Tampere. 2007 Mai 8. ClinicalTrials.gov: Casodex/Zoladex Biomarkers in Localised Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293696</a>	Endpunkte
755	NCT00293670	University of Tampere Finnish Prostate Cancer Group. 2006 Feb 17. ClinicalTrials.gov: FINNPROSTATE Study VII: Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293670</a>	Endpunkte
756	NCT01224405	University of Turin I. 2010 Okt 20. ClinicalTrials.gov: Prostate Cancer, Androgen Deprivation Withdrawal and Intermittent Chemotherapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224405</a>	Population
757	NCT02199197	University of Utah. 2018 Apr 9. ClinicalTrials.gov: Radium Ra 223 With Enzalutamide Compared to Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197</a>	Population
758	NCT03304418	University of Utah Bayer. 2018 Sep 20. ClinicalTrials.gov: Radium-223 and Radiotherapy in Hormone-Negative Men With Oligometastatic Prostate Cancer to Bone. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304418</a>	Population
759	NCT03649841	University of Washington. 2018 Nov 12. ClinicalTrials.gov: Effects of Antiandrogen Therapy, Abiraterone Acetate, and Prednisone With or Without Radiation on Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649841">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649841</a>	Endpunkte
760	NCT00769795	University of Washington. 2017 Mrz 29. ClinicalTrials.gov: Study of Effectiveness of IMC-A12 Antibody Combined With Hormone Therapy Prior to Surgery to Treat Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769795</a>	Studientyp
761	NCT00298155	University of Washington GlaxoSmithKline AstraZeneca. 2018 Aug 9. ClinicalTrials.gov: Maximal Suppression of the Androgen Axis in Clinically Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00298155</a>	Studientyp
762	NCT02721979	University of Washington Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2018 Mrz 2. ClinicalTrials.gov: Apalutamide in Treating Patients With Prostate Cancer Who Are in Active Surveillance. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721979">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721979</a>	Studientyp
763	NCT02849990	University of Washington Janssen Scientific Affairs LNCIN. 2018 Feb 26. ClinicalTrials.gov: A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849990</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
764	NCT03516812	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 11. ClinicalTrials.gov: Testosterone Enanthate and Olaparib in Treating Participants With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03516812</a>	Studientyp
765	NCT01503229	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 19. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Acetate in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503229">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503229</a>	Population
766	NCT03442556	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2018 Nov 14. ClinicalTrials.gov: Docetaxel, Carboplatin, and Rucaparib Camsylate in Treating Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer With Homologous Recombination DNA Repair Deficiency. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03442556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03442556</a>	Population
767	NCT02565901	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2018 Mai 30. ClinicalTrials.gov: Sirolimus, Docetaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565901</a>	Population
768	NCT02966587	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2018 Jan 17. ClinicalTrials.gov: Durvalumab in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966587</a>	Population
769	NCT01023061	University of Washington National Cancer Institute (NCI). 2017 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Abiraterone Prednisone and Hormonal Therapy Before and During Radiation Therapy in Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01023061</a>	Studientyp
770	NCT00283803	University of Washington OSI Pharmaceuticals. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Exisulind and Intermittent Androgen Suppression (ADT) in Biochemical Relapsed Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00283803</a>	Studientyp
771	NCT00167648	University of Washington Pacific Northwest SPORE (Specialized Projects in Oncology Research Excellence). 2009 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Neoadjuvant Estradiol or Androgen Deprivation in Clinically Localized Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167648</a>	Endpunkte
772	NCT01703065	University of Washington Prostate Cancer Foundation National Cancer Institute (NCI). 2018 Dez 4. ClinicalTrials.gov: Cabozantinib in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703065</a>	Studientyp
773	NCT00223665	University of Washington Sanofi. 2018 Aug 7. ClinicalTrials.gov: Effects of IAS in Men With Localized Biochemical Relapsed Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00223665</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
774	NCT01533753	University of Wisconsin M. 2014 Sep 15. ClinicalTrials.gov: Quality of Life Study Using Gabapentin Versus Venlafaxine in Treating Hot Flashes in Patients With Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533753</a>	Endpunkte
775	NCT02499835	University of Wisconsin MNCIN. 2018 Okt 11. ClinicalTrials.gov: Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Hormone-Resistant, Metastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499835">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499835</a>	Population
776	NCT03725761	University of Wisconsin MNCINII. 2018 Nov 8. ClinicalTrials.gov: IMMU-132 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Second Generation AR-Directed Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725761</a>	Studientyp
777	NCT00582556	University of Wisconsin MNP. 2014 Jun 9. ClinicalTrials.gov: Zometa on Bone Mineral Density in Prostate Cancer Patients Undergoing Androgen Ablation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00582556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00582556</a>	Endpunkte
778	NCT02265159	University of Zurich University College L. 2016 Okt 27. ClinicalTrials.gov: Intervention Trial Evaluating Focal Therapy Using High Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265159</a>	Studientyp
779	NCT00661492	US Oncology Research ImClone LLC Oregon Health and Science University. 2016 Dez 9. ClinicalTrials.gov: Mitoxantrone + Cetuximab 2nd Line Androgen Independent Prostate Cancer (AIPC). <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661492</a>	Population
780	NCT03298087	VA Office of Research and Development. 2018 Sep 11. ClinicalTrials.gov: Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03298087</a>	Population
781	NCT00132301	VA Office of Research and Development Sanofi. 2018 Jun 25. ClinicalTrials.gov: Chemotherapy After Prostatectomy (CAP) For High Risk Prostate Carcinoma. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132301</a>	Intervention
782	NCT03752099	Veru Inc.. 2018 Nov 22. ClinicalTrials.gov: To Evaluate Safety and Tolerability of VERU-111 in Men With Advanced Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752099</a>	Population
783	NCT03646162	Veru Inc.. 2018 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Study of VERU-944 to Ameliorate Hot Flashes in Men With Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646162</a>	Endpunkte
784	NCT00348998	Virginia Mason Hospital/Medical Center National Cancer Institute (. 2013 Nov 6. ClinicalTrials.gov: Bevacizumab, Hormone Therapy, and Radiation Therapy in Treating Patients With Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348998</a>	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
785	NCT03458559	VU University Medical Center. 2018 Mai 21. ClinicalTrials.gov: Rhenium-188-HEDP vs. Radium-223-chloride in Patients With Advanced Prostate Cancer Refractory to Hormonal Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458559</a>	Population
786	NCT03496805	Wake Forest University Health Sciences. 2018 Dez 3. ClinicalTrials.gov: Effects of Muscadine Grape Extract in Men With Biochemically Recurrent Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496805">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496805</a>	Endpunkte
787	NCT03545165	Weill Medical College of Cornell University. 2018 Aug 1. ClinicalTrials.gov: <sup>177</sup> Lu <sup>PSMA</sup> 617 and <sup>177</sup> Lu <sup>PSMA</sup> 617 Combination for mCRPC. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545165</a>	Population
788	NCT03356444	West CH. 2017 Nov 29. ClinicalTrials.gov: Docetaxel Versus Abiraterone as First-line Treatment in mCRPC Patients With Intraductal Carcinoma of the Prostate. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356444</a>	Population
789	NCT02757365	West CH. 2016 Mai 2. ClinicalTrials.gov: Efficiency Study of Aspirin to Prevent the Occurrence of Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02757365</a>	Endpunkte
790	NCT01077479	Western Sydney Local Health District. 2014 Mai 15. ClinicalTrials.gov: Metformin in Preventing Androgen Deprivation Therapy Induced Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077479</a>	Studientyp
791	NCT01289067	William KO. 2018 Feb 13. ClinicalTrials.gov: Utilizing A Genomic Sig for 'BRCAness' to Eval the Efficacy of Satraplatin in Men With Met. Castration Resistant Prostate Ca. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289067</a>	Studientyp
792	NCT02711956	Zenith E. 2018 Aug 28. ClinicalTrials.gov: A Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02711956</a>	Population
<b>EU Clinical Trials Register*</b>			
793	2016-003785-77	. 2017 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Microdosing as a tool to individualize docetaxel dosing: development of a limited sampling model. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003785-77">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003785-77</a>	Intervention
794	2011-005116-28	. 2012 Sep 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II trial of Cabazitaxel +/- Rhenium-188 HEDP in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who progressed on or after a docetaxel containing treatment. The ReCab trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005116-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005116-28</a>	Population
795	2006-003585-34	. 2006 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: WEEKLY DOCETAXEL COMBINED WITH DAILY ORAL LOW	Studientyp

		DOSES OF PREDNISONE AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CARCINOMA A PHASE I/II STUDY. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003585-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003585-34</a>	
796	2016-003185-26	Aarhus University Hospital. 2016 Okt 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Qualification of 82Rb PET for measurement of tumor perfusion. Uptake in primary prostate cancer vs healthy prostate. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003185-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003185-26</a>	Studententyp
797	2007-003470-26	Active Biotech Research AB. 2007 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Randomized Double Blind Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy of ABR-215050 in Asymptomatic Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. Final Protocol dated 2 <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003470-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003470-26</a>	Population
798	2017-003432-37	Advanced Accelerator Applications International SA. 2018 Feb 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of preliminary diagnostic performance of [68Ga]-NeoBOMB1 in adult patients with malignancies known to overexpress Gastrin Releasing Peptide Receptor. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003432-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003432-37</a>	Studententyp
799	2009-009194-99	Agensys Inc. 2009 Jul 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Global, Multi-center, Open-label, Phase 2 Study of AGS-1C4D4 Given in Combination With Gemcitabine in Subjects with Metastatic Pancreatic Cancer ?Estudio global, multicéntrico, abierto, de fase .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009194-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009194-99</a>	Population
800	2004-000299-15	Algeta AS. 2004 Nov 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A double-blind, dose-response, phase II, multicentre study of radium-223 (Alpharadin TM ) for the palliation of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000299-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000299-15</a>	Population
801	2005-003680-22	Algeta ASA. 2006 Feb 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A double blind, randomised, dose finding, repeat dose, phase II, multicentre study of Alpharadin TM for the treatment of patients with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003680-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003680-22</a>	Population
802	2011-002114-36	Amgen Inc. 2011 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-Label Access Protocol of Denosumab for Subjects with Advanced	Population

		Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002114-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002114-36</a>	
803	2010-021846-23	Amgen Inc. 2010 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety of Denosumab for Prolonging Bone Metastasis-Free Survival in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021846-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021846-23</a>	Studientyp
804	2008-004355-30	Amgen Inc. 2009 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of AMG 102 in Combination with Mitoxantrone and Prednisone in Subjects with Previously Treated Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004355-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004355-30</a>	Population
805	2014-003165-15	AOU di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi. 2014 Dez 2. ClinicalTrialsRegister.eu: 18F-FACBC PET/CT FOR STAGING HIGH RISK PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003165-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003165-15</a>	Studientyp
806	2013-000674-30	AOU SAN LUIGI GONZAGA - SCU ONCOLOGIA MEDICA. 2013 Jul 24. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 prosta.. <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>	Population
807	2009-015116-17	ARCO. 2009 Dez 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study with pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations of metronomic chemotherapy with oral Vinorelbine and Dexamethasone in advanced castration-resistant prostate cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015116-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015116-17</a>	Population
808	2007-004349-13	Ardana Bioscience Ltd. 2007 Nov 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II multi-centre, open-label study investigating the long-term safety and efficacy of Teverelix, long-acting formulation in patients with advanced prostate cancer. Follow on study to Study .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004349-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004349-13</a>	Studientyp
809	2007-004419-69	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2008 Apr 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact de la TEP-TDM à la Fluorométhylcholine-(18F) sur la prise en charge de la tumeur biologique occulte du cancer de la prostate. Etude multicentrique nationale de phase III. (ICHOROPRO). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004419-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004419-69</a>	Sprache

810	2007-003048-31	ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP). 2007 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude de phase II du sunitinib ( SUTENT <sup>®</sup> ) pour le traitement de patients atteints de cancer de la prostate hormono-résistant après progression sous docétaxel. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003048-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003048-31</a>	Sprache
811	2015-004036-36	Astellas Pharma Global development I. 2016 Jul 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4, Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Mirabegron in Men with Overactive Bladder (OAB) Symptoms While .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004036-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004036-36</a>	Endpunkte
812	2004-000495-14	AstraZeneca. 2005 Mrz 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, MULTICENTRE, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF ZD1839 (IRESSA?) IN COMBINATION WITH CASODEX? IN PATIENTS WITH OPERABLE PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000495-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000495-14</a>	Studientyp
813	2010-022278-15	AstraZeneca AB. 2010 Okt 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Non Randomised, Non Comparative, Multicentre Study to Assess the Efficacy And Safety of Olaparib Given Orally Twice Daily in Patients With Advanced Cancers Who Have A Confir.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022278-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022278-15</a>	Studientyp
814	2007-005999-13	AstraZeneca AB. 2008 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Randomised, Open-label, Pilot Study to Evaluate the Safety and the Effects on Bone Resorption of AZD0530 in Patients with Prostate Cancer or Breast Cancer with Metastatic Bone Disease .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005999-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005999-13</a>	Population
815	2005-003593-16	AstraZeneca AB. 2005 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised study to assess the efficacy and safety of docetaxel (Taxotere)/ prednisolone/ ZD6474 vs. docetaxel/ prednisolone/ placebo in patients with .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003593-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003593-16</a>	Population
816	2005-003442-33	AstraZeneca AB. 2005 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Randomised, Factorial, Double-blind Study to Investigate the Management of AZD2171-induced Hypertension and Efficacy of AZD2171 at Doses of 30 mg and 45 mg in Patients with Advanced Sol.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003442-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003442-33</a>	Population



817	2004-000344-24	AstraZeneca AB. 2004 Okt 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of once-daily orally administered ZD4054 15 mg and 10 mg doses in pain.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000344-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000344-24</a>	Population
818	2006-005364-65	AUO. 2007 Jun 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Intermittent Treatment with Taxotere and Prednisone in patients with asymptomatic, hormone-refractory prostate cancer: A Multicenter Phase II Trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005364-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005364-65</a>	Endpunkte
819	2007-002370-64	Austrian Prostate Study Group (. 2007 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Multi-center, randomized, double-blind phase II study of sorafenib or placebo with best supportive care after failure of docetaxol in metastatic hormone-refractory prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002370-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002370-64</a>	Population
820	2008-004236-20	AZIENDA OSPEDALIERA ARCISPEDALE S.MARIA NUOVA. 2008 Jun 24. ClinicalTrialsRegister.eu: PET-CT DIAGNOSIS OF CARCINOMA PROSTATICO WITH ALTERNATIVE TO FLUORODESOSSIGLUCOSIO Radio: 18F-COLINA. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004236-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004236-20</a>	Studientyp
821	2012-001685-15	AZIENDA OSPEDALIERA DI BOLOGNA POLICLINICO S.ORSOLA. 2012 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: ANTI-3-18F-FACBC IN COMPARISON TO 11C-CHOLINE PET/CT IN THE EVALUATION OF PATIENTS WITH SUSPECT PROSTATE CANCER RELAPSE. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001685-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001685-15</a>	Studientyp
822	2009-016686-28	AZIENDA OSPEDALIERA DI PARM. 2010 Apr 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of [18F]Fluorocholine PET/CT imaging for staging and restaging of prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016686-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016686-28</a>	Endpunkte
823	2013-002605-65	Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia Arcispedale S.Maria Nuova/IRCCS. 2013 Nov 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Radioreceptor therapy with labeled somatostatin analogues in tumors with high expression of somatostatin receptors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002605-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002605-65</a>	Studientyp
824	2010-019139-36	AZIENDA OSPEDALIERA OSPEDALE S.SALVATORE. 2010 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: RTaxot: Docetaxel-based concurrent chemo-hormono-radiation in high and very high-risk prostate cancer patients: a phase II multicenter trial.	Studientyp

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019139-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019139-36</a>	
825	2008-004628-21	<p>AZIENDA OSPEDALIERA PISA. 2008 Dez 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter phase III randomized study of 153Sm-EDTMP and Docetaxel + Prednisone versus Docetaxel + Prednisone in Taxane-naive patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer.</p> <p><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004628-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004628-21</a></p>	Population
826	2007-001318-18	<p>AZIENDA OSPEDALIERA PISA. 2006 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II STUDY OF BAY 43-9006, DOCETAXEL AND PREDNISONE IN METASTATIC PROSTATE CANCER.</p> <p><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001318-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001318-18</a></p>	Population
827	2009-011257-40	<p>AZIENDA OSPEDALIERA S.LUIGI GONZAGA. 2009 Jun 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Sospension of androgen hormonal deprivation in patients with high levels of CgA.</p> <p><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011257-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011257-40</a></p>	Endpunkte
828	2014-000175-43	<p>AZIENDA PROVINCIALE PER. 2014 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer A multicentric Randomized phase II study. Ch.E.I.R.O.N. Trial.</p> <p><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000175-43">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000175-43</a></p>	Population
829	2006-005728-17	<p>AZIENDA PROVINCIALE PER. 2006 Nov 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Hormone-refractory Prostate cancer first Line Intermittent Taxotere and Estramustine.</p> <p><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005728-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005728-17</a></p>	Endpunkte
830	2009-014548-13	<p>AZIENDA SANITARIA OSPE. 2009 Sep 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of chemopreventive effect of a galenic preparation, comparable to a food integrator, composed by seleniomethionine, lycopene and polyphenols (green tea epigallocatechingallate and catech..</p> <p><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014548-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014548-13</a></p>	Population
831	2007-002058-41	<p>AZIENDA SANITARIA OSPE. 2007 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: EFFICACY EVALUATION OF TADALAFIL 20 MG ON DEMAND VS TADALAFIL 5 MG DAILY AS TREATMENT MODALITY FOR ERECTILE DYSFUNCTION FOLLOWING RADICAL RADIOTHERAPY IN PROSTATIC CANCER.</p> <p><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002058-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002058-41</a></p>	Endpunkte

832	2012-000996-17	AZIENDA UNIV. 2012 Jun 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II study of biweekly cabazitaxel in patients affected by castration resistant prostate cancer previously treated with docetaxel: evaluation of safety and quality of life. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000996-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000996-17</a>	Population
833	2005-005967-27	AZIENDA USL. 2006 Okt 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Study pilot of metronomic chemotherapy with ciclofosfamide, celecoxib and desametasone in patients with diagnosis of carcinoma of the refractory ormon prostate in advanced stage appraisal pharmac.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005967-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005967-27</a>	Studentyp
834	2011-004951-38	AZIENDA USL DI FORL. 2011 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Role of PET/CT with 18F-choline in biochemical relapse in prostate cancer patients treated with radical intent. Pet Col study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004951-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004951-38</a>	Studentyp
835	2010-022010-32	Barts and The London NHS Trust. 2011 Aug 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II single arm, multi-centre trial of triamcinolone with a GnRH analog for castration resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022010-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022010-32</a>	Studentyp
836	2006-001398-44	Barts and The London NHS Trust. 2006 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: The use of Peroxisome Proliferator Activator Receptor Agonists in the management of Androgen Independent Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001398-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001398-44</a>	Studentyp
837	2012-000351-14	Barts Health NHS. 2012 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II STUDY EVALUATING INTRAVENOUS MELPHALAN WITH AUTOLOGOUS WHOLE BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION (PBSCT) OVER THREE CYCLES IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000351-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000351-14</a>	Studentyp
838	2014-003371-34	Basilea Pharmaceutica International Ltd.. 2015 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label Phase 1/2a study of oral BAL101553 in adult patients with advanced solid tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003371-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003371-34</a>	Studentyp
839	2010-024237-23	Basilea Pharmaceutica International Ltd.. 2011 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label Phase I/IIa Study of Intravenous BAL101553 in Adult Patients with Advanced	Studentyp

		Solid Tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024237-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024237-23</a>	
840	2016-004484-39	Bayer AG. 2018 Mai 18. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, first-in-human, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and maximum tolerated dose and / or recommended Phase II dose of the A.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004484-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004484-39</a>	Studientyp
841	2004-002172-42	Bayer O. 2005 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, double-dummy, multi-center, parallel group study to compare the tolerability and efficacy of once daily vardenafil versus vardenafil PRN versus placebo in men immediatel.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002172-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002172-42</a>	Endpunkte
842	2008-000879-26	Bayer Schering Pharma AG. 2008 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: (REASON) double-blind, Randomized phase II study to Evaluate the safety and efficacy of Acetyl-l-carnitine in the prevention of SagOpilone-induced peripheral Neuropathy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000879-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000879-26</a>	Population
843	2006-007055-41	Beaufour IP. 2007 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, open-label, multicentre study to evaluate the pharmacodynamic profile, the efficacy and the safety of a 6-month sustained-release formulation of triptorelin in patients with prostate ca.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007055-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007055-41</a>	Studientyp
844	2015-000625-37	Blue Earth Diagnostics Limited. 2015 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 3, open-label study to assess the clinical utility of fluciclovine (18F) PET/CT in patients with prostate cancer with biochemical recurrence after radical treatment. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000625-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000625-37</a>	Studientyp
845	2010-021962-31	Bo Ls. 2011 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: KEES- A single arm phase II trial of the peroral regimen KEES (Ketokonazole, Etoposide, Estramustine, Sendoxan) in patients with Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021962-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021962-31</a>	Studientyp
846	2013-004011-41	Boehringer Ib. 2015 Okt 16. ClinicalTrialsRegister.eu: 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) Followin.. <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>	Population

847	2005-005249-21	Boehringer Ingelheim Ltd.. 2006 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-centre 3-arm randomized phase II trial of BIBF 1120 versus BIBW 2992 versus sequential administration of BIBF 1120 and BIBW 2992 in patients with hormone-resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005249-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005249-21</a>	Endpunkte
848	2015-001111-12	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG. . ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001111-12</a>	Studientyp
849	2005-005255-18	Boehringer Ingelheim UK Ltd. 2006 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A single arm phase II study to investigate the efficacy, safety and pharmacokinetics of a single dose of 200 mg of i.v. BI 2536, administered once every 3 weeks in patients with advanced metastatic.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005255-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005255-18</a>	Studientyp
850	2017-000597-11	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2018 Jul 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase 1/2a First-In-Human Study of BMS-986218 Monoclonal Antibody Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000597-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000597-11</a>	Endpunkte
851	2017-003581-27	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2018 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Nivolumab or Nivolumab/BMS-986205 Alone or Combined with Intravesical BCG in Participants with BCG-Unresponsive, High-Risk, Non-Muscle Invasive Bladder Ca.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003581-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003581-27</a>	Population
852	2015-000324-29	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2016 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIa Trial With BMS-986158, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29</a>	Studientyp
853	2014-004278-40	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2015 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Continuing Treatment for Subjects Who Have Participated on a Prior Protocol Investigating Dasatinib. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004278-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004278-40</a>	Studientyp

854	2010-021613-23	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust and University of Cambridge. 2010 Nov 24. ClinicalTrialsRegister.eu: HYP AZ: An open-label investigation into hypertension induced by pazopanib therapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021613-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021613-23</a>	Studientyp
855	2009-014491-21	Cambridge University Hospitals NHS Trust. 2009 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Neoadjuvant docetaxel prior to radical prostatectomy for high risk localised prostate cancer. Evaluation of biological and functional imaging surrogates of therapy efficacy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014491-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014491-21</a>	Endpunkte
856	2009-014446-28	CAMPUS BIOM. 2009 Dez 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II TRANSLATIONAL STUDY INVESTIGATING THE BIOLOGICAL EFFECTS OF THE ZOLEDRONIC ACID AS NEOADJUVANT THERAPY ON INVASIVE PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014446-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014446-28</a>	Endpunkte
857	2014-001074-34	Camurus AB. 2014 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open Label, Active Control, Multi-National, Multi-Centre, Randomized, Parallel Group Study Assessing Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Efficacy and Safety of CAM2032 q1m (Leuprolide A.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001074-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001074-34</a>	Endpunkte
858	2008-004828-23	Cancer Research UK. 2010 Apr 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Cancer Research UK Phase II Trial to compare [11C]choline and [18F]choline each given as a single administration via intravenous injection for imaging patients with metastatic prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004828-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004828-23</a>	Population
859	2013-004850-97	Cancer T. 2014 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97</a>	Population
860	2011-004558-24	Celgene Corporation. 2012 Jun 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 1A/1B, MULTICENTER, OPEN LABEL, DOSE-FINDING STUDY TO ASSESS THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND PRELIMINARY EFFICACY OF THE DUAL DNA-PK AND TOR KINASE INHIBITOR, CC-115, ADMINIS.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004558-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004558-24</a>	Studientyp
861	2008-007969-23	Celgene Corporation. 2010 Apr 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3 STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND	Population

		SAFETY OF DOCETAXEL AND PREDNISONE WITH OR WITHOUT LENALIDOMIDE IN SUBJECTS WITH CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007969-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007969-23</a>	
862	2012-005498-29	Celica BC. 2013 Mrz 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Preparation and application of autologous immunohybridoma cells for the treatment of prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005498-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005498-29</a>	Intervention
863	2012-002272-14	CELLDEX THER. 2013 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An International, Randomized, Double-Blind, Controlled Phase II Study of Rindopepimut/GM-CSF with Adjuvant Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed, Surgically Resected, EGFRvIII-positive Glio.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002272-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002272-14</a>	Population
864	2017-001491-35	Cellestia Biotech AG. 2017 Aug 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIA, Multi-Centre, Open-Label, Dose-Escalation Study with Expansion Arms to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of CB-103 Administered Orally in Adu.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35</a>	Studientyp
865	2017-002323-25	Center for cancer immune therapy. 2017 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Adoptive cell therapy across cancer diagnoses. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002323-25</a>	Studientyp
866	2011-001602-10	Center for Cancer Immunotherapy (CCIT). 2011 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Dendritic cell vaccination in combination with Docetaxel for patients with prostata cancer - a randomized phase II trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001602-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001602-10</a>	Population
867	2012-005036-28	CENTRE ANTOINE LACA. 2013 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacogenetic study in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. <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>	Studientyp
868	2014-004296-22	Centre EnM. 2015 Nov 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Anticholinergics impact in the treatment of acute irritative urinary toxicity during radiotherapy for prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004296-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004296-22</a>	Endpunkte
869	2016-001248-20	Centre FB. 2016 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact of new generation hormono-therapy on cognitive functions in	Population

		elderly patients treated for a metastatic prostate cancer. <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>	
870	2009-011423-31	Centre JP. 2009 Sep 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Essai pilote de phase II évaluant l'association Taxot® plus curcumine en première ligne de traitement des cancers de la prostate métastatiques hormono-résistants. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011423-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011423-31</a>	Sprache
871	2013-001146-34	Centre OL. 2015 Feb 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact of a treatment with zoledronic acid on bone mineral density in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, chemotherapy and receiving abiraterone acetate. <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>	Population
872	2008-003337-24	CENTRO DI RIFERIMENTO ONCOLOGICO DI BASILICATA. 2013 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Diagnostic imaging in prostate cancer (as in tumours with accelerated membrane turn-over) by F-18 Fluoro-methyl-choline PET/CT. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003337-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003337-24</a>	Studientyp
873	2013-005504-34	CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research - EWIV. 2014 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II Cabazitaxel dose individualization and neutropenia prevention trial (CAINTA). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005504-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005504-34</a>	Endpunkte
874	2009-009476-12	Charité® Campus Mitte IFR. 2009 Jul 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Non-invasive detection of prostate cancer using functional MRI in patients with histopathologically confirmed prostate cancer before prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009476-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009476-12</a>	Endpunkte
875	2008-002686-30	Christie Hospital NHS Foundation. 2009 Apr 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Assessment of the effects of the specific endothelin-A antagonist ZD4054 on prostate cancer biomarkers in patients with castration-resistant metastatic disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002686-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002686-30</a>	Population
876	2006-001933-16	Christos NP. 2007 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: 'A Phase II, Open-Label study of Velcade (Bortezomib) for patients with Androgen-Independent Prostate Carcinoma who progressed on or after prior chemotherapy'. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001933-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001933-16</a>	Studientyp



877	2017-000490-36	CHU dB. 2018 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude monocentrique, exploratoire, comparant la TEP/TDM au 68Ga-RM2 à la TEP/TDM au 68Ga-PSMA-617 chez des patients atteints de cancers de la prostate de différents risques métastatiques, candidats. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000490-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000490-36</a>	Endpunkte
878	2015-000377-12	CHU dB. 2017 Sep 18. ClinicalTrialsRegister.eu: MISOBOLD - Prostate cancer hypoxia using BOLD MRI and 18F-FMISO PET imaging. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000377-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000377-12</a>	Studientyp
879	2009-014839-21	CIS bio international moIg. 2009 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Diagnostic value of 18F-choline PET/CT for the detection of systemic prostate cancer disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014839-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014839-21</a>	Studientyp
880	2017-000625-12	CytomX Therapeutics I. 2018 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1-2, Open-Label, Dose-Finding, Proof of Concept, First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of CX-2009 in Adults with Metastatic or Lo.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000625-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000625-12</a>	Studientyp
881	2011-001192-39	Dendreon Corporation. 2012 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL STUDY OF SIPULEUCEL-T IN EUROPEAN MEN WITH METASTATIC, CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001192-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001192-39</a>	Population
882	2006-001539-23	department of clinical pharmacology. 2006 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Does imatinib therapy lead to an increased uptake of low molecular weight substances into solid tumor metastasis in patients with hormone refractory prostate cancer?. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001539-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001539-23</a>	Population
883	2014-005073-37	Department of Nuclear Medicine AUH. 2015 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: 68Ga-PSMA PET/CT for detection of recurrent prostate cancer: Comparison with 18F-fluoride PET/CT, MRI and DW-MRI. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005073-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005073-37</a>	Studientyp
884	2014-004210-28	Department of Nuclear Medicine AUH. 2015 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: 68Ga-PSMA PET/CT vs. MRI/CT vs. lymphadenectomy for the identification of lymph node metastases in locally advanced prostate cancer patients: a diagnostic test accuracy study.	Studientyp

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004210-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004210-28</a>	
885	2006-004317-18	Dept of Anaesthesia UCHG. 2009 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparison of continuous Lumbar Epidural (LEP) and Transversus Abdominis Plane (TAP) Blockade in the management of postoperative pain post abdominal surgery. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004317-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004317-18</a>	Endpunkte
886	2007-007727-41	Diatos SA. 2008 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, one arm, multi-centre Phase II trial evaluating the efficacy and safety of DTS-201 as a second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007727-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007727-41</a>	Studientyp
887	2006-005493-52	Division KKr. 2007 Mrz 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A pilot phase II study of digitoxin for Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005493-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005493-52</a>	Studientyp
888	2005-005658-37	Dpt.of Urology -. 2006 Jul 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, multi-center study to assess the effect of Darbepoetin alfa (Aranesp <sup>TM</sup> ) for the treatment of anemia in patients with advanced hormone independent prostate cancer and anaemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005658-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005658-37</a>	Population
889	2010-023957-12	Dutch Colorectal Cancer Group. 2011 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized Multicentre Phase III study of short course radiation therapy followed by prolonged pre-operative chemotherapy and surgery in primary high risk rectal cancer compared to standard chemor.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023957-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023957-12</a>	Population
890	2010-021886-63	East and North Hertfordshire NHS Trust. 2011 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A trial of Prostate Radiotherapy in Conjunction with Carbogen and Nicotinamide (PROCON). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021886-63">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021886-63</a>	Endpunkte
891	2004-001786-18	EAU EUROPEAN ASSOCIATION OF UROLOGY. 2005 Mrz 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Effectiveness of Zometa treatment for the prevention of bone metastases in high risk prostate cancer patients. A randomized, open-label, multicenter study of the European Association of Urology (EA.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001786-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001786-18</a>	Endpunkte
892	2008-004451-30	Eli Lilly and Company. 2008 Okt 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study with and without Enzastaurin in Combination with	Population

		Docetaxel and Prednisone, Followed by Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004451-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004451-30</a>	
893	2016-003121-42	Enceladus Pharmaceuticals BV. 2016 Nov 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I-IIa, Open label, Dose Escalating Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Pegylated Liposomal Dexamethasone Sodium Phosphate as Monotherapy in Pa.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003121-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003121-42</a>	Population
894	2014-005140-18	ENTE OSPEDALIERO OSPEDALI GALL. 2015 Nov 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Diagnostic and clinical value of fused <sup>64</sup> CuCl <sub>2</sub> -PET/MRI in prostate cancer relapse. Comparison with multiparametric MRI (mMRI) and <sup>18</sup> F-Choline-PET/MRI. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005140-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005140-18</a>	Studententyp
895	2004-002094-23	EORTC. 2004 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II trial of Docetaxel (Taxotere) and Oblimersen vs Taxotere alone in patients with HRPC. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002094-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002094-23</a>	Endpunkte
896	2016-002993-11	Erasmus MC Cancer Institute. 2016 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A single arm phase 2 multicenter study determining the response to Cabazitaxel in metastatic prostate cancer (mCRPC) patients with AR-V7 positive circulating tumor cells (CTCs). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002993-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002993-11</a>	Population
897	2016-001269-10	Erasmus MC Cancer Institute. 2016 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A pharmacokinetic study of Docetaxel and Prednisone in men with metastatic castration-resistant or hormone-sensitive prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001269-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001269-10</a>	Endpunkte
898	2013-005479-42	Erasmus MC D. 2014 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Pilot study: Toxicity of oestradiol for adjuvant endocrine therapy in locally confined prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005479-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005479-42</a>	Studententyp
899	2011-003346-40	Erasmus MC-Dani   <sup>1</sup> / <sub>2</sub> den Hoed. 2011 Dez 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study in mCRPC on the pharmacodynamic effects of budesonide on cabazitaxel (Jevtana <sup>®</sup> ): A randomised, open-label multicenter study: CABARESC. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003346-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003346-40</a>	Population

900	2011-004274-28	Erling Bjerregaard Pedersen MfRH. 2011 Sep 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of hydroxyethyl starch on renal handling of sodium and water, vasoactive hormones, biomarkers and the circulatory system in patients undergoing radical prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004274-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004274-28</a>	Endpunkte
901	2005-003822-25	European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2006 Jun 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized Phase II Study Of Pemetrexed And Cisplatin As Either Induction or Adjuvant Chemotherapy In Stage IB-II Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003822-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003822-25</a>	Population
902	2013-000314-38	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). 2014 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of chemotherapy (CT) vs androgen deprivation therapy (ADT) in patients with recurrent and/or metastatic, androgen receptor (AR) expre.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000314-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000314-38</a>	Endpunkte
903	2012-001426-99	Exelixis I. 2012 Jul 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001426-99</a>	Intervention
904	2009-012964-14	Exelixis Inc. 2010 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized discontinuation study of XL184 in subjects with advanced solid tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012964-14</a>	Endpunkte
905	2004-001984-22	Fédération Française des Centres. 2007 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Essai randomisé de phase III comparant l'association traitement hormonal + docétaxel au traitement hormonal seul dans les cancers de la prostate métastatiques. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001984-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001984-22</a>	Sprache
906	2017-004128-32	Fakultät für Nephrologie. 2017 Dez 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Imaging of the prostate tumors using PET/CT and PET/MRI with the ligand of the prostatic specific membrane antigen 68Ga-PSMA-11. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004128-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004128-32</a>	Studientyp
907	2009-012325-11	Ferring PA. 2009 Okt 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A dose-finding, multi-centre, double-blind, randomised, parallel, placebo-controlled trial to investigate efficacy and safety of degarelix in men with lower urinary tract symptoms (LUTS)	Population

		associated.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012325-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012325-11</a>	
908	2008-006827-29	Ferring PA. 2009 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Ensayo clínico fase IIIb, no aleatorizado, abierto, multicéntrico, de seguimiento de la seguridad de dosis mensuales de degarelix en pacientes con cáncer de próstata. A Phase 3b, Non-randomized, Open. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006827-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006827-29</a>	Studientyp
909	2005-004943-72	Ferring PA. 2006 Jul 17. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multi-Centre, Extension Study, evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Different Three-Month Degarelix Dosing Regimens, 240 mg (40 mg/mL), 240 mg (60 mg/mL), in Patients .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004943-72">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004943-72</a>	Endpunkte
910	2004-004295-37	Finnish Uro-Oncological Group. 2005 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III trial comparing docetaxel every third week to biweekly docetaxel monotherapy in metastatic hormone refractory prostate cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004295-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004295-37</a>	Population
911	2007-002495-34	FNCLCC. 2007 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude randomisée multicentrique comparant une radiothérapie adjuvante immédiate associée à une hormonothérapie courte par analogue LH-RH (Dcapeptyl LP) vs une radiothérapie différée à la rechute. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002495-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002495-34</a>	Sprache
912	2009-017092-24	FNCLCC (Fédération Nationale des Centres). 2010 Aug 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude de phase II randomisée d'évaluation de la faisabilité d'une chimiothérapie par docetaxel prednisone sur un mode hebdomadaire ou toutes les 3 semaines dans une population de patients âgés (+75.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017092-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017092-24</a>	Sprache
913	2010-022996-79	FONDAZIONE CENTRO S.RAFFAELE DEL MONTE TABOR. 2010 Dez 31. ClinicalTrialsRegister.eu: On demand versus daily sildenafil for patients undergoing bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a randomized, open label, parallel group trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022996-79">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022996-79</a>	Endpunkte
914	2012-000251-14	FONDAZIONE ITALIANA LINFOMI ONLU. 2013 Okt 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY COMPARING CONSOLIDATION WITH (90)YTTRIUM-LABELED IBRITUMOMAB TIUXETAN (ZEVALIN) RADIOIMMUNOTHERAPY VS AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION	Population

		(ASCT) IN PATIE.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000251-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000251-14</a>	
915	2017-001333-88	Foresee Pharmaceuticals Co. L. 2017 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Single-Arm Study of The Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Behavior of Leuprolide Mesylate Injectable Suspension (LMIS 25 mg) in Subjects with Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001333-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001333-88</a>	Studententyp
916	2015-004617-25	Fundaci     n Canaria de Investigaci     n Sanitarias. 2017 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004617-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004617-25</a>	Studententyp
917	2012-001031-31	Fundaci     n para Formaci     n e Investigaci     n Sanitaria. 2012 Jun 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized controlled trial of the efficacy of fosfomycin vs ciprofloxacin as antibiotic prophylaxis before transrectal ultrasound guided prostate. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001031-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001031-31</a>	Endpunkte
918	2012-003226-25	Fundacion Publica Andaluza para la Gestion de la Investigacion en Salud de Sevilla. 2013 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 convention.. <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>	Population
919	2009-015122-11	GBG FG. 2012 Aug 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective, randomised multi-centre phase II study evaluating the adjuvant, neoadjuvant or palliative treatment with tamoxifen +/- GnRH analogue versus aromatase inhibitor + GnRH analogue in m.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015122-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015122-11</a>	Population
920	2010-018311-15	GE Healthcare Limited. 2010 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-label Study to Assess the Uptake and Retention and Safety of GE 148 (18F) Injection in Subjects with Biopsy-proven Prostate Cancer who are Scheduled for Radical Prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018311-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018311-15</a>	Studententyp
921	2016-004743-37	Genmab A. 2017 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center, open-label trial investigating the efficacy and safety of continued treatment with tisotumab vedotin in patients with solid tumors known to express tissue factor.	Studententyp

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004743-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004743-37</a>	
922	2015-001120-29	Genmab A. 2016 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Dose-escalating and cohort expansion safety trial of tissue factor specific antibody drug conjugate tisotumab vedotin (HuMax $\gamma$ -TF-ADC) in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumor.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001120-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001120-29</a>	Studientyp
923	2004-002508-13	Genzyme Europe BV. 2005 Apr 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter, Dose-Selection Study of Ad2/Hypoxia Inducible Factor HIF-1 $\alpha$ /VP16 in Patients with Intermittent Claudication. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002508-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002508-13</a>	Population
924	2017-003461-96	Ghent University Hospital. 2017 Dez 21. ClinicalTrialsRegister.eu: PSMA-PET/CT for prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003461-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003461-96</a>	Population
925	2013-000782-36	Ghent University Hospital. 2013 Aug 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of TachoSil $\gamma$ on incidence of symptomatic and radiographic lymphoceles after extended pelvic lymph node dissection in prostate and bladder cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000782-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000782-36</a>	Endpunkte
926	2015-003741-26	Gilead Sciences I. 2016 Nov 17. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <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>	Population
927	2014-001647-20	GIOGer (Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica). 2014 Nov 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Weekly cabazitaxel in elderly MCRPC (Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer) patients progressing after docetaxel treatment: a phase II study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001647-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001647-20</a>	Population
928	2005-000848-83	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare GmbH & Co KG. 2005 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Teilverblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Studie zur Wirksamkeit von Dickextrakt aus K $\beta$ -rbsamen (K $\beta$ -rbsamen-Extrakt) und K $\beta$ -rbsamen bei Patienten mit benigner Prosta.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000848-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000848-83</a>	Population

929	2005-005336-27	GlaxoSmithKline Research & Development Limited. 2006 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: The INPACT study (Improving with Nadroparin the Prognosis in Advanced Cancer Treatment) A randomized, controlled trial to evaluate the effects of nadroparin on survival and disease progression in .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005336-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005336-27</a>	Endpunkte
930	2014-004982-25	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2015 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 othe.. <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>	Studientyp
931	2010-022111-19	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2010 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Study FDC114615: Comparative efficacy of Duodart™ plus lifestyle advice versus watchful waiting plus lifestyle advice with step-up therapy to tamsulosin in the management of treatment naïve men wi.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022111-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022111-19</a>	Endpunkte
932	2013-001699-39	GlaxoSmithKline Research Development Ltd. 2015 Mrz 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I, first time in human, open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of anti-HER3 monoclonal antibody GSK2849330 in subjects with adva.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001699-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001699-39</a>	Studientyp
933	2017-005057-36	GLG Pharma SA. 2018 Mai 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Open-Label Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Recommended Phase II Dose (RP2D) of GLG-801 in patients with Advanced Solid Tumors (Phase I); and safety, tolerability and ant.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005057-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005057-36</a>	Studientyp
934	2006-000469-13	Gloucester Pharmaceuticals Inc.. 2006 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN-LABEL CONTINUATION TRIAL EVALUATING THE TOLERABILITY AND ACTIVITY OF DEPSIPEPTIDE (FK228) IN PATIENTS THAT HAVE COMPLETED A PRIOR CLINICAL STUDY WITH DEPSIPEPTIDE. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000469-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000469-13</a>	Studientyp
935	2005-001576-13	Gloucester Pharmaceuticals Inc.. 2005 Mai 17. ClinicalTrialsRegister.eu: An exploratory Phase II, multicenter, open-label trial evaluating the activity and tolerability of of FK228 in androgen independent metastatic prostate cancer	Population



		patients with a rising PSA. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001576-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001576-13</a>	
936	2011-000642-37	Greater Glasgow Health Board. 2011 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/IIa trial of AZD4547 in combination with Cisplatin and Capecitabine (CX). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000642-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000642-37</a>	Endpunkte
937	2009-017596-26	GRUPPO ONCOLOGICO NORD OVES. 2010 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Terapia di II linea con Docetaxel + Lanreotide in pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormonorefrattario e in progressione in corso di chemioterapia di I linea con Docetaxel. Studio di fas.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017596-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017596-26</a>	Population
938	2007-002909-49	GRUPPO ONCOLOGICO NORD OVES. 2007 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Neoadjuvant chemotherapy in patients affected by prostatic cancer locally advanced (non metastatic. Phase II study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49</a>	Endpunkte
939	2006-004478-29	GRUPPO ONCOLOGICO NORD OVES. 2006 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: DOCETAXEL AND PREDNISON IN ASSOCIATION WITH METRONOMIC THERAPY WITH CICLOPHOSPHAMIDE AND CELECOXIN IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CANCER PATIENTS : PHASE II CLINICAL TRIAL WITH PHARMACODYNAMIC AND.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004478-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004478-29</a>	Studententyp
940	2011-001792-39	GTx I. 2012 Jan 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of GTx-024 on Muscle Wasting in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer on First Line Platinum Plus a Non-Taxane Chemoth.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001792-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001792-39</a>	Population
941	2011-001791-19	GTx I. 2011 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Effect of GTx-024 on Muscle Wasting in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer on First Line Platinum Plus a Taxane Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001791-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001791-19</a>	Population
942	2006-001001-28	GTx Inc. 2006 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Double-blind, placebo controlled, Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Study of GTx-024 in Postmenopausal Females and Elderly Males.	Population

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001001-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001001-28</a>	
943	2018-001744-62	Gustave R. 2018 Nov 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, open label, phase II basket trial exploring the efficacy and safety of the combination of rucaparib (PARP inhibitor) and atezolizumab (anti-PD-L1 antibody) in patients with DNA repair. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001744-62</a>	Population
944	2017-001606-14	Gustave R. 2017 Okt 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001606-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001606-14</a>	Population
945	2011-002087-24	Hellenic Oncology Research Group (. 2011 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of Temsirolimus in patients with advanced hormone - and chemotherapy - resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002087-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002087-24</a>	Studientyp
946	2008-004351-29	HEXAL AG. 2008 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: OPEN LABEL, MULTICENTER STUDY ON PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, EFFICACY AND SAFETY OF GOSERELIN 10.8 mg IMPLANT HEXAL IN PATIENTS WITH ADVANCED HORMONE DEPENDENT PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004351-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004351-29</a>	Studientyp
947	2005-002873-62	HEXAL AG. 2006 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: RANDOMIZED, OPEN LABEL, MULTICENTER, PHASE II STUDY ON PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, EFFICACY AND SAFETY OF BUSERELIN 3M IMPLANT HEXAL IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATIC CANCER IN COMPARISON.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002873-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002873-62</a>	Endpunkte
948	2005-001279-36	HEXAL AG. 2005 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: RANDOMIZED, OPEN LABEL, MULTICENTER, PHASE II STUDY ON PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, EFFICACY AND SAFETY OF GOSERELIN 3M IMPLANT HEXAL IN PATIENTS WITH ADVANCED PROSTATIC CANCER IN COMPARISON.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001279-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001279-36</a>	Endpunkte
949	2004-000808-40	HEXAL AG. 2005 Jan 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, open label, multi-center, phase III study on pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of Goserelin 1M Implant HEXAL in patients with advanced prostatic cancer in comparis..	Endpunkte

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000808-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000808-40</a>	
950	2011-004426-10	.Hoffman-La Roche Ltd.. 2012 Mai 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004426-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004426-10</a>	Studententyp
951	2008-002298-11	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2008 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, multicenter, dose-escalation Phase I/II study to evaluate safety, pharmacokinetics and activity of RO5126766, a dual Raf and MEK inhibitor, administered orally as monotherapy in patient.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002298-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002298-11</a>	Studententyp
952	2004-001854-10	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2005 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, two arm, placebo controlled double dummy study to compare the efficacy of intravenous loading doses followed by maintenance treatment with oral ibandronic acid versus zoledronic acid in.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001854-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001854-10</a>	Population
953	2004-001855-12	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2004 Feb 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, two arm, placebo controlled study to compare the efficacy of IV loading doses followed by maintenance treatment with IV ibandronic acid versus zoledronic acid in patients with skeletal .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001855-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001855-12</a>	Population
954	2008-006214-26	Hoosier Oncology Group. 2009 Sep 7. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Trial of Neoadjuvant Cisplatin, Gemcitabine and Sunitinib Malate followed by radical cystectomy for transitional Cell Carcinoma (TCC) of the bladder. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006214-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006214-26</a>	Population
955	2009-009114-40	Hopital F. 2009 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Impact de la technique anesth  @sique et analg  @sique sur le risque de r  @cidive biologique de cancer de la prostate. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009114-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009114-40</a>	Endpunkte
956	2007-002702-21	Hybrigenics SA. 2007 Sep 6. ClinicalTrialsRegister.eu: Dose finding Phase 2a Study of Inecalcitol in Combination with Standard Docetaxel Prednisone Regimen in Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002702-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002702-21</a>	Studententyp

957	2011-003847-22	ICORG. 2012 Feb 2. ClinicalTrialsRegister.eu: ECOG 2809: Phase II, Randomized Study of MK-2206 - Bicalutamide Combination in Patients With Rising PSA at High-Risk of Progression After Primary Therapy. <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>	Endpunkte
958	2017-002641-29	Incyte Corporation. 2018 Mrz 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002641-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002641-29</a>	Studientyp
959	2008-002730-30	Institut Bergoni  ® - Centre. 2008 Aug 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II TRIAL TO ASSESS THE EFFICACY OF EFAVIRENZ IN METASTATIC PATIENTS WITH ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002730-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002730-30</a>	Population
960	2017-003827-31	INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE L'OUEST. 2018 Jul 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Prostate cancer with Oligometastatic relapse: Combining stereotactic Ablative Radiotherapy and Durvalumab (MEDI4736), a randomized phase II trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003827-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003827-31</a>	Population
961	2016-001361-81	INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE L'OUEST. 2017 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001361-81">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001361-81</a>	Sprache
962	2009-014049-10	Institut de Recherche Pierre Fabre. 2009 Nov 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Exploratory study of besipirdine efficacy and safety in male patients with persistent stress urinary incontinence after radical prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014049-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014049-10</a>	Endpunkte
963	2013-004397-99	Instituto Tecnológico PET SAU. 2014 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Clinical Trial to evidence the safety and efficacy of the radio-drug 18f-Fluorocholine (18F-FCH), using Positron Emission Tomography (PET) for the diagnosis of the prostate carcinoma in. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004397-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004397-99</a>	Studientyp
964	2010-019158-41	IPSEN PHARMA SA. 2011 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: ENSAYO CLINICO DE PRUEBA DE CONCEPTO, MULTICENTRICO, PROSPECTIVO, ALEATORIZADO, ABIERTO Y PARALELO, PARA VALORAR LA EFICACIA DE LA BRAQUITERAPIA CON O SIN TRATAMIENTO	Sprache

		HORMONAL CON TRIPTORELINA 22,5.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019158-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019158-41</a>	
965	2013-001330-17	IRCCS Azienda Ospedaliera Univ. 2013 Jun 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Comparison between diagnostic accuracy of [11C]-choline PET/CT and conventional imaging in prostate cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001330-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001330-17</a>	Studententyp
966	2014-001128-31	Irish Clinical Oncology Research Group. 2014 Sep 23. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 prostat.. <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>	Studententyp
967	2010-022239-12	Isis Pharmaceuticals I. 2011 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1b/2 Study of Docetaxel and Prednisone, with or without ISIS 183750 (an eIF4E Inhibitor), inPatients with Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022239-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022239-12</a>	Population
968	2008-000570-21	IST - ISTITUTO NAZIONALE PER LA RICERCA SUL CANCRO. 2008 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II study of adjuvant chemotherapy with cisplatin + vinorelbine vs gemcitabine + vinorelbine in stage IB-IIIa radically resected non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000570-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000570-21</a>	Population
969	2004-004567-29	IST - ISTITUTO NAZIONALE PER LA RICERCA SUL CANCRO. 2004 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Pelvic lymph node metastases from bladder and prostate cancer magnetic resonance imaging with ultrasmall superparamagnetic iron oxyde sinerem. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004567-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004567-29</a>	Population
970	2009-011189-27	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPI. 2009 Mai 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III prospective clinical trial: 18F-FCH/PET evaluation in early diagnosis of disease recurrence in prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011189-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011189-27</a>	Studententyp
971	2008-003525-16	ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPI. 2007 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Neoadjuvant chemotherapy with weekly docetaxel followed from concomitant docetaxel-RT in patients with high risk locally advanced prostate cancer.	Endpunkte

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003525-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003525-16</a>	
972	2011-005327-41	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. 2012 Apr 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical trial randomized and controlled to compare the analgesic efficacy of the association zoledronic acid and 153Sm-lexidronam vs zoledronic acid in patients with skeletal metastases from hormo.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005327-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005327-41</a>	Population
973	2009-017798-39	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. 2010 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, Phase II study of vaccination with Survivin peptides emulsified in Montanide ISA 51VG after IMP 321 injection in prostate carcinoma patients with biochemical failure (PROVAX study). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017798-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017798-39</a>	Studenttyp
974	2008-000080-42	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI. 2008 Mrz 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study of Chetoconazolo in patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. Pilot study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000080-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000080-42</a>	Population
975	2006-000426-31	ISTITUTO NAZIONALE PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI - FONDAZIONE. 2006 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: STUDIO DI FASE I DELLA COMBINAZIONE FARMACOLOGICA TRA ACIDO ZOLEDRONICO E DOCETAXEL IN PAZIENTI CON CARCINOMA PROSTATICO METASTATICO ORMONO - REFRATTARIO. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000426-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000426-31</a>	Sprache
976	2011-002470-23	ISTITUTO NEUROLOGICO MEDITERRANEO NEUR. 2011 Jun 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of diagnostic accuracy of 18F-choline PET/CT in examination of patients with prostate cancer, in relation to PSA value and its derivatives. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002470-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002470-23</a>	Studenttyp
977	2010-021501-20	ISTITUTO NEUROLOGICO MEDITERRANEO NEUR. 2010 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: study for evaluation of 18F-choline PET/CT efficacy in patients with prostate carcinoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021501-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021501-20</a>	Studenttyp
978	2013-002511-99	ISTITUTO ONCOLOGICO VENE. 2013 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Role of PET/ CT with 18F-fluorocholine in the staging of patients with intermediate/high risk prostate cancer. Phase III, randomized, open-label clinical	Endpunkte

		trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002511-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002511-99</a>	
979	2008-002838-30	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori. 2008 Aug 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II, randomized, multicentric study of docetaxel and zoledronic acid versus zoledronic acid in patient with prostate cancer and bone metastase treated with LHRH. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002838-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002838-30</a>	Population
980	2016-004376-21	ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (IRST). 2017 Mai 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Investigation of 68GaPSMA PET/CT as an imaging biomarker in solid tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004376-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004376-21</a>	Population
981	2006-005964-24	Italfarmaco S. 2007 Apr 3. ClinicalTrialsRegister.eu: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of a new Leuprolide acetate 22.5 mg depot formulation, when given as palliative treatment to prostate cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005964-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005964-24</a>	Endpunkte
982	2009-011251-48	Janssen Biologics BV. 2009 Aug 28. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study of Single-agent CNTO 888 (an anti-CCL2 Monoclonal Antibody) for the Treatment of Subjects with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011251-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011251-48</a>	Population
983	2006-006755-12	Janssen Oncology I. 2007 Mrz 6. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. <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>	Studententyp
984	2010-021425-13	Janssen-Cilag International NV. 2011 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open Label Study of Abiraterone Acetate in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed After Taxane-Based Chemotherapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021425-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021425-13</a>	Population
985	2015-003740-39	Jose Luis Ponce D  az-Reixa. 2016 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Open randomized clinical trial to examine individual pain tolerance in the use of two anesthetic techniques to perform saturation prostate biopsy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003740-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003740-39</a>	Endpunkte

986	2018-002350-78	Karolinska Institute. 2018 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: ProBio : An outcome-adaptive and randomized multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002350-78</a>	Population
987	2014-003025-18	King's College London. 2015 Mai 8. ClinicalTrialsRegister.eu: In Vivo Generation of Optimal Tumour Antigen-specific Anticancer Immune Responses, by Vaccination with Human Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT) Peptides, in Combination with Specific Adjuvant.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003025-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003025-18</a>	Studententyp
988	2014-005193-11	King's College London. 2015 Mrz 31. ClinicalTrialsRegister.eu: METformin And Longevity (METAL): A window of opportunity study investigating biological effects of metformin in localised prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005193-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005193-11</a>	Endpunkte
989	2005-004406-93	Klinikum der Univ. 2007 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Photodynamische Diagnostik mit 5-Aminol- $\beta$ -nivalin- $\beta$ -nure zur Beurteilung der intraoperativen Absetzungs- $\beta$ -änder im Rahmen der radikalen Prostatovesikulektomie bei Patienten mit einem Prostatakarzinom. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004406-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004406-93</a>	Studententyp
990	2006-000047-26	Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. 2006 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized controlled trial of caudal epidural or intravenous fentanyl on the post-operative analgesia requirements after transurethral endoscopic resection of prostate, bladder neck or bladder t.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000047-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000047-26</a>	Endpunkte
991	2008-001632-13	LEGA ITALIANA PER LA LOTTA CONTRO. 2009 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Continuous vs intermittent weekly docetaxel in the elderly patient with advanced and hormone-refractory prostate cancer: a randomized phase II study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001632-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001632-13</a>	Endpunkte
992	2017-003189-29	L'Institut MM. 2018 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II/III multicentric randomized trial, compared abiraterone + dexamethasone versus standard abiraterone + prednisone in patients resistant-castration in metastatic prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003189-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003189-29</a>	Population
993	2015-004319-20	Maasstad Z. 2017 Jun 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Spinal Morphine in Robotic Assisted Radical Prostatectomy.	Endpunkte



		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004319-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004319-20</a>	
994	2014-003873-41	MAASTRO C. 2015 Jul 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Non invasive imaging of tumor hypoxia with [18F]HX4 Positron-Emission-Tomography (PET): A phase II trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003873-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003873-41</a>	Studientyp
995	2006-002948-28	MAROS AG. 2006 Okt 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective randomized monoinstitutional study of the treatment of therapy-associated diarrhea during percutaneous radiation therapy of the small pelvis. Ô' Comparison of loperamide and tincture of .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002948-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002948-28</a>	Population
996	2014-005345-50	Masaryk+ev o . 2015 Apr 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Diagnostic feasibility and morfological and functional correlation of PET examination in use of [18F]-Fluorocholin inj. in patients with prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005345-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005345-50</a>	Studientyp
997	2009-018044-18	Meander MC. 2012 Jun 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised phase II study of repeated Rhenium-188 HEDP combined with Docetaxel versus Docetaxel alone in castration resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to boneÔ_T. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018044-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018044-18</a>	Population
998	2014-004758-33	Medical University of Vienna. 2015 Sep 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized Assessment of patients with clinically suspected Prostate cancer after multiparametric metabolic hybrid Imaging to evaluate its potential clinical Domain: A prospective, randomized, mult.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004758-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004758-33</a>	Endpunkte
999	2010-023062-40	Medivation I. 2011 Apr 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, First in Human, Single-arm, Open-label Study of Once a Day, Orally Administered Talazoparib (BMN 673) in Patients with Advanced or Recurrent Solid Tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023062-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023062-40</a>	Studientyp
1000	2007-005465-36	Meletios AD. 2009 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Pilot study of the significance of PTEN expression in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) treated with Cetuximab as monotherapy for 8 weeks, followed by Docetaxel plus Cetuximab. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005465-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005465-36</a>	Studientyp

1001	2018-003007-19	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2018 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of Olaparib Monotherapy in Participants with Previously Treated, Homologous Recombination Repair Mutation (HRRm) or Homologous Recombination Deficiency (HRD) Positive Advanced Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003007-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003007-19</a>	Studientyp
1002	2008-001395-74	Merrion Pp. 2008 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A multi-center Phase II study to compare MER-101 20mg tablets to intravenous Zometa 4mg in male bisphosphonate-naïve, hormone-refractory prostate cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001395-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001395-74</a>	Endpunkte
1003	2004-002882-19	Mid Cheshire Hospitals NHS Trust. 2004 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A controlled trial into the benefit of topical perianal glyceryl trinitrate (GTN) as a sphincter relaxant, pre-insertion of ultrasound probe for trans rectal ultrasound (TRUS) guided biopsy of the .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002882-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002882-19</a>	Studientyp
1004	2009-017668-18	Millennium Pharmaceuticals I. 2010 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2, Open-Label Study in Men with Prostate Cancer to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Testosterone-Lowering Efficacy of TAK-448, Administered as a 1 Month Depot, Including a Randomi.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017668-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017668-18</a>	Endpunkte
1005	2016-005056-13	Modra Pharmaceuticals BV. 2017 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: M17DOC: Multicenter safety, feasibility and pharmacokinetic phase I trial of ModraDoc006/r in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005056-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005056-13</a>	Population
1006	2012-001864-30	Molecular Insight Pharmaceuticals I. 2012 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Assessment of the Diagnostic Accuracy of 99mTc-MIP-1404 Imaging in Men with High-Risk Prostate Cancer Scheduled for Radical Prostatectomy (RP) and Extended Pelvic Lymph Node Dissection (E.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001864-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001864-30</a>	Studientyp
1007	2012-004998-53	National and Kapodistrian University of Athens. 2013 Feb 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II study of the efficacy of the combination of ofatumumab with fludarabine and cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory Waldenström's Macroglobulinemia. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004998-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004998-53</a>	Population

1008	2006-003554-15	National Cancer Institute. 2006 Nov 9. ClinicalTrialsRegister.eu: The histone deacetylase inhibitor (HDAC) valproic acid as second line treatment for hormone refractory metastatic prostate cancer. A phase II. study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003554-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003554-15</a>	Population
1009	2006-006136-21	Nerviano Medical SS. 2007 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Study of PHA-739358 in Patients with Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006136-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006136-21</a>	Population
1010	2016-004963-38	Netherlands Cancer Institute. 2017 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, open label, Phase IIB trial of Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel (OSTRICH trial). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004963-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004963-38</a>	Population
1011	2004-004874-96	Newcastle Upon Tyne Hospitals NHS Trust. 2005 Aug 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Protocol: HL/IDP/PTS/001 Tumour Profiling In An Open-Labelled, 2-Arm Study Investigating The Tolerability And Efficacy Of Taxotere In Patients With High Risk Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004874-96">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004874-96</a>	Population
1012	2015-003720-32	NHS greater Glasgow and Clyde. 2016 Jun 1. ClinicalTrialsRegister.eu: Combined Suppression Of Cholesterol Bioavailability And Androgen Deprivation Therapy To Treat Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003720-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003720-32</a>	Studententyp
1013	2013-002014-13	NHS greater Glasgow and Clyde. 2014 Mrz 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/randomised phase II trial of abiraterone acetate with or without RO5503781 / idasanutlin in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have not previously received.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002014-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002014-13</a>	Population
1014	2010-021447-41	NHS Greater Glasgow Health Board. 2011 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: SAPROCAN: Saracatinib (AZD0530) and docetaxel in metastatic, castrate-refractory prostate cancer: a phase I/randomised phase II study by the UK NCRI Prostate Clinical Studies Group. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021447-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021447-41</a>	Population
1015	2015-001756-30	Novalon SA. 2016 Jan 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, multi-center, randomized parallel group study to assess the pharmacokinetic (PK) profile of Zoreline 10.8 mg goserelin	Endpunkte

		subcutaneous implant (test product, Novalon S.A.) and of Zoladex- <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001756-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001756-30</a>	
1016	2013-000799-14	Novalon SA. 2015 Jan 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III, open-label, multi-center study to assess the pharmacodynamic (PD), pharmacokinetic (PK) and safety of Zoreline 10.8 mg goserelin subcutaneous implant (Novalon) in male patients with pros.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000799-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000799-14</a>	Studententyp
1017	2013-000267-84	NOVARTIS FARM. 2013 Jun 7. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multicenter pasireotide roll over protocol for patients who have completed a previous Novartis sponsored pasireotide study and are judged by the investigator to benefit from continue.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000267-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000267-84</a>	Population
1018	2012-001961-33	Novartis Farmaceutica SA. 2013 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II, multicenter, open-label dose finding study of oral CFG920 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001961-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001961-33</a>	Population
1019	2012-002250-23	Novartis Farmaceutica SA. 2012 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase Ib dose finding study of abiraterone acetate plus BEZ235 or BKM120 in patients with castration-resistant prostate cancer. <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>	Studententyp
1020	2004-005088-17	Novartis Hungaria Ltd.. 2005 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, Open-label Study to Determine the Effect of I.V. Zometa on Pain and Quality of Life in Patients with Bone Metastases with or without Skeletal Related Events (SREs) Resulting from Bre.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005088-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005088-17</a>	Population
1021	2008-001687-37	Novosis AG. 2008 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, parallel group phase III clinical study in patients with prostate cancer to demonstrate the non-inferiority of a new Novosis Leuprorelin 10.72 mg implant versus the reference product.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001687-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001687-37</a>	Endpunkte
1022	2006-004587-30	Novosis AG. 2006 Nov 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, parallel group, Phase III clinical study in patients with advanced prostate cancer suitable for hormonal manipulation to demonstrate the non-inferiority of a new three-month Novosis .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004587-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004587-30</a>	Endpunkte

1023	2007-002541-21	NUTRIALYS. 2007 Jul 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Etude de tolérance d'une association d'un aliment diététique destiné à une fin médicale spécifique caractérisée par une faible teneur en polyamines et une chimiothérapie par docetaxel chez des patients.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002541-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002541-21</a>	Sprache
1024	2007-005793-31	NV Org. 2008 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the efficacy and safety of Org 3236 tablets in men with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) suggestive of Benign Prostat.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005793-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005793-31</a>	Endpunkte
1025	2004-001347-29	Odense University Hospital. 2004 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Treatment of patients with locally advanced rectal cancer. TEGAFOX (UFT/leukovorin og Oxaliplatin) before, during and after curatively intended radiotherapy. A Danish phase I/II trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001347-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001347-29</a>	Studientyp
1026	2015-005488-18	Oncoethix G. 2016 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IB Dose Exploration Trial with MK-8628, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005488-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005488-18</a>	Studientyp
1027	2010-020802-13	OncoGenex Technologies I. 2010 Dez 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase 3 Study Evaluating the Clinical Benefit of Adding Custirsen to Docetaxel Retreatment/Prednisone as an Option for Secondline Therapy in Men with.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020802-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020802-13</a>	Population
1028	2012-001461-32	OncoGenex Technologies Inc.. 2012 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study Comparing Cabazitaxel/Prednisone in Combination with Custirsen (OGX-011) to Cabazitaxel/Prednisone for Second-Line Chemotherapy in Men with Metastatic Castrate Resistant .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001461-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001461-32</a>	Population
1029	2006-006515-76	Oncolytics Biotech Inc. 2007 Jan 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Dose Targeted Phase I/II Study To Evaluate The Feasibility, Safety, And Biological Effects Of Intravenous Administration of A Wild-Type Reovirus (REOLYSIN™) in Combination With Paclitaxel and Carboplatin.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006515-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006515-76</a>	Studientyp

1030	2006-002190-49	Oncolytics Biotech Inc. 2006 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Centre Single-Arm Phase II Study To Evaluate The Biological Effects Of Intratumoral Administration of Wild-Type Reovirus (REOLYSIN™) in Combination with Low Dose Radiation in Patients With .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002190-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002190-49</a>	Studientyp
1031	2006-001619-31	Onyvax Limited. 2006 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE IIB TRIAL TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONY-P VACCINES IN THE MANAGEMENT OF PROSTATE CANCER WITHOUT DETECTABLE METASTASES FOLLOWING INITIAL ESCAPE FROM HORMONE TREATMENT. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001619-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001619-31</a>	Endpunkte
1032	2013-000830-37	OPKO Biologics Ltd.. 2013 Jul 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter Study Designed to Evaluate the Efficacy and Safety of a Long Acting hGH Product (MOD-4023) in Adult Subjects with Growth Hormone Deficiency. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000830-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000830-37</a>	Population
1033	2004-002353-31	Organisation name was not entered. 2004 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A fase I/II trial with docetaxel and gemcitabine in hormone refractory prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002353-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002353-31</a>	Studientyp
1034	2015-004826-32	Orion Corporation. 2016 Okt 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety and pharmacokinetics of ODM-207 in patients with selected advanced solid tumours: an open-label, non-randomised, uncontrolled, multicentre, first-in-human study with cohort expansion. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004826-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004826-32</a>	Studientyp
1035	2010-022802-41	Orion Corporation. 2011 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, MULTIPLE DOSE ESCALATION STUDY WITH A RANDOMISED PHASE I. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022802-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022802-41</a>	Studientyp
1036	2010-022803-24	Orion Corporation. 2011 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: SAFETY AND TOLERABILITY OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, EXTENSION STUDY TO STUDY 3104001.	Studientyp

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022803-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022803-24</a>	
1037	2010-018770-20	Oslo University Hospital. 2010 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II trial of vaccine therapy in curative resected prostate cancer patients using autologous dendritic cells loaded with mRNA from primary prostate cancer tissue, hTERT and surviving. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018770-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018770-20</a>	Studententyp
1038	2013-001249-15	Otsuka Novel PG. 2013 Nov 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Two-Part Phase 1/2a, Open-Label, Dose-Escalation Study to Evaluate the Tolerability and Preliminary Antitumour Activity of OPB-111001 in Patients with Advanced Cancers that are Poorly Responsive .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001249-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001249-15</a>	Studententyp
1039	2013-002223-42	Pfizer Inc. 2015 Okt 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF THE ANALGESIC EFFICACY AND SAFETY OF THE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF TANEZUMAB (PF-04383119) IN SUBJECTS WITH CANCER .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002223-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002223-42</a>	Population
1040	2018-000345-39	Pfizer Inc.. 2018 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study to Evaluate Safety and Anti-tumor Activity of Avelumab in Combination with Talazoparib In Patients with BRCA or ATM Mutant Tumors. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000345-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000345-39</a>	Population
1041	2017-001509-33	Pfizer Inc.. 2018 Mai 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 1B/2 STUDY TO EVALUATE SAFETY AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF AVELUMAB IN COMBINATION WITH THE POLY (ADENOSINE DIPHOSPHATE [ADP]-RIBOSE) POLYMERASE (PARP) INHIBITOR TALAZOPARIB IN PATIENTS WITH .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001509-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001509-33</a>	Studententyp
1042	2008-005181-31	Pfizer Inc.. 2009 Apr 29. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED MULTICENTER EFFICACY AND SAFETY STUDY OF TANEZUMAB AS ADD-ON THERAPY TO OPIOID MEDICATION IN PATIENTS WITH PAIN DUE TO BONE METASTASES. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005181-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005181-31</a>	Population
1043	2006-002276-17	Pharma Mar SA SU. 2006 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Study of Yondelis™ in Men with Advanced Prostate Carcinoma Estudio fase II con Yondelis en hombres con	Studententyp

		c  íncer de pr     stata avanzado. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002276-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002276-17</a>	
1044	2007-007241-12	Philogen S. 2008 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE I/II DOSE FINDING AND EFFICACY STUDY OF THE TUMOUR TARGETING HUMAN 131I-L19SIP MONOCLONAL ANTIBODY IN PATIENTS WITH CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007241-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007241-12</a>	Studientyp
1045	2014-003027-21	Piramal Imaging SA. 2015 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, multi center PET/CT (positron emission tomography/computed tomography) study for investigation of safety and diagnostic performance of the 68Ga labeled PET tracer [68Ga]RM2 following a .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003027-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003027-21</a>	Studientyp
1046	2012-004297-26	POLICLINICO UNIV. 2012 Dez 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III clinical study of PET-TC with [18f]Fluoroethylcholine ([18f]Fech) in prostate cancer: assessment of the additional role with respect to conventional imaging techniques. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004297-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004297-26</a>	Endpunkte
1047	2010-023827-34	POLICLINICO UNIV. 2011 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE III CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE ADDED ROLE OF 68Ga-DOTANOC PET-CT IN PATIENTS WITH NEUROENDOCRINE TUMORS. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023827-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023827-34</a>	Endpunkte
1048	2008-008301-22	POLICLINICO UNIV. 2010 Mrz 5. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II CLINICAL STUDY OF THE DIAGNOSTIC EFFICACY OF [18F]FLUOROETHYLCHOLINE ([18F]FECh) IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008301-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008301-22</a>	Studientyp
1049	2004-004448-30	POLICLINICO UNIV. 2005 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: METRONOMIC THERAPY ,ORAL SOMMINISTRATION OF LOW DOSES OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND DEXAMETHASONE IN PATIENTS WITH HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CARCINOMA. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004448-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004448-30</a>	Studientyp
1050	2006-000329-78	PROMEFARM. 2006 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Naburen enema for prevention of radiation proctitis. A multicentre randomised placebo-controlled dose-finding phase II study to evaluate efficacy, tolerability, acceptability and	Endpunkte



		compliance with en.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000329-78">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000329-78</a>	
1051	2013-002872-42	Puma Biotechnology I. 2014 Mrz 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Phase 2 Study of Neratinib in Patients With Solid Tumors With Somatic Human Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR, HER2, HER3) Mutations or EGFR gene amplification. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42</a>	Studientyp
1052	2014-001784-13	Queen Mary University of London. 2014 Dez 29. ClinicalTrialsRegister.eu: PROVENT: A randomised, double blind, placebo controlled feasibility study to examine the clinical effectiveness of aspirin and/or Vitamin D3 to prevent disease progression in men on active surveill.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001784-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001784-13</a>	Endpunkte
1053	2006-002210-36	Queen Mary University of London. 2006 Nov 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II study evaluating intravenous Melphalan with autologous whole blood stem cell transplantation (PBSCT) in patients with Androgen Ö_Independent Prostate Cancer (AIPC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002210-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002210-36</a>	Studientyp
1054	2012-000478-42	Queen Mary UoL. 2013 Feb 18. ClinicalTrialsRegister.eu: NEPTUNE: A Randomised Phase II Study of Neoadjuvant TAK-700 and Leuprorelin Acetate versus Surgery Alone in Intermediate and High Risk Clinically Localized Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000478-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000478-42</a>	Endpunkte
1055	2014-004513-90	Radboud UMC. 2015 Mrz 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Optimizing abiraterone (Zytiga) therapy by exploring the relation between an early biomarker - drug exposure - as a predictor for drug response in patients with mCRPC (OPTIMUM - STUDY). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004513-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004513-90</a>	Population
1056	2018-000779-33	Radboud University Medical Center. 2018 Nov 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Effect of a reduced dose on cognitive side effects of enzalutamide in frail mCRPC patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000779-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000779-33</a>	Population
1057	2017-002938-23	Radboud University Medical Center. 2018 Feb 6. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of rectal swab culture-guided antimicrobial prophylaxis in men undergoing prostate biopsy on infectious complications and cost of care: A randomized controlled trial in the Netherlands.	Endpunkte

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002938-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002938-23</a>	
1058	2015-000860-32	Radboud University Medical Center. 2015 Apr 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Personalizing enzalutamide (Xtandi <sup>®</sup> ) therapy by understanding the relation between the decrease in the expression profile of a panel of preselected microRNAs, tumor related mRNAs and treatment resp.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000860-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000860-32</a>	Studientyp
1059	2011-005168-14	Radboud University Nijmegen Medical Centre. 2012 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Lean Body Mass as a determinant of docetaxel pharmacokinetics and toxicity (LEANDOC). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005168-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005168-14</a>	Studientyp
1060	2015-005016-15	Radboudumc. 2016 Jun 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Accuracy of lymph node imaging in prostate cancer: A prospective cohort study to determine the concordance between two imaging modalities, <sup>18</sup> F-Combidex <sup>®</sup> magnetic resonance imaging (Nano MRI) and <sup>68</sup> Ga-.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005016-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005016-15</a>	Endpunkte
1061	2006-005518-11	-rebro University Hospital. 2007 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Epidural analgesia or opatient controlled regional analgesia for radical Retropubic Prostatectomy. A randomized, double-blind study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005518-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005518-11</a>	Endpunkte
1062	2016-004120-39	Region Sn. 2017 Mrz 13. ClinicalTrialsRegister.eu: An experimental pilot study on immune and inflammatory biomarkers in patients with advanced prostatecancer treated with degarelix vs. GnRH agonist and with cardiovascular disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004120-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004120-39</a>	Endpunkte
1063	2005-003997-74	Rigshospitalet. 2006 Feb 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Depletion of regulatory T-lymphocytes by intratumoral injection of antibodies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003997-74">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003997-74</a>	Studientyp
1064	2017-002276-37	Rigshospitalet DoCPNM&P. 2017 Aug 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II trial: uPAR-PET/MR in patients with newly diagnosed prostate cancer; non-invasive characterization of tumor aggressiveness. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002276-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002276-37</a>	Studientyp
1065	2013-005325-23	Rijnstate H. 2014 Jun 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Short-term Efficacy of Stellate Ganglion Block in Men to reduce Hot	Population

		Flushes related to Androgen Deprivation Therapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005325-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005325-23</a>	
1066	2005-002802-48	ROCHE. 2006 Sep 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of efficacy and safety of i.v. and oral ibandronate in elderly patients with bone metastases from solid tumors. A randomised phase II study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002802-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002802-48</a>	Population
1067	2006-005965-20	Roche AB. 2007 Mrz 7. ClinicalTrialsRegister.eu: EFFECTS OF THREE TREATMENT STRATEGIES ON ANEMIA AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS OR LYMPHOPROLIFERATIVE MALIGNANCIES: A RANDOMIZED 3-ARM STUDY ON ACTIVE (A) OR CONVENTIONAL (C) TRA.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005965-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005965-20</a>	Population
1068	2005-002027-13	Royal Marsden NHS Foundation Trust. 2005 Jul 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II study of docetaxel plus prednisolone plus diethylstilbestrol plus aspirin in androgen-independent prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002027-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002027-13</a>	Studientyp
1069	2005-006018-16	Royal MH. 2006 Feb 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Phase III Trial Of Low Dose DailyDexamethasone Versus Intermittent Dexamethasone Versus Prednisolone In Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006018-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006018-16</a>	Endpunkte
1070	2010-021128-92	sanofi-aventis group. 2010 Nov 11. ClinicalTrialsRegister.eu: MULTICENTRE, SINGLE-ARM, OPEN LABEL CLINICAL TRIAL INTENDED TO PROVIDE EARLY ACCESS TO CABAZITAXEL IN PATIENTS WITH METASTATIC HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH A DOCETAX.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021128-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021128-92</a>	Population
1071	2007-007942-36	sanofi-aventis recherche & développement. 2008 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multinational, Multicenter, Randomized, Double Blind Study comparing the Efficacy and Safety of AVE5026 with enoxaparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Major A.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007942-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007942-36</a>	Population
1072	2011-001506-96	sanofi-aventis recherche et développement. 2012 Mrz 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II Study of Cabazitaxel Combined with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC)	Population

		whose Disease has Progressed after Docetaxe.. <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>	
1073	2006-006277-24	sanofi-aventis recherche et d veloppement. 2008 Apr 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND PLACEBO-CONTROLLED PARALLEL GROUP STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 4 ADMINISTRATIONS OF XRP0038/NV1FGF 4mg AT 2Ô_WEEK INTERVALS ON AMPUTATION OR ANY DEATH IN CRITICAL LL.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006277-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006277-24</a>	Population
1074	2013-002505-62	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation. 2013 Nov 14. ClinicalTrialsRegister.eu: SarCaBon: A randomised phase II trial of Saracatinib versus placebo for cancer-induced bone pain. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002505-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002505-62</a>	Population
1075	2015-004425-13	Sk  Ñne University Hospital DoO. 2016 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospective evaluation of 68-Ga-PSMA-PET and early PSA kinetics during salvage radiotherapy for personalizing the management of men with relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004425-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004425-13</a>	Studenttyp
1076	2007-000759-32	SOFAR SPA. 2007 Apr 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of the efficacy of green tea catechins (Categ Plus) in the chemoprevention of prostatic carcinoma in patients with high grade PIN. A randomised multicentric, double blind clinical study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000759-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000759-32</a>	Intervention
1077	2006-005697-46	SOFAR SPA. 2007 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Prevention of actinic proctitis by beclomethasone dipropionate. A prospectic,randomised, double blind placebo controlled pilot study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005697-46">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005697-46</a>	Endpunkte
1078	2011-004627-12	SOGUG - Spanish Oncology Genitourinary Group. 2011 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase II Study of Weekly Cabazitaxel for Advanced Prostate Cancer in 'Unfit' Hormone-Refractory Patients Previously Treated with Docetaxel. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004627-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004627-12</a>	Studenttyp
1079	2014-003386-22	Sophiris Bio Corp. 2015 Jan 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Single Centre, Open Label, Phase IIa Study, Evaluating the Safety and Tolerability of Targeted Intraprostatic Administration of PRX302 to Treat Men with Histologically Proven, Clinically Signific..	Studenttyp

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003386-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003386-22</a>	
1080	2016-004694-41	Sophiris Bio Corp.. 2017 Feb 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Centre, Open Label, Phase IIb Study, Evaluating the Safety, Tolerability and Efficacy of Targeted Intraprostatic Administration of PRX302 to Treat Men with Histologically Proven, Clinically.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004694-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004694-41</a>	Studientyp
1081	2013-003809-26	Sotio a.s.. 2013 Dez 4. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, one-arm, multi-centre phase II clinical trial with second cycle of active cellular immunotherapy DCVAC/PCa in patients with localized prostate cancer after primary radical prostatectomy.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003809-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003809-26</a>	Studientyp
1082	2011-004985-14	Sotio a.s.. 2012 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, open-label, parallel-group, multi-centre phase II clinical trial of active cellular immunotherapy DCVAC/PCa in patients with localized prostate cancer after primary radical prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004985-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004985-14</a>	Endpunkte
1083	2011-004967-65	Sotio a.s.. 2012 Jan 11. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized, open-label, parallel-group, multi-centre phase II clinical trial with active cellular immunotherapy DCVAC/PCa in patients with localized high-risk prostate cancer after primary radiothe.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004967-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004967-65</a>	Endpunkte
1084	2017-004332-11	SPARKLE SRL. 2018 Mrz 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Use of <sup>64</sup> CuCl <sub>2</sub> PET/CT Imaging in the selection of patients with prostate cancer in biochemical relapse after prostatectomy, to be successfully treated with salvage radiotherapy on the prostatic bed. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004332-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004332-11</a>	Studientyp
1085	2011-003517-42	Spectrum Pharmaceuticals I. 2011 Nov 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 International, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Instillations of Intravesical Apaziquone vs. Placebo in Patie.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003517-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003517-42</a>	Population
1086	2008-000876-26	STEBA BIOTECH NV. 2008 Mai 2. ClinicalTrialsRegister.eu: 'VASCULAR-TARGETED PHOTODYNAMIC THERAPY USING WST11 IN PATIENTS WITH LOCALISED PROSTATE CANCE'. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000876-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000876-26</a>	Studientyp

1087	2009-012809-19	STEBA BIOTECH SA. 2009 Jul 15. ClinicalTrialsRegister.eu: VASCULAR-TARGETED PHOTODYNAMIC THERAPY USING WST11 IN PATIENTS WITH LOCALISED PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012809-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012809-19</a>	Studientyp
1088	2006-001530-40	STEBA FRAN. 2006 Jul 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Vascular targeted photodynamic therapy using WST09 for patients with untreated localised prostate cancer - Repeat procedure Ô' Phase IIa, Single centre, open-label study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001530-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001530-40</a>	Studientyp
1089	2017-000099-27	The Department of Urology. 2017 Apr 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial. <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>	Population
1090	2016-000869-23	The Institute of Cancer Research. 2017 Mrz 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Targeting cancer care with the use of genetic profiling. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000869-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000869-23</a>	Studientyp
1091	2008-000707-28	The Institute of Cancer Research. 2009 Mrz 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic carcinoma of the penis. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000707-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000707-28</a>	Population
1092	2008-002152-26	The Royal Marsden Foundation Trust and The Institute of Cancer Research. 2009 Jan 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised double-blind controlled phase III trial of hyperbaric oxygen therapy in patients suffering long-term adverse effects of radiotherapy for pelvic cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002152-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002152-26</a>	Endpunkte
1093	2014-005684-32	The Royal Marsden NHS Foundation. 2015 Dez 30. ClinicalTrialsRegister.eu: [18F] DIHYDRO-TESTOSTERONE PET IMAGING IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE PROSTATE CANCER. <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>	Studientyp
1094	2013-004055-20	The Royal Marsden NHS Foundation. 2014 Sep 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase II randomised trial of biomarkers to assess (dose-) response in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with	Population

		radium-223. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20</a>	
1095	2012-004211-31	The Royal Marsden NHS Foundation. 2014 Aug 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised double-blind controlled phase II trial of Tocovid SupraBio in combination with pentoxifylline (PTX) in patients suffering long-term adverse effects of radiotherapy for pelvic cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004211-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004211-31</a>	Population
1096	2004-002295-41	The University of Birmingham. 2009 Jan 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomised phase II/III study of Docetaxel plus Prednisolone vs. Docetaxel plus Prednisolone plus Zoledronic acid vs. Docetaxel plus Prednisolone plus Strontium-89 vs. Docetaxel plus Prednisolo.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002295-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002295-41</a>	Population
1097	2013-003865-32	Tokai Pharmaceuticals I. 2014 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Translational Investigation of Galeterone in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003865-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003865-32</a>	Population
1098	2014-005079-10	Tokai Pharmaceuticals Inc. 2015 Jul 14. ClinicalTrialsRegister.eu: ARMOR3-SV: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Controlled Study of Galeterone Compared with Enzalutamide in Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA with Metastatic Cast.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005079-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005079-10</a>	Population
1099	2011-004749-41	TweeSteden h. 2011 Dez 13. ClinicalTrialsRegister.eu: The effects of neoadjuvant hormonal therapy on the course of PSA and testosterone in patients with low and intermediate-risk prostate carcinoma (NEO-ONE); A randomized controlled trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004749-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004749-41</a>	Endpunkte
1100	2013-004398-28	UCL. 2016 Jun 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III double-blind placebo-controlled randomised trial assessing the effects of aspirin on disease recurrence and survival after primary therapy in common non-metastatic solid tumours. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004398-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004398-28</a>	Endpunkte
1101	2015-005046-55	Umeå University Hospital. 2016 Aug 23. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of [68Ga]PSMA PET/MRI in intermediate and high risk prostate cancer: a comparison with mpMRI, [11C]ACE PET/CT and histopathological validation.	Studientyp

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005046-55">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005046-55</a>	
1102	2015-000270-36	Ume ßÑ University Hospital. 2015 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized Phase II, open label multicenter cross-over study, to evaluate biomarkers, in 2nd line treatment of metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) with abiraterone and cabazit.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000270-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000270-36</a>	Population
1103	2014-001225-33	UNICANCER. 2014 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Secured access to vemurafenib for patients with tumors harboring BRAF genomic alterations. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001225-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001225-33</a>	Studententyp
1104	2009-012405-18	University College London. 2010 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Single site, phase II, double blind, randomised, placebo controlled study of the effect of dutasteride (Avodart)0.5 mg on the volume and characteristics of prostate cancer, as assessed by multifunc.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012405-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012405-18</a>	Endpunkte
1105	2009-017259-91	University Hospital Motol. 2010 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II clinical trial: Immunotherapy of prostate cancer patients in biochemical relapse with dendritic cell-based vaccine. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017259-91">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017259-91</a>	Intervention
1106	2009-017295-24	University Hospital Motol. 2010 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II clinical trial:Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer patients with dendritic cell-based vaccine (F ßize I/II klinick ß® studie imunoterapie hormon ßiln→ refraktern ß   ho karcinomu p.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017295-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017295-24</a>	Intervention
1107	2012-001249-41	University Hospital of Zurich and City Hospital Waid. 2013 Apr 12. ClinicalTrialsRegister.eu: Vitamin D3 Ô_'Omega3 Ô_' Home Exercise Ô_' HeALTHy Ageing and Longevity Trial Randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre clinical trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001249-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001249-41</a>	Intervention
1108	2012-002552-16	University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust. 2012 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Cabazitaxel in platinum pre-treated patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma who developed disease progression within 12 months of platinum based chemotherapy.	Population



		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002552-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002552-16</a>	
1109	2008-007028-25	University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust. 2010 Aug 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised Controlled Trial to Determine the Effect of Decapeptyl on Reduction of Prostate Volume Pre-Radiotherapy Compared with Standard Therapy (Zoladex). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007028-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007028-25</a>	Endpunkte
1110	2006-006595-38	University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust. 2007 Aug 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II, Open-Label, Single-Arm Study to Assess the Efficacy and Safety of Decapeptyl SR (3 mg and 11.25 mg formulations) when administered by subcutaneous injection. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006595-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006595-38</a>	Studientyp
1111	2016-002485-31	University Medical Center Groningen. 2017 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: Optimisation of [68Ga] PSMA-11 PET/CT Imaging Protocol for localizing primary prostate cancer prior to radical prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002485-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002485-31</a>	Studientyp
1112	2013-002415-10	University Medical Center Groningen. 2014 Feb 11. ClinicalTrialsRegister.eu: [18F]-labelled FDHT in PET/CT for detection and staging of bone metastases in hormone naive prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002415-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002415-10</a>	Population
1113	2012-005431-86	University Medical Center Groningen. 2014 Feb 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Evaluation of 18F-FDHT PET/CT as an early treatment response marker in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer to be treated with enzalutamide. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005431-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005431-86</a>	Population
1114	2007-007072-42	University Medical Center Utrecht. 2008 Jul 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Double-blind placebo-controlled randomized study to determine the effectiveness of magnesium oxide to reduce the prostate motion. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007072-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007072-42</a>	Intervention
1115	2007-004545-15	University Medical Center Utrecht. 2008 Jun 10. ClinicalTrialsRegister.eu: The Split Dose Study: Split dose Rhenium-188-HEDP regimen in hormone refractory prostate cancer patients with bone metastases; a phase I toxicity study and phase II efficacy study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004545-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004545-15</a>	Population

1116	2006-004564-32	University Medical Center Utrecht. 2007 Mrz 6. ClinicalTrialsRegister.eu: The Prostate CARE Study: Capecitabine (Xeloda <sup>®</sup> ) combined with Rhenium-188-HEDP in hormone refractory prostate cancer patients with bone metastases; a Capecitabine phase I dose escalation study and.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004564-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004564-32</a>	Population
1117	2012-003835-40	University of Birmingham. 2012 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicentre, phase II randomised controlled trial evaluating cabazitaxel versus docetaxel re-challenge for the treatment of metastatic Castrate Refractory Prostate Cancer, previously treated with.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003835-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003835-40</a>	Population
1118	2006-006679-18	University of Oslo ifbmsdon. 2007 Mrz 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Prostate Phytochemical & PUFA Intervention (PFPI) Norwegian title: Prostata Fytokjemikalie & PUFA Intervensjon (PFPI). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006679-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006679-18</a>	Intervention
1119	2016-002267-33	University of Oxford. 2017 Jun 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A parallel group phase I/II marker lesion study to assess the safety, tolerability and efficacy of intravenous or intravesical pembrolizumab in intermediate risk recurrent non-muscle invasive bladd.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002267-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002267-33</a>	Population
1120	2011-005438-20	University of Tampere. 2012 Mai 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Effects of short-term atorvastatin treatment on prostate cancer - a pre-surgical pilot trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005438-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005438-20</a>	Endpunkte
1121	2006-001128-38	Uppsala University Hospital. 2008 Sep 30. ClinicalTrialsRegister.eu: DNA Vaccine Coding for the Rhesus Prostate Specific Antigen (rhPSA) and Electroporation in Patients with Relapsed Prostate Cancer. A Phase I/II Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001128-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001128-38</a>	Studientyp
1122	2015-004214-14	Upsher-Smith Laboratories I. 2016 Okt 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1/2 Dose-escalation of USL311 as Single Agent and in Combination with Lomustine (CCNU) in Subjects with Advanced Solid Tumors, with Subsequent Single Agent and Combination Phase 2 Cohorts f.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004214-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004214-14</a>	Studientyp
1123	2005-002371-33	Urologische P. 2006 Jan 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Finasterid-unterstützte Diagnostik des Prostatakarzinoms bei	Studientyp

		Patienten mit BPH. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002371-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002371-33</a>	
1124	2011-004836-76	Urologkliniken US  . 2012 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Suprefact1 Can Suprefact be administrated every forth month with good castration effect. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004836-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004836-76</a>	Studententyp
1125	2014-002833-70	UZLeuven. 2014 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Radium-223 in patients with PSA progression and without clinical metastases following maximal local therapy: a pilot study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002833-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002833-70</a>	Studententyp
1126	2013-004009-25	ValiRx p. . ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase I/II, Dose Escalation Study to Assess the Safety and Tolerability of VAL201 in Patients with Locally Advanced or Metastatic Prostate Cancer and Other Advanced Solid Tumours. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004009-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004009-25</a>	Studententyp
1127	2008-005033-29	Vassilis Georgoulis PoIMoMDUoC. 2009 Jul 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II STUDY OF sunitinib IN PATIENTS WITH ADVANCED HORMONE RESISTANT AND CHEMOTHERAPY RESISTANT PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005033-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005033-29</a>	Studententyp
1128	2007-007137-38	Vejle H. 2008 Apr 9. ClinicalTrialsRegister.eu: En  Ñbent randomiseret fase II unders  ŕgelse af effekten af darbepoietin alfa (Aranesp «) til behandling af an  ªmi hos patienter med hormonrefrakt  ªr prostatacancer, der behandles med Taxotere. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007137-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007137-38</a>	Publikationstyp
1129	2007-003705-27	Vienna AKH. 2007 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: RANDOMIZED, CONTROLLED BIOMARKER STUDY EVALUATING THE ANTI-ANGIOGENIC ACTIVITY OF SUNITINIB IN HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER PATIENTS TREATED BY DOCETAXEL. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003705-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003705-27</a>	Endpunkte
1130	2007-004335-39	VU Medical Center. 2009 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase II trial of docetaxel plus carboplatin versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer patients who have progressed after response to prior docetaxel chemotherapy: RECARDO.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004335-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004335-39</a>	Endpunkte

1131	2017-000699-27	VU University Medical Center. 2018 Apr 25. ClinicalTrialsRegister.eu: Repeated Rhenium-188-HEDP versus Radium-223-chloride in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer; the RARE trial. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27</a>	Population
1132	2015-004937-29	VU University Medical Center. 2016 Jun 14. ClinicalTrialsRegister.eu: Towards early identification of response to CABAZItaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: potential of 18F-Choline PET-CT (CABAZIPET). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004937-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004937-29</a>	Population
1133	2005-003228-20	Yamanouchi Europe BV. 2006 Jan 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE II, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL STUDY OF YM155 IN SUBJECTS WITH HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER (HRPC) PREVIOUSLY TREATED WITH AT LEAST ONE PRIOR CHEMOTHERAPY REGIMEN. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003228-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003228-20</a>	Studientyp
1134	2016-004429-17	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2017 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL TESTING IPATASERTIB PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/PREDNISOLONE, RELATIVE TO PLACEBO PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/. <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>	Population
1135	2015-000269-30	.Hoffmann-La Roche Ltd. 2015 Aug 26. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30</a>	Studientyp
1136	2006-002119-28	.Hoffmann-La Roche Ltd.. 2006 Jul 17. ClinicalTrialsRegister.eu: Open label, randomized, multicenter study to investigate the efficacy and safety of once-weekly (reduced administration frequency) NeoRecormon $\gamma$ « (Epoetin beta) therapy versus thrice weekly NeoRecorm.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002119-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002119-28</a>	Population
1137	2011-001193-26	Acino Supply AG. 2011 Dez 21. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, one-arm, multiple dose study in patients with prostate cancer to demonstrate efficacy of a one month goserelin 3.6 mg implant in a two months treatment (2 application periods) and PK..	Studientyp

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001193-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001193-26</a>	
1138	2009-016200-23	Acino Supply AG. 2009 Dez 15. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multiple dose Phase III clinical study in patients with prostate cancer to investigate the clinical efficacy and safety of a new GnRH implant (ACINO Goserelin 10.8 mg Implant) applie.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016200-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016200-23</a>	Studientyp
1139	2010-021870-12	Active Biotech AB. 2011 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tasquinimod in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021870-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021870-12</a>	Population
1140	2009-009216-53	Allergan Ltd. 2009 Apr 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Long-term Follow-up Study of the Safety and Efficacy of Two Dose Levels of BOTOX™ (Botulinum Toxin Type A) Purified Neurotoxin Complex in Patients with Urinary Incontinence Due to Ne.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009216-53">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009216-53</a>	Endpunkte
1141	2004-004010-17	Amersham plc and its Amersham Health affiliates taGH. 2004 Dez 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, multi-centre, phase 2a study to assess the feasibility and safety of intravenous bolus administration of 99mTc-NC100692 Injection in imaging metastases in late stage cancer patients. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004010-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004010-17</a>	Population
1142	2006-000848-65	Amgen Inc. 2006 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Denosumab Compared With Zoledronic Acid (Zometa) in the Treatment of Bone Metastases in Subjects with Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000848-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000848-65</a>	Population
1143	2006-000341-19	Amgen Inc. 2006 Mai 5. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Denosumab Compared with Zoledronic Acid (Zometa) in the Treatment of Bone Metastases in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000341-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000341-19</a>	Population
1144	2004-000512-17	Amgen Inc. 2004 Okt 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study to Evaluate AMG 162 in the Treatment of Bone Loss in Subjects Undergoing Androgen-Deprivation Therapy for Non-metastatic Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000512-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000512-17</a>	Endpunkte

1145	2006-004264-31	Ardana Bioscience Ltd. 2007 Feb 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II multi-centre, open-label study investigating the efficacy and safety of a new GnRH antagonist, Teverelix, long-acting formulation in patients with advanced prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004264-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004264-31</a>	Studenttyp
1146	2006-004572-13	Ardana Bioscience Ltd. 2006 Nov 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II multi-centre, randomized, open-label study investigating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of two loading dose regimens of a new GnRH antagonist, Teverelix, lon.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004572-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004572-13</a>	Population
1147	2005-005742-39	Ardana Bioscience Ltd. 2006 Feb 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II single centre, open-label study investigating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of a loading dose regimen of a new GnRH antagonist, Teverelix, long-acting formu.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005742-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005742-39</a>	Studenttyp
1148	2005-002100-42	Ardana Bioscience Ltd. 2005 Aug 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II single centre, open-label study investigating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of a loading dose regimen of a new GnRH antagonist, Teverelix, long-acting formu.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002100-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002100-42</a>	Studenttyp
1149	2004-001648-64	ardana LTD. 2004 Sep 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II multicentre, open-label study investigating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety of a loading dose regimen of a new GnRH antagonist, Teverelix 90 mg, long-acting f.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001648-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001648-64</a>	Studenttyp
1150	2010-023382-22	Astellas Pharma Europe BV. 2011 Feb 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase I/II, multi-center, open label study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and anti-tumor activity of ASP9521 in patients with metastatic castrate-resistant p.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023382-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023382-22</a>	Population
1151	2010-021287-16	Astellas Pharma Europe BV. 2010 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021287-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021287-16</a>	Studenttyp
1152	2012-000101-69	Astellas Pharma Europe Ltd.. 2013 Jul 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An exploratory, open label, single-	Population

		arm study to evaluate the effect of Eligard <sup>†</sup> 6-month on biomarkers of disease in patients with metastatic prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000101-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000101-69</a>	
1153	2016-001694-32	Astellas Pharma Global Development I. 2017 Jan 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001694-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001694-32</a>	Studientyp
1154	2007-003228-39	AstraZeneca AB. 2008 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 in Combination with Docetaxel in Comparison with Docetaxel in Patients with Metasta.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003228-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003228-39</a>	Population
1155	2007-003227-20	AstraZeneca AB. 2007 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III, Randomised, Double-blind Study to Assess the Efficacy and Safety of 10 mg ZD4054 versus Placebo in Patients with Hormone-resistant Prostate Cancer and Bone Metastasis who are Pain Free.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003227-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003227-20</a>	Population
1156	2004-003885-14	Aventis Pharma SA. 2005 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: Multidisciplinar, multicenter, randomized phase III clinical trial comparing taxotere plus estramustine phosphate plus prednisone, versus taxotere prednisone, in advanced prostate carcinoma patient.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003885-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003885-14</a>	Endpunkte
1157	2010-021196-85	Bavarian Nordic I. 2012 Mai 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Phase 3 Efficacy Trial of PROSTVAC-V/F <sup>†</sup> GM-CSF in Men With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Metastatic, Castrate-Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021196-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021196-85</a>	Population
1158	2014-002407-25	Bayer AG. 2014 Nov 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 4 long-term follow-up study to define the safety profile of radium-223 dichloride. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25</a>	Population
1159	2008-006022-34	Bayer HealthCare AG. 2009 Jan 2. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II study of sorafenib plus bicaluamide vs. placebo plus bicalutamide in castration-resistant asymptomatic or mildly symptomatic metastatic prostate cancer patients who	Population

		had orchiect.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006022-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006022-34</a>	
1160	2014-000273-39	Belfast Health and Social Care Trust. 2015 Jul 13. ClinicalTrialsRegister.eu: Neo-adjuvant Androgen Deprivation Therapy, Pelvic Radiotherapy and Radium-223 for new presentation T1-4 N0/1 M1B adenocarcinoma of prostate (ADRRAD Trial). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39</a>	Population
1161	2007-007666-38	Bracco Imaging SPA. 2008 Nov 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III study to compare SonoVue guided prostate biopsy with systematic biopsy in the detection of prostate malignant lesions in patients with suspected prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007666-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007666-38</a>	Studientyp
1162	2008-000087-16	Bristol-Myers Squibb International Corporation. 2009 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. Revised protocol 02 incorporating Amendment 02 & 03 & Administrative Lette.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16</a>	Endpunkte
1163	2006-003933-33	Bundeswehr. 2006 Dez 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical value of Choline-Positron-Emission-Tomography combined with Magnetic Resonance Imaging by software fusion for pre-therapeutic staging of prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003933-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003933-33</a>	Studientyp
1164	2006-004553-17	Celgene Corporation. 2007 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, ACTIVE- CONTROL, PARALLEL-GROUP STUDY TO DETERMINE THE SAFETY OF AND TO SELECT A TREATMENT REGIMEN OF CC-4047 EITHER AS SINGLE-AGENT O.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004553-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004553-17</a>	Population
1165	2005-002738-36	Cell Genesys Inc. 2005 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase III Randomized, Open-Label Study of CG1940 and CG8711 Versus Docetaxel and Prednisone in Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer who are Chemotherapy-Naïve. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002738-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002738-36</a>	Population
1166	2005-003275-20	Cell Genesys Inc.. 2005 Okt 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Docetaxel in Combination with CG1940 and CG8711 versus Docetaxel and Prednisone in Taxane-Naïve Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer..	Population



		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003275-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003275-20</a>	
1167	2006-001671-38	Centocor BV. 2007 Mai 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter, Open-label Study of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) in Combination with Mitoxantrone versus Mitoxantrone in Subjects with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Canc.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001671-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001671-38</a>	Population
1168	2006-005766-39	Centocor BV. 2007 Apr 3. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase 2 Study of a Human Monoclonal Antibody to Human $\alpha$ V Integrins (CNTO 95) in Combination With Docetaxel and Prednisone for the First-Line Treatment of Su.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005766-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005766-39</a>	Population
1169	2005-001602-76	Charit <sup>®</sup> - Univ. 2005 Jul 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase III clinical trial comparing treatments of hormone-refractory prostate cancer (HRPC) with Docetaxel: continuous treatment vs. intermittent repetition of treatment after progression. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001602-76">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001602-76</a>	Population
1170	2013-004489-32	CureVac AG. 2014 Mrz 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label Randomised Phase II Trial of RNAActive $\gamma$ « Cancer Vaccine (CV9104) in high risk and intermediate risk patients with prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004489-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004489-32</a>	Endpunkte
1171	2011-006314-14	CureVac AG. 2012 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase I/II Trial of RNAActive $\gamma$ «-derived Cancer Vaccine (CV9104) in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients with Metastatic Castrate-refractory P.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006314-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006314-14</a>	Population
1172	2008-003967-37	CureVac G. 2008 Dez 8. ClinicalTrialsRegister.eu: Safety and efficacy trial of a RNAActive $\gamma$ «-derived prostate cancer vaccine in hormone refractory disease. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003967-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003967-37</a>	Studientyp
1173	2016-001815-19	Deutsches Krebsforschungszentrum D. 2017 Aug 4. ClinicalTrialsRegister.eu: An open-label, single-arm, rater-blinded, multicenter phase 1/2 study to assess safety and diagnostic accuracy and radiotherapeutic implications of pre-operative Ga-68-PSMA-11 PET/CT imaging in com.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001815-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001815-19</a>	Studientyp

1174	2014-002071-29	DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA MEDICA USL. 2014 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMIZED PROSPECTIVE MULTICENTRE PHASE II STUDY OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY (ADT) PLUS RADIOTHERAPY WITH OR WITHOUT ABIRATERONE ACETATE AND PREDNISONE IN LOCALLY ADVANCED VERY HIGH-RISK PRO.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002071-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002071-29</a>	Endpunkte
1175	2009-016800-22	Eli Lilly and Company limited. 2010 Mai 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Clinical Study to Evaluate Daily Oral Doses of LY500307 for 24 weeks in Men with Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and Prostatic Enlargement Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia (B.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016800-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016800-22</a>	Population
1176	2009-011850-17	Eli Lilly and Company limited. 2009 Okt 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Effect on Unassisted Erectile Function of the Early Use of Tadalafil 5 mg Once a Day and Tadalafil 20 mg On Demand Treatment for.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011850-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011850-17</a>	Endpunkte
1177	2007-004907-37	Eli Lilly and Company limited. 2008 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized phase 2 study of LY2181308 in combination with docetaxel versus docetaxel in hormone refractory prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004907-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004907-37</a>	Population
1178	2009-011498-34	Ergomed Clinical Research Limited. 2009 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multi-Center Phase I/II Dose Escalation Study to Investigate the Safety and Tolerability of Multiple Doses of Oral Tasidotin HCL in Patients with Advanced Solid Tumors (part A), and .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011498-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011498-34</a>	Population
1179	2009-011020-65	European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2011 Feb 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking therapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011020-65">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011020-65</a>	Population
1180	2014-001162-10	European Uro- Oncology Group (. 2015 Mai 6. ClinicalTrialsRegister.eu: An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Hormono-Na  eve patients with Metastatic Prostate ..	Population

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001162-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001162-10</a>	
1181	2007-002082-13	Falk PG. 2008 Jul 9. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, comparative phase II pilot study on the efficacy and tolerability of an 8-week rectal treatment with 2 mg budesonide or placebo for the pr.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002082-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002082-13</a>	Endpunkte
1182	2008-000585-22	Ferring AG. 2008 Jun 20. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multi-Centre, Uncontrolled, Exploratory Study, Investigating Degarelix One-Month Dosing Regimen as Second-Line Hormonal Treatment after PSA-Failure in GnRH Agonist Treated Patients w.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000585-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000585-22</a>	Studientyp
1183	2015-000357-20	Ferring PA. 2015 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Evaluating Two Subcutaneous Injection Techniques and Intramuscular Administration of Degarelix in Patients with Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000357-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000357-20</a>	Studientyp
1184	2007-003578-24	Ferring PA. 2008 Jun 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A single-centre, open-label, randomised explorative pharmacokinetic/pharmacodynamic study of the gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist degarelix (FE 200486) in patients with benign pro.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003578-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003578-24</a>	Population
1185	2013-001790-25	Foresee Pharmaceuticals Co. L. 2014 Sep 1. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Single-Arm Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Behavior of Leuprolide Mesylate for Injectable Suspension (LMIS 50 mg) in Subjects with Advanced Prostate Carcinoma. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001790-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001790-25</a>	Studientyp
1186	2007-001703-38	GlaxoSmithKline Research and Development Ltd. 2007 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Assessing the Efficacy and Safety of Dutasteride (AVODARTÓ) 0.5 mg in Extending the Time to PSA Doubling in Men with Prostate Cancer and Biochem.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001703-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001703-38</a>	Endpunkte
1187	2014-002484-15	GmbH AMW. 2015 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multiple dose, Phase III clinical study in patients with prostate cancer to investigate the clinical efficacy of AMW goserelin 3.6 mg implant in its application system.	Studientyp

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002484-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002484-15</a>	
1188	2011-006014-14	GmbH AMW. 2012 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multiple dose Phase III clinical study in patients with prostate cancer to investigate the clinical efficacy and safety of a new GnRH implant (AMW Leuprorelin 10.72 mg implant) appl.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006014-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006014-14</a>	Studientyp
1189	2010-018735-18	GmbH AMW. 2011 Feb 7. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, multiple dose Phase III clinical study in patients with prostate cancer to investigate the clinical efficacy and safety of a new GnRH implant (AMW Goserelin 10.8 mg Implant) applied .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018735-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018735-18</a>	Endpunkte
1190	2009-015881-71	GmbH AMW. 2010 Feb 12. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, parallel group, multiple dose Phase III clinical study in patients with prostate cancer to investigate the clinical efficacy and safety of two new GnRH implants (AMW Goserelin 3.6 mg.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015881-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015881-71</a>	Endpunkte
1191	2008-002338-31	Hannover Medical School. 2008 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Prospektive randomisierte Phase II Studie zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem hormonrefrakt -ñren Prostatakarzinom mittels LHRH-Analoga und Somatostatin-Analoga unter Ber -ñcksichtigung .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002338-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002338-31</a>	Endpunkte
1192	2005-005058-31	IPSEN FARMACEUTICA BV. 2006 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: PHASE II MULTI-CENTRIC, RANDOMISED, OPEN-LABEL, PARALLEL-GROUP STUDY TO ASSESS THE NON-INFERIORITY OF PAMORELIN-« 11,25MG SC INJECTED VERSUS PAMORELIN-« 11,25MG IM INJECTED IN PATIENTS SUFFERING FROM.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005058-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005058-31</a>	Endpunkte
1193	2012-001038-32	Ipsen P. 2012 Sep 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PROOF OF CONCEPT STUDY OF MAINTENANCE THERAPY WITH TASQUINIMOD IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER WHO ARE NOT PROGRESSING.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001038-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001038-32</a>	Population
1194	2008-002210-22	Janssen Oncology I. 2008 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Extended Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients with Advanced Prostate Cancer Who Have Failed	Studientyp

		Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy and Completed Clinical Study COU-AA.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002210-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002210-22</a>	
1195	2013-002553-29	Jens S  . 2013 Aug 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Metabolic changes due to iatrogenic hypogonadism in patients with prostate cancer: orchiectomy vs. triptorelin. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002553-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002553-29</a>	Endpunkte
1196	2010-022253-42	Kantonsspital S. 2012 Feb 14. ClinicalTrialsRegister.eu: An open, multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid <sup>TM</sup> ) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line therapy for patients with relapsed or refracto.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022253-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022253-42</a>	Population
1197	2008-000678-19	Klinikum der Univ. 2010 Aug 5. ClinicalTrialsRegister.eu: Feasibility and efficacy of Lenalidomide maintenance after salvage immuno-chemotherapy induction in relapsed or refractory mantle cell lymphoma - a phase II study of the European MCL Network. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000678-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000678-19</a>	Population
1198	2006-005607-33	KOMINOX USA I. 2008 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Clinical Phase II Study in Patients with Prostate Cancer and Bone Metastases with KML001 (KOMINOX <sup>TM</sup> ). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005607-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005607-33</a>	Population
1199	2010-020681-16	Lunamed Operations AG. 2010 Okt 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A PILOT STUDY TO INVESTIGATE THE SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF A DAILY DOSE OF 500MG. LU901 (4PHENYL-BUTYRATE, CONTROLLED RELEASE TABLETS) IN ADDITION TO STANDARD HORMONAL TREATMENT IN PATIE.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020681-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020681-16</a>	Studientyp
1200	2005-003971-19	MEDA AB. 2006 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Clinical study to evaluate the ability of MUSE to increase erectile function in post-radical prostatectomy patients - Randomised, controlled, open study with two parallel groups comparing MUSE 250.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003971-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003971-19</a>	Endpunkte
1201	2006-000205-34	Medical RC. 2007 Apr 27. ClinicalTrialsRegister.eu: Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination After Local Surgery. A randomised controlled trial for patients with	Endpunkte

		prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000205-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000205-34</a>	
1202	2010-021529-11	Merck KG. 2011 Mrz 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter Phase II trial investigating two doses of EMD 525797 in subjects with asymptomatic or mildly symptomatic metastatic castrate-resistant pr.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021529-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021529-11</a>	Population
1203	2016-002312-41	Merck Sharp & Dohme Corp.. 2016 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002312-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002312-41</a>	Population
1204	2006-001702-88	Novacea I. 2006 Aug 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating DN-101 in Combination with Docetaxel in Androgen-Independent Prostate Cancer (AIPC) (ASCENT-2). <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001702-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001702-88</a>	Population
1205	2007-005460-28	Novartis Farmac $\text{F}$ utica SA. 2008 Jul 18. ClinicalTrialsRegister.eu: Estudio multic $\text{F}$ ontrico, abierto, de acceso expandido de RAD001, en pacientes con carcinoma renal metast $\text{F}$ isico que han progresado a pesar de la terapia con inhibidor de tirosina quinasas del receptor.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005460-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005460-28</a>	Population
1206	2006-001822-23	Novartis Farmac $\text{F}$ utica SA. 2006 Jul 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Multicenter Phase II Trial of Patupilone (EPO906) plus Prednisone versus Docetaxel (Taxotere $\text{a}$ ) plus Prednisone in Patients with Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001822-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001822-23</a>	Population
1207	2005-002132-94	Novartis PG. 2008 Aug 18. ClinicalTrialsRegister.eu: $\hat{\text{O}}$ _zEffect of intravenous Zoledronic Acid on Bone Metabolism given over 4 month in patients with prostate cancer or breast cancer and bone metastasis. A prospective, single-arm multicenter study $\hat{\text{O}}$ _ (Z.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002132-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002132-94</a>	Studenttyp
1208	2006-000218-19	Novartis PG. 2008 Mai 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A single stage phase II, multi-centre, open label study of Glivec in combination with pioglitazone, etoricoxib, dexamethasone and low-dose treosulfane for anti-inflammatory and angiostatic	Studenttyp

		treatmen.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000218-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000218-19</a>	
1209	2016-001860-12	Novartis Pharma Services. 2017 Jan 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase I/II, multicenter, open-label study of MAK683 in adult patients with advanced malignancies. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001860-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001860-12</a>	Studientyp
1210	2005-004765-42	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. 2006 Mai 3. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open label Randomised, multicentre study to evaluate the efficacy of two Zometa (Zoledronic acid) schedules on bone mineral density in prostate cancer patients undergoing Androgen deprivation T.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004765-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004765-42</a>	Endpunkte
1211	2008-000926-38	Novosis AG. 2008 Mai 8. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, parallel group, multiple dose Phase III clinical study in patients with prostate cancer to demonstrate the non-inferiority of a new Novosis Leuprorelin 3.57 mg implant versus the ref.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000926-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000926-38</a>	Endpunkte
1212	2012-002411-26	Oslo University Hospital. 2013 Mrz 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE I/IIA STUDY OF UV1 VACCINATION IN PATIENTS WITH HORMONE-SENSITIVE METASTATIC PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002411-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002411-26</a>	Population
1213	2016-002735-16	Otto-von-Guericke-Univ. 2016 Dez 13. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 <sup>®</sup> ). <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>	Population
1214	2006-006538-16	Pfizer Inc. 2007 Mrz 30. ClinicalTrialsRegister.eu: AN OPEN-LABEL SUNITINIB MALATE (SU011248) CONTINUATION PROTOCOL FOR PATIENTS WHO HAVE COMPLETED A PRIOR SUNITINIB STUDY AND ARE JUDGED BY THE INVESTIGATOR TO HAVE THE POTENTIAL TO BENEFIT FROM SUNI.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006538-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006538-16</a>	Studientyp
1215	2005-002717-21	Pfizer Inc. 2006 Jul 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 2, RANDOMIZED, NON-COMPARATIVE, TWO-ARM OPEN LABEL, MULTIPLE-CENTER STUDY OF CP-751,871 IN COMBINATION WITH DOCETAXEL/PREDNISONE IN CHEMOTHERAPY- NA   _VE (ARM A) AND DOCETAXEL/PREDNISONE REF..	Studientyp

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002717-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002717-21</a>	
1216	2011-003154-12	Privatärztliche urologische Partnerschaft GbR E. 2011 Nov 16. ClinicalTrialsRegister.eu: Circulating Tumor Cells in Patients with Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer Undergoing Zoledronate Therapy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003154-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003154-12</a>	Population
1217	2010-020825-42	Radiation Therapy Oncology Group. 2010 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE III PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL OF DOSE-ESCALATED RADIOTHERAPY WITH OR WITHOUT SHORT-TERM ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY FOR PATIENTS WITH INTERMEDIATE-RISK PROSTATE CANCER. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020825-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020825-42</a>	Endpunkte
1218	2007-002815-20	Royal Surrey CH. 2007 Okt 9. ClinicalTrialsRegister.eu: A Prospective Randomised Pilot Study of Metformin and Lifestyle Intervention in the Prevention of Metabolic Syndrome due to Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002815-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002815-20</a>	Endpunkte
1219	2006-003087-59	sanofi aventis recherche et developpement. 2006 Nov 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Open Label Multi-Center Study of XRP6258 At 25 mg/m2 in Combination With Prednisone Every 3 Weeks Compared To Mitoxantrone in Combination With Prednisone For The Treatment of Hormone .. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003087-59">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003087-59</a>	Population
1220	2004-002203-32	sanofi-aventis group. 2006 Feb 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase III Trial Comparing Immediate Adjuvant Hormonal Therapy (ELIGARD™ leuprolide acetate) in Combination with TAXOTERE™ (docetaxel) Administered Every Thre.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002203-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002203-32</a>	Endpunkte
1221	2006-004756-20	sanofi-aventis recherche & developpement. 2007 Sep 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy and Safety of Aflibercept Versus Placebo Administered Every 3 Weeks in Patients Treated with Docetaxel / Prednisone for Metastat.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004756-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004756-20</a>	Population
1222	2014-001158-41	SPARKLE SRL. 2016 Feb 19. ClinicalTrialsRegister.eu: Technical and diagnostic performances of PET/CT with <sup>64</sup> Cu(II)Cl <sub>2</sub> in localization of metastases from prostate carcinoma, in patients undergoing restaging for disease	Population



		progression during ADTÖ__. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001158-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001158-41</a>	
1223	2010-021900-93	STEBA BIOTECH SA. 2010 Okt 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A European randomised Phase 3 study to assess the efficacy and safety of TOOKAD <sup>TM</sup> Soluble for low risk localised prostate cancer compared to Active Surveillance. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021900-93">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021900-93</a>	Intervention
1224	2016-003599-39	Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). 2017 Dez 13. ClinicalTrialsRegister.eu: PROMET - Multicenter, Randomized Phase II Trial of Salvage Radiotherapy +/- Metformin for Patients with Prostate Cancer after Prostatectomy. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003599-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003599-39</a>	Endpunkte
1225	2010-021011-16	Teva Pharmaceutical Industries L. 2010 Sep 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized Phase 3 Study Comparing Standard First-Line Docetaxel/Prednisone to Docetaxel/Prednisone in Combination with Custirsen (OGX-011) in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021011-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021011-16</a>	Population
1226	2017-002345-29	Turku University Hospital. 2018 Aug 10. ClinicalTrialsRegister.eu: The effect of androgen deprivation therapy on the expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostate cancer. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002345-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002345-29</a>	Studientyp
1227	2012-000142-35	UNICANCER. 2014 Mai 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A prospective randomised phase III study of androgen deprivation therapy with or without local radiotherapy with or without abiraterone acetate and prednisone in patient with metastatic hormone-na.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000142-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000142-35</a>	Population
1228	2012-005717-39	Universität dS. 2014 Apr 7. ClinicalTrialsRegister.eu: 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.. <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>	Population
1229	2013-004879-13	Universitätsklinikum F. 2014 Dez 8. ClinicalTrialsRegister.eu: <sup>223</sup> Ra-RT; Phase II open-label study to evaluate the efficacy and safety of Radium-223 dichloride in combination with external beam radiotherapy (EBRT) vs. EBRT alone in the treatment of advanced castr..	Population

		<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004879-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004879-13</a>	
1230	2010-024164-18	University Medical Center Hamburg-Eppendorf. 2011 Jun 20. ClinicalTrialsRegister.eu: Single-arm, open-label, monocentric Phase II study evaluating the efficacy and safety of BIBW 2992 (Afatinib) for the treatment of patients with HER2-positive, hormone-refractory prostate cancer af.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024164-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024164-18</a>	Studientyp
1231	2005-004378-25	Urologische Klinik und Poliklinik KGdLM. 2005 Dez 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A randomized, double-blinded, multicentric phase II trial to optimize the treatment of the hormon refractory prostatic carcinoma in patients without preceding chemotherapy with Sorafenib + Docetaxe.. <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004378-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004378-25</a>	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)*</i>			
1232	NCT02141659	Takeda. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: This is a Phase 1, Open-label, and Multicenter Study to Evaluate the Tolerability, Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of TAK-385 in Japanese Patients With Androgen Deprivation Treatment-naïve Nonmetastatic Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141659">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141659</a>	Studientyp
1233	NCTR	Other Collaborative groups Trans Tasman Radiation Oncology Group (. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: A randomised trial investigating the effectiveness of different durations of maximal androgen deprivation prior to and during definitive radiation therapy for locally advanced carcinoma of the prostate. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000237482">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000237482</a>	Endpunkte
1234	NCT01985828	Advocate HC. 2018 Mrz 5. WHO ICTRP: CyberKnife™ as Monotherapy or Boost SBRT for Intermediate or High Risk Localized Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01985828</a>	Studientyp
1235	NCT01488968	AHS Cancer CA. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Conventional Versus Hypofractionated Radiation in High Risk Prostate Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488968">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01488968</a>	Studientyp
1236	CTRI/2012/08/002905	Amgen Technology Pvt Ltd. 2018 Dez 5. WHO ICTRP: A Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate New or Worsening Lens Opacifications in Subjects with Non-metastatic Prostate Cancer Receiving Denosumab for Bone	Endpunkte

		Loss due to Androgen-Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002905">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/08/002905</a>	
1237	NCT02155998	AstraZeneca. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Non-Interventional Study PREVENT. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02155998</a>	Studientyp
1238	NCT01303692	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Comparison of Bone Mineral Loss in Prostate Cancer Patients Who is Receiving GnRH Agonist and -Plus Anti-androgen Agent. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01303692">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01303692</a>	Studientyp
1239	NCT01284608	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Metabolic Changes in Prostate Cancer Patients With Androgen-ablation Therapy (AAT). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01284608">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01284608</a>	Studientyp
1240	NCT01025479	AstraZeneca. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Prevalence of Osteoporosis in Korean Prostate Cancer Patients Who is Receiving LHRH Agonist and/or Anti-androgen Agent. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025479">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025479</a>	Studientyp
1241	ACTRN12618001155280	Australian Catholic University. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: EX-HEART TRIAL: Exercise for heart health in prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001155280">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001155280</a>	Endpunkte
1242	NCT02472275	Barbara Ann Karmanos Cancer Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: PLX3397, Radiation Therapy, and Antihormone Therapy in Treating Patients With Intermediate- or High-Risk Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02472275">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02472275</a>	Studientyp
1243	ACTRN12618000664246	Basrah university. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Studying the need of medical treatment together with removal of the testes surgically to treat men with late cancer of prostate. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000664246">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000664246</a>	Endpunkte
1244	ISRCTN75282423	Belfast Health and Social Care Trust (UK). 2018 Okt 22. WHO ICTRP: Nutrition and physical activity trial in prostate cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75282423">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN75282423</a>	Intervention

1245	ACTRN126160 01311448	Blacktown H. 2016 Sep 26. WHO ICTRP: Impact of resistance training on androgen deprivation-induced adverse effects on protein metabolism, body composition and muscle function in prostate cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001311448">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001311448</a>	Endpunkte
1246	NCT02108613	British Columbia Cancer Agency. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Living Well on Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02108613">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02108613</a>	Endpunkte
1247	NCT01418040	Calvary Mater Newcastle A. 2018 Feb 12. WHO ICTRP: PROstate Cancer Imaging, Treatment and Toxicity (PROCITT). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418040">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01418040</a>	Studientyp
1248	NCT02324998	Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: Studying the Effects of Olaparib (T <sup>777</sup> Degarelix) Given to Men With Intermediate/High Risk Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324998</a>	Endpunkte
1249	JPRN- UMIN00000282 2	Cancer Research Center for Innovative cancer therapy KUSom. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Pilot study for randomized clinical trial of bicaltamide alone versus bicaltamide plus goserelin acetate in patients with PSA failure after radical prostatectomy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00000282">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00000282</a>	Endpunkte
1250	NCT00967954	Cancer Research UK at Cambridge Research Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of Blood and Tissue Samples From Patients Receiving Androgen Deprivation for Newly Diagnosed Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00967954">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00967954</a>	Studientyp
1251	NCT03511196	Center and Research Institute. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: Intermittent Androgen Deprivation Therapy for Stage IV Castration Sensitive Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511196</a>	Studientyp
1252	ACTRN126140 00113651	Charities/Societies/Foundations New Zealand Cancer Society. 2014 Feb 10. WHO ICTRP: An examination of the physical and psychological benefits of a home-based physical activity programme (The Man Plan) for prostate cancer survivors on androgen deprivation therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000113651">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000113651</a>	Studientyp

1253	JPRN-UMIN000012967	Chiba Cancer Center. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Randomized control study to evaluate the efficacy of Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012967">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012967</a>	Population
1254	NCT03703778	Chinese University of Hong Kong. 2018 Okt 22. WHO ICTRP: Real-life Evaluation of the Effect of ADT in Prostate Cancer Patients in Asia (READT Asia Study). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703778">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03703778</a>	Studientyp
1255	JPRN-UMIN000014243	Clinical Research Support Center. 2018 Jul 17. WHO ICTRP: Randomized controlled study of GnRH antagonist monotherapy and CAB with GnRH agonist plus bicartamide for patients with metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014243">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014243</a>	Population
1256	ACTRN12608000170325	Commercial sector/Industry Abbott pharmaceuticals Pty Ltd. 2013 Sep 9. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of changing testosterone levels on quality of life and physiology in men with prostate cancer undergoing hormone therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000170325">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12608000170325</a>	Studientyp
1257	NCT03761160	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: Mobile Health App to Mitigate the Metabolic Effects of Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761160">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761160</a>	Endpunkte
1258	NCT03070145	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Okt 22. WHO ICTRP: Exercise Intervention Among Men With Prostate Cancer Initiating Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070145">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070145</a>	Endpunkte
1259	NCT01959542	Dana-Farber Cancer Institute. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Early Changes In Multiparametric MRI In Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959542">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959542</a>	Studientyp
1260	ACTRN12614000317695	Deakin University. 2018 Nov 26. WHO ICTRP: The efficacy of exercise training and nutritional supplementation in prostate cancer survivors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000317695">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000317695</a>	Endpunkte
1261	JPRN-UMIN000017242	Department of Hygiene and Preventive Medicine SoHSaNUoT. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Effectiveness of Adjuvant Intermittent Endocrine Therapy Following Neoadjuvant Endocrine Therapy and External Beam Radiation Therapy in	Endpunkte

		Men With Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017242">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017242</a>	
1262	JPRN-UMIN000018926	Department of Urology and Andrology KMU. 2018 Mrz 27. WHO ICTRP: Efficacy of minodronate and denosumab for bone loss in patients with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000018926</a>	Endpunkte
1263	JPRN-UMIN000021079	Department of Urology AUSoM. 2017 Feb 27. WHO ICTRP: Efficacy of early docetaxel administration in patients with high-risk metastatic prostate cancer: a prospective multicenter study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021079">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021079</a>	Population
1264	JPRN-UMIN000011990	Department of Urology GUGSoM. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: Endocrinological profiles in patients with prostate cancer treated with LHRH antagonist. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011990">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011990</a>	Studientyp
1265	JPRN-UMIN000004203	Department of Urology IoHBTUoTGS. 2017 Okt 10. WHO ICTRP: Clinical Trial evaluating the correlation of clinical efficacy of alternative antiandrogens and UFT therapy with mRNA expression of enzymes related to 5-FU metabolism in patients with prostate cancer who relapsed after maximum androgen blockade. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004203">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004203</a>	Studientyp
1266	JPRN-UMIN000009181	Department of Urology IoHBTUoTGS. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: A multi-center randomized phase II study to evaluate the combination therapy of substitution of antiandrogens and tegafur-uracil for castration resistant prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009181">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009181</a>	Endpunkte
1267	JPRN-UMIN000022852	Department of Urology KUGSoM. 2017 Jul 18. WHO ICTRP: Investigation of genome-wide SNP analysis and its significance in KYUCOG-1401 (randomized controlled study of GnRH antagonist monotherapy and CAB with GnRH agonist plus bicartamide for patients with metastatic prostate cancer). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022852">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022852</a>	Population
1268	JPRN-UMIN000015127	Department of Urology KUSoM. 2017 Jul 18. WHO ICTRP: A clinical study to evaluate the preventive effect of denosumab(Pralia) on bone loss in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015127">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015127</a>	Studientyp

1269	JPRN-UMIN000002577	Department of Urology KUSoM. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Effect of Zoledronic acid for Stage D2 hormone-sensitive prostate cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002577">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002577</a>	Population
1270	JPRN-UMIN000013668	Department of Urooncology SMUIMC. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: Deferred combined androgen blockade therapy using antiandrogen in metastatic prostate cancer patients treated with GnRH antagonist, degarelix. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013668">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013668</a>	Population
1271	JPRN-UMIN000014958	Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Change of the serum hormone level in ultra-acute phase caused by the GnRH antagonist degarelix. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014958">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014958</a>	Studientyp
1272	NCT01083771	Dr AM. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Med Diet Prevention Metabolic Syndrome Men Undergoing Androgen Deprivation Therapy Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01083771">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01083771</a>	Intervention
1273	NCT01826838	Dr AM. 2015 Jun 29. WHO ICTRP: Study of Dasatinib, Androgen Deprivation Therapy and Radiation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826838">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826838</a>	Studientyp
1274	ACTRN12618000853246	Dr Michael Kwok (Principal Investigator). 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Impact of a tailored exercise program on prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy: A pilot interventional study in the Australian regional setting . <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000853246">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000853246</a>	Studientyp
1275	ACTRN12618001061224	Dr NC. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: Phase II pre-operative study of Androgen Deprivation Therapy (Degarelix) and Erdafitinib in high-risk localized prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001061224">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001061224</a>	Studientyp
1276	NCT03424837	Duke University. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: A Survivorship Care Plan and Embedded Navigation Tool. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424837">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424837</a>	Endpunkte
1277	ACTRN12618000280202	Edith Cowan University. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: An exploratory study to determine if exercise can impact the gut microbiota composition of men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer.	Endpunkte

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000280202">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000280202</a>	
1278	DRKS00004981	European Association of Urology. 2018 Dez 5. WHO ICTRP: Effectiveness of Zometa <sup>®</sup> treatment for the prevention of bone metastases in high risk prostate cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004981</a>	Endpunkte
1279	NCT02468284	Ferring P. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Degarelix in Chinese Patients With Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02468284">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02468284</a>	Studientyp
1280	NTR6537	Franciscus G. 2017 Sep 5. WHO ICTRP: Less injections by androgen scrutinisation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6537">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6537</a>	Endpunkte
1281	JPRN-UMIN000028874	Fukushima Medical University School of Medicine. 2017 Okt 10. WHO ICTRP: efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy for high risk prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028874">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000028874</a>	Studientyp
1282	NCT02195479	Fundação Pio XII - Hospital de Câncer de Barretos - Barretos SB. 2018 Dez 4. WHO ICTRP: A Study of JNJ-56021927 Plus Androgen. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6txnfv">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-6txnfv</a>	Population
1283	NCT01048151	GenVec. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: TNFerade Biologic to Treat Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01048151">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01048151</a>	Studientyp
1284	NCT02248350	Georgetown University. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: An Exercise Intervention for Prostate Cancer Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02248350">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02248350</a>	Endpunkte
1285	NCT03150056	GlaxoSmithKline. 2018 Sep 3. WHO ICTRP: Dose Escalation and Dose Expansion Study of GSK525762 in Combination With Androgen Deprivation Therapy and Other Agents in Subjects With Castrate-resistant Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150056">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03150056</a>	Endpunkte
1286	ISRCTN80765858	Greater Poland Cancer Centre. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: Impact of physical exercises on inflammatory markers, fatigue, quality of life in prostate cancer men. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80765858">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80765858</a>	Intervention



1287	NCT00868868	Groupe de recherche en Urologie de la Mauricie. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Pedometer and Exercise Study in Prostate Cancer Patients With Hormonal Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868868">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00868868</a>	Studientyp
1288	NCT02631681	Herlev H. 2016 Aug 29. WHO ICTRP: Supervised Group Based Exercise for Men With Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631681">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631681</a>	Studientyp
1289	JPRN-UMIN000027619	Hirosaki University School of Medicine. 2017 Jun 19. WHO ICTRP: Relationship between QoL and systemic chemotherapy in urological cancers. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027619">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027619</a>	Studientyp
1290	ACTRN12609000108213	Hospital AH. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: The utility of 18F-fluro-deoxy-glucose (FDG) and 11C-choline (C) positron emission tomography (PET scan) for radiotherapeutic management of high risk prostate cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000108213">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12609000108213</a>	Studientyp
1291	NCT00489905	Hospital Authority HK. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study on Evaluation of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00489905">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00489905</a>	Studientyp
1292	ACTRN12613000107729	Hospital Changhai Hospital SMMU. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: The effect of intermittent versus continuous androgen deprivation therapy in Chinese patients with advanced prostate cancer: A prospective controlled Trial from China. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000107729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000107729</a>	Endpunkte
1293	ISRCTN19419439	Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca University Hospital). 2018 Dez 10. WHO ICTRP: Phase II study of extreme hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN19419439">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN19419439</a>	Studientyp
1294	NCT01762241	Hospitalsenheden V. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Xbox Kinect Training in Men With Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762241">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01762241</a>	Endpunkte
1295	NCT02061345	Imperial CL. 2016 Aug 22. WHO ICTRP: PET Imaging in MCI Following ADT for PCa.	Studientyp

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02061345">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02061345</a>	
1296	NCT01691976	Imperial CL. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Mild Cognitive Impairment in Men Following Androgen Deprivation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691976">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01691976</a>	Endpunkte
1297	ACTRN12613000566730	Individual A. 2013 Mai 27. WHO ICTRP: Natural Course of Hot Flash Symptoms in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer – a Pilot Investigation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000566730">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000566730</a>	Studientyp
1298	ACTRN12615000512527	Individual BB. 2015 Nov 16. WHO ICTRP: Evaluation of diet and exercise in prostate cancer-related fatigue. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000512527">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000512527</a>	Endpunkte
1299	ISRCTN22761545	Individual Sponsor UK. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: A phase III randomised trial comparing intermittent versus continuous androgen suppression for patients with prostate-specific-antigen (PSA) progression in the clinical absence of distant metastases following radiotherapy for prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22761545">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22761545</a>	Endpunkte
1300	NCT01676480	Inge H. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The Effect of Endurance Training on Body Composition and Insulin Sensitivity in Prostate Cancer Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676480">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676480</a>	Studientyp
1301	NCT03630666	Institut Cancerologie dl. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: Comparison of Intermittent Androgen Deprivation Therapy With or Without Irradiation Recovery in Prostate Cancer Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630666">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630666</a>	Endpunkte
1302	NCT02460549	Institut de Canc  @rologie de la Loire. 2015 Jun 29. WHO ICTRP: Feasibility Study of an Intervention Therapeutic Education for Patients Treated With Androgen Deprivation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460549">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02460549</a>	Studientyp
1303	CTRI/2016/06/006986	Institutional Internal Fluid Research Funding. 2018 Dez 5. WHO ICTRP: Comparing two techniques of surgical treatment for advanced prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/06/006986">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/06/006986</a>	Population

1304	NCT02238366	Ipsen. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: Study To Assess Renewal Of Treatment In Patients Recently Diagnosed With Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02238366">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02238366</a>	Studientyp
1305	NCT01383863	Ipsen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Long-term Observational Study Cohort in Patients With Advanced Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01383863">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01383863</a>	Studientyp
1306	JPRN-JapicCTI-163118	Janssen Pharmaceutical KK. 2018 Jan 29. WHO ICTRP: A Study of JNJ-56021927 Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants with mHSPC. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-163118</a>	Population
1307	DRKS00006377	Janssen R;Development LLC. 2018 Dez 5. WHO ICTRP: 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). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006377">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006377</a>	Population
1308	JPRN-UMIN000015519	Jikei University School of Medicine. 2018 Nov 7. WHO ICTRP: A comparative study on the efficacies of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and GnRH antagonist in neoadjuvant androgen deprivation therapy combined with transperineal prostate brachytherapy for localized prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015519">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015519</a>	Endpunkte
1309	NCT02296229	Jonsson Comprehensive Cancer Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Localized High-Risk Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296229">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296229</a>	Studientyp
1310	JPRN-UMIN000011379	Kansai Medical University. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Examination about safety and the effectiveness when we switched from a GnRH antagonist to a GnRH agonist at the time of prostate cancer hormonal therapy introduction. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011379">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011379</a>	Studientyp
1311	NCT03275181	Kansas State University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Effect of Androgen Deprivation Therapy on Cardiovascular Function in Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275181">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03275181</a>	Studientyp

1312	JPRN-UMIN000007548	Kinki University. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase II study of zoledronic acid concomitant with androgen deprivation therapy for patients with treatment-naive bone-metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007548">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000007548</a>	Population
1313	NTR6432	Maastricht University. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: Krachttraining en eiwit-suppletie ter preventie van bijwerkingen van hormonale behandeling bij mannen met prostaat-kanker. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6432">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6432</a>	Population
1314	NCT01226888	Massachusetts General Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Changes in Brown Adipose Tissue Activity In Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01226888">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01226888</a>	Endpunkte
1315	NCT00455624	Massachusetts General Hospital. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Prospective Study of Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00455624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00455624</a>	Studientyp
1316	NCT03127631	McMaster University. 2018 Sep 10. WHO ICTRP: A RANdomizeD Intervention for Cardiovascular and Lifestyle Risk Factors in Prostate Cancer Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127631">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03127631</a>	Endpunkte
1317	JPRN-UMIN000009079	M-CURE. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: The effect of luteinizing hormone-releasing hormone antagonist in the progression prostate cancer with initial luteinizing hormone-releasing hormone agonist. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009079">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009079</a>	Studientyp
1318	NCT02366494	Medical College of Wisconsin. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: Micro RNAs to Predict Response to Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02366494">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02366494</a>	Endpunkte
1319	ISRCTN14557194	Medical Research Council MRC. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: A prospective study to compare immediate with deferred treatment in advanced, localised and asymptomatic metastatic newly diagnosed prostatic carcinoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14557194">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN14557194</a>	Population
1320	NCT00579072	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Nov 19. WHO ICTRP: The Impact of Androgen Ablation Therapy on Cognitive Functioning and Functional Status in Men With	Studientyp

		Prostate Cancer Age 65 and Older. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00579072">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00579072</a>	
1321	NCT01813370	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: A Registry for Patients Treated on the Clinical Trial TAX 3503. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813370">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813370</a>	Studententyp
1322	NCT01542021	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2018 Mrz 5. WHO ICTRP: Androgen Deprivation Therapy Prior to Prostatectomy for Patients With Intermediate and High Risk Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01542021">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01542021</a>	Endpunkte
1323	ACTRN12616001166460	Metro South Health and Hospital Service. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: A Novel Liver Targeted Testosterone Therapy for Sarcopenia in Androgen Deprived Men with Prostate Cancer - A Blinded Randomized Controlled Trial. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001166460">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001166460</a>	Endpunkte
1324	ACTRN12615001369516	Monash University. 2017 Okt 9. WHO ICTRP: RCT to evaluate effectiveness of telephone, mail or email approaches to collecting Patient Reported Outcome Measures (PROMs) data using Prostate Cancer Outcomes Registry-Victoria (PCOR-VIC). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001369516">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615001369516</a>	Endpunkte
1325	JPRN-UMIN000031106	National Cancer Center. 2018 Feb 26. WHO ICTRP: Multi-institutional prospective trial on safety and efficacy of high dose rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031106">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031106</a>	Studententyp
1326	NCT03436745	National Cancer Institute (. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: The Effects of Castration on the Pharmacokinetics of Zolpidem After Single Dose Administration In Men With Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy Compared to Normal Healthy Females. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436745">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03436745</a>	Studententyp
1327	NCT00096551	National Cancer Institute (. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: A Phase I Feasibility Study of an Intraprostatic PSA-Based Vaccine in Men With Prostate Cancer With Local Failure Following Radiotherapy or Cryotherapy or Clinical Progression on Androgen Deprivation Therapy in the Absence of Local Definitive Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00096551">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00096551</a>	Studententyp

1328	NCT00512668	National Cancer Institute (. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Hormone Therapy and Temsirolimus in Treating Patients With Relapsed Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00512668">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00512668</a>	Studientyp
1329	NCT00743327	National Institute on Aging (NIA). 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Androgen Deprivation Therapy Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00743327">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00743327</a>	Studientyp
1330	ACTRN12616001007426	Nepean and Blue Mountains Local Health District. 2017 Nov 6. WHO ICTRP: Evaluating the Impact of Androgen Deprivation Therapy on Cognition in an Australian Sample of Prostate Cancer Patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001007426">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001007426</a>	Studientyp
1331	ISRCTN16951765	NHS GG;Clyde. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: SPECTRE - Combined suppression of cholesterol bioavailability and androgen deprivation therapy to treat castration resistant prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16951765">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16951765</a>	Studientyp
1332	ISRCTN10490647	Northumbria University Newcastle. 2018 Aug 27. WHO ICTRP: Supported resistance training for prostate cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10490647">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN10490647</a>	Endpunkte
1333	NCT03440879	Norwegian School of Sport Sciences. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: Androgen Deprivation Therapy Muscle Protein Metabolism and Blood Glucose. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440879">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03440879</a>	Endpunkte
1334	NCT01981668	Nova Scotia Cancer Centre. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: The JET Study: a Phase I Trial of Cabazitaxel, Radiotherapy and Long-term Androgen Deprivation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981668">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981668</a>	Studientyp
1335	NCT00087659	Novartis P. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Prostate Cancer Study in Men Undergoing Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087659">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00087659</a>	Studientyp
1336	NCT02722525	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Cardiac MRI in Measuring the Impact of Anti-androgen Treatment on Cardiac Function in Patients With Prostate Cancer.	Studientyp

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722525">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02722525</a>	
1337	NCT02050906	Ohio State University Comprehensive Cancer Center. 2016 Apr 11. WHO ICTRP: Intensive Diet and Exercise or Standard of Care in Improving Physical Function and Quality of Life in Patients With Prostate Cancer Undergoing Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050906">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050906</a>	Endpunkte
1338	NCT02869412	OHSU Knight Cancer Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Computer-Based Behavior Change Guide in Increasing Physical Activity in Patients With Prostate Cancer Who Have Received Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02869412">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02869412</a>	Endpunkte
1339	NCT00228124	Ontario Cancer RN. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: PR.7 Companion Trial: Effect of Intermittent Versus Continuous Androgen Suppression on Bone Loss and Body Composition. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00228124">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00228124</a>	Studientyp
1340	JPRN-UMIN000019855	Osaka University Graduate School Of Medicine. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: A study to Determine Enzalutamide Long-term safety and efficacy after anti-androgen therapy for CRPC. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019855">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019855</a>	Studientyp
1341	JPRN-UMIN000011437	Osaka University Graduate School of Medicine DoOSRU. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Deferred combined androgen blockade therapy using antiandrogen in hormone-refractory metastatic prostate cancer patients treated with Degarelix, GnRH antagonist. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011437</a>	Population
1342	ChiCTR-OIC-17013473	Peking University First Hospital. 2017 Nov 27. WHO ICTRP: A phase II study of radiotherapy for mCRPC oligometastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17013473">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIC-17013473</a>	Population
1343	ChiCTR-OIN-17013470	Peking University First Hospital. 2017 Nov 27. WHO ICTRP: Definitive Radiotherapy plus ADT versus ADT for Oligometastatic Prostate Cancer-nonrandomized control study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIN-17013470">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OIN-17013470</a>	Population
1344	NCT03137758	Pellficure Pharmaceuticals I. 2018 Okt 1. WHO ICTRP: A Phase I Study of PCUR-101 in Combination With Androgen Suppression Therapy in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.	Population

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03137758">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03137758</a>	
1345	NCT00651222	Prostate Cancer Foundation of Chicago. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Influence of Hormone Therapy on Heart Attack Incidence in Men Undergoing Prostate Brachytherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00651222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00651222</a>	Studientyp
1346	ACTRN12614001054606	Queensland University of Technology. 2017 Apr 3. WHO ICTRP: Pilot study to evaluate the prognostic and metabolic effects of metformin during treatment of metastatic prostate cancer with androgen deprivation therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001054606">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001054606</a>	Population
1347	NCT02673190	Radiation Therapy Oncology Group. 2016 Feb 8. WHO ICTRP: Androgen-Deprivation Therapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673190">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02673190</a>	Publikationstyp
1348	NCT02895230	Rennes University Hospital. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Androgen-Deprivation Therapy and Cardiovascular Risk: A Nationwide Population-based Cohort Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02895230">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02895230</a>	Studientyp
1349	NCT00632905	Research CMX. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Bone Health Observational Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00632905">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00632905</a>	Studientyp
1350	NCT00992251	Research CMX. 2017 Jan 9. WHO ICTRP: Eligard Observational Registry for Patients With Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00992251">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00992251</a>	Studientyp
1351	NCT02295163	Rijnstate H. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Stellate Ganglion Block for Hot Flushes in Men Treated With ADT. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02295163">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02295163</a>	Endpunkte
1352	NCT00559481	Roswell Park Cancer Institute. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Ketoconazole, Dexamethasone, and Hydrocortisone in Treating Patients With Prostate Cancer That Did Not Respond to Androgen-Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00559481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00559481</a>	Endpunkte
1353	NCT03644303	Royal Marsden NHS Foundation. 2018 Sep 3. WHO ICTRP: Targeted Radiotherapy in Androgen-suppressed Prostate Cancer Patients.	Studientyp



		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03644303</a>	
1354	NCT02458716	Rutgers TSUoNJ. 2018 Jun 25. WHO ICTRP: Cytoreductive Prostatectomy in Treating Patients With Newly Diagnosed, Metastatic Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02458716">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02458716</a>	Population
1355	JPRN-UMIN000033343	Saitama Medical University International Medical Center. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: A prospective observational study of comparison between radical prostatectomy and radiation therapy for high risk prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033343">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033343</a>	Studientyp
1356	NCT03211104	Samsung Medical Center. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Comparison of Duration of Treatment Interruption With or Without Curcumin During the Off Treatment Periods in Patients With Prostate Cancer Undergoing Intermittent Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03211104">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03211104</a>	Endpunkte
1357	JPRN-UMIN000029312	Sapporo Medical University School of Medicine. 2018 Apr 30. WHO ICTRP: Local Radiation for T4 Disease of Metastatic Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029312">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029312</a>	Population
1358	ISRCTN01534787	Scandinavian Prostate Cancer Group (. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: A randomised trial comparing hormonal treatment versus combination of hormonal treatment and radiotherapy in locally advanced prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01534787">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01534787</a>	Endpunkte
1359	ISRCTN76301727	Scandinavian Prostate Cancer Group (. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: The incidence of residual prostate cancer in patients included in a randomised trial comparing hormonal treatment versus combination of hormonal treatment and radiotherapy in locally advanced prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN76301727">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN76301727</a>	Endpunkte
1360	ISRCTN92984394	Schering-Plough Ltd (. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: A pilot study to assess flutamide monotherapy compared With maximal androgen blockade in metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN92984394">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN92984394</a>	Population
1361	ISRCTN18033113	Science Technology Department of Zhejiang Province. 2017 Feb 6. WHO ICTRP: Which biopsy method to choose when men have abnormal PSA or/and DRE, a randomized study	Endpunkte

		comparing current practice with innovative practice. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18033113">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18033113</a>	
1362	ISRCTN88605738	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation. 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Lifestyle intervention in men with advanced prostate cancer receiving androgen suppression therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN88605738">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN88605738</a>	Endpunkte
1363	NCT01420250	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2018 Okt 9. WHO ICTRP: Cabazitaxel With Radiation and Hormone Therapy for Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01420250">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01420250</a>	Studientyp
1364	NCT00328614	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: Samarium-153 With Neoadjuvant Hormonal and Radiation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00328614">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00328614</a>	Studientyp
1365	NCT03507608	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center. 2018 Nov 19. WHO ICTRP: Assessing Induction of Double Strand Breaks With Androgen Receptor Partial Agonist in Patients on Androgen Suppression. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03507608">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03507608</a>	Endpunkte
1366	NTR4053	Sint Franciscus Gasthuis SFG. 2017 Apr 30. WHO ICTRP: Bone density measurement methods during androgen deprivation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4053">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4053</a>	Endpunkte
1367	JPRN-UMIN000011506	South-Kinki Prostate Cancer Study Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: A randomized phase II study of degarelix combined with anti-androgen for prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011506">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011506</a>	Endpunkte
1368	NCT01120262	Southwest Oncology Group. 2016 Okt 17. WHO ICTRP: S9346A Blood Samples From Patients With Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With Bicalutamide and Goserelin. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01120262">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01120262</a>	Population
1369	ACTRN12617001116314	St Vincent's Hospital S. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: To determine whether androgen deprivation therapy or androgen blockage therapy upregulates receptor activity of Gallium68 Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) Positron Emission Tomography (PET) scans for men with castrate resistant prostate cancer.	Studientyp

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001116314">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001116314</a>	
1370	DRKS00004739	Stiftung Leben mK. 2018 Dez 5. WHO ICTRP: ProImmune Study- Influence of an endurance exercise program on the immune function and quality of life of prostate cancer patients undergoing Antiandrogen- or Chemotherapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004739</a>	Studientyp
1371	NCT03129854	Sun Yat-sen University. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Plus Prostate Cryotherapy for Metastatic Prostate Cancer (mPCa). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03129854">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03129854</a>	Population
1372	ChiCTR-IIR-16008237	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: An open randomized, multicenter, controlled study of androgen deprivation therapy with or without prostate cryoablation in treating patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16008237">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16008237</a>	Population
1373	ChiCTR-IIR-16008421	Sun Yat-sen University Cancer Center. 2017 Apr 18. WHO ICTRP: Primary androgen deprivation therapy with radical prostatectomy or radical radiotherapy and androgen deprivation therapy alone in prostate cancer patients with bone metastases: a prospective, randomized, multicenter study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16008421">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-16008421</a>	Population
1374	ACTRN12606000301561	The CC. 2018 Nov 19. WHO ICTRP: TOAD - Timing of androgen deprivation intervention in prostate cancer patients with a rising PSA. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000301561">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000301561</a>	Endpunkte
1375	ChiCTR1800016445	The First Affiliated Hospital of Zhejiang University. 2018 Jun 5. WHO ICTRP: Adjuvant therapy combine with androgen suppression and docetaxel for high risk prostate cancer patients post-prostatectomy: A single arm study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016445">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800016445</a>	Studientyp
1376	ACTRN12618001696280	The Garvan Institutes of Medical Research. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: Detecting new bone metastases in patients on androgen deprivation therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001696280">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001696280</a>	Studientyp
1377	NCT03066154	The Netherlands Cancer Institute. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Oral Docetaxel (ModraDoc/r) in Combination With Hormonal Treatment and Radiation Therapy in High-risk Prostate Cancer.	Endpunkte

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03066154">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03066154</a>	
1378	JPRN-UMIN000013151	The Supporting Center for Clinical Research and Education. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: An analytical study of laboratory tests and clinical effectiveness for combination therapies using GnRH antagonist/antiandrogen and GnRH agonist/antiandrogen in prostate cancer patients. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013151">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013151</a>	Studientyp
1379	JPRN-UMIN000006400	the University of Tokyo. 2017 Apr 24. WHO ICTRP: Preliminary study of selective estrogen modulators (SERMs) combined with maximum androgen blockade for metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006400">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000006400</a>	Population
1380	JPRN-UMIN000008887	The University of Tokyo Hospital. 2018 Mrz 27. WHO ICTRP: Randomized control study to evaluate the efficacy of adjuvant androgen deprivation therapy after rotational IMRT in patients with high risk prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000008887</a>	Endpunkte
1381	NCT03177551	Tianjin Medical University Second Hospital. 2018 Okt 9. WHO ICTRP: Predictive Nomogram of CRPC. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177551">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177551</a>	Studientyp
1382	JPRN-UMIN000033226	Tohoku University. 2018 Jul 23. WHO ICTRP: Multi-institutional, prospective study of a combination therapy with androgen deprivation and external beam radiation therapy for hormone-sensitive metastatic prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033226">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000033226</a>	Population
1383	JPRN-UMIN000004709	Tohoku University Dou. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Multi-center study to evaluate long-term influences on lipid metabolism in prostate cancer patients who received androgen deprivation therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004709">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004709</a>	Studientyp
1384	JPRN-UMIN000013514	Tokai Urological Clinical Trial Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: The evaluation of the efficacy of a switch from GnRH agonist to GnRH antagonist in prostate cancer patients who relapsed during combined androgen blockade. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013514">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000013514</a>	Studientyp
1385	NCT03482089	Tongji H. 2018 Jul 2. WHO ICTRP: Cystoprostatectomy Versus Radiotherapy Combined With ADT for the Treatment of cT4 Prostate Cancer With Bladder Invasion.	Endpunkte

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482089">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03482089</a>	
1386	ACTRN12618001806257	Trans Tasman Radiation Oncology Group (. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: The NINJA Clinical Trial: Novel Integration of New prostate radiation schedules with adJuvant Androgen deprivation for patients with intermediate or low-high risk prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001806257">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001806257</a>	Endpunkte
1387	NCT03672396	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2018 Sep 24. WHO ICTRP: Home-based Exercise Intervention for Patients With Metastatic Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672396">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03672396</a>	Population
1388	NCT02003417	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2018 Aug 27. WHO ICTRP: Cardiovascular Risk and Preventive Care in Prostate Cancer Patients Receiving Radiation and Hormone Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02003417</a>	Studientyp
1389	NCT03744494	University College Hospital I. 2018 Dez 10. WHO ICTRP: Cosmetic Appeal, HRQoL and Effectiveness of Simple and Pseudotesticular Techniques of Orchiectomy in Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744494">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03744494</a>	Endpunkte
1390	ACTRN12607000263493	University Edith Cowan University. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Effects of exercise on reducing treatment-side effects in prostate cancer patients undergoing hormone therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000263493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000263493</a>	Endpunkte
1391	ACTRN12612000082808	University Edith Cowan University. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: Whole-Body Vibration Treatment in Prostate Cancer Survivors on Androgen Suppression Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000082808">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000082808</a>	Endpunkte
1392	NCT03335631	University Health Network T. 2018 Okt 1. WHO ICTRP: Preference-Based Exercise RCT for Men With PC on ADT. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03335631">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03335631</a>	Endpunkte
1393	NCT02043236	University Health Network T. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Strategies to Improve Bone Health in Men on ADT. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043236">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02043236</a>	Endpunkte

1394	NCT01973673	University Health Network T. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Healthy Bones Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973673">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01973673</a>	Endpunkte
1395	NCT01056562	University Health Network T. 2015 Mai 4. WHO ICTRP: An Alternative to A Fixed Schedule In Management Of Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01056562</a>	Studientyp
1396	NCT01007825	University Health Network T. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Testosterone-Guided Schedule of Androgen Deprivation Therapy (ADT) as an Alternative to A Fixed Schedule In Management Of Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01007825">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01007825</a>	Studientyp
1397	ISRCTN78176828	University Hospital Essen (Universitätsklinikum Essen). 2015 Jan 13. WHO ICTRP: Radiotherapy with scanning beam protons for locally advanced prostate cancer or localised prostate cancer with risk factors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78176828">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN78176828</a>	Studientyp
1398	NCT00541788	University Hospital G. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Evaluation of the Efficacy and Safety of Common Sage in Controlling Hot Flashes in Prostate Cancer Patients Treated by Androgen Deprivation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541788">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00541788</a>	Studientyp
1399	NCT01233557	University of Aberdeen. 2015 Nov 17. WHO ICTRP: Biomarkers of Bone Resorption in Metastatic Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233557">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233557</a>	Population
1400	NCT02594072	University of British Columbia. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Androgen Suppression With Stereotactic Body or External Beam Radiation Therapy (ASSERT). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02594072">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02594072</a>	Endpunkte
1401	NCT02064036	University of California D. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Stereotactic Boost and Long-Term Androgen Deprivation for Adenocarcinoma of the Prostate. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064036">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064036</a>	Studientyp
1402	NCT00706966	University of California SF. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: MRI and Magnetic Resonance Spectroscopy Imaging in Patients Receiving Dutasteride for Benign Prostatic Hypertrophy and Low-Risk Prostate Cancer.	Studientyp

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706966">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00706966</a>	
1403	NCT00026377	University of Chicago. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: SU5416 Plus Hormone Therapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00026377">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00026377</a>	Studientyp
1404	NCT01711892	University of Copenhagen. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Health Effects of Soccer Training in Men With Prostate Cancer Receiving Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711892</a>	Endpunkte
1405	NCT01040624	University of Florida. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Docetaxel, Androgen Deprivation and Proton Therapy for High Risk Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01040624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01040624</a>	Studientyp
1406	NCT03321149	University of Illinois at Urbana-Champaign. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Reducing Sedentary Behavior Among Prostate Cancer Survivors on Androgen Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321149">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321149</a>	Studientyp
1407	NCT02969577	University of Kansas Medical Center. 2018 Jan 18. WHO ICTRP: Staying Strong and Healthy During Androgen Deprivation Therapy (ADT) for Men. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969577">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969577</a>	Endpunkte
1408	NCT00161252	University of Medicine and Dentistry of New Jersey. 2015 Jun 8. WHO ICTRP: Assessment of Primary Androgen Deprivation Therapy for Non-metastatic Prostate Cancer Among Elderly. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00161252">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00161252</a>	Studientyp
1409	ACTRN12616000284460	University of Melbourne. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: Exercise to prevent muscle loss during androgen deprivation. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000284460">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000284460</a>	Endpunkte
1410	NCT01555632	University of Nebraska. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Atorvastatin Calcium in Preventing Metabolic Syndrome in Patients With Prostate Cancer Receiving Long-Term Androgen-Deprivation Therapy. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555632">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555632</a>	Endpunkte
1411	NCT02064946	University of Rochester. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: High-dose Vitamin D Supplementation for ADT-induced Side Effects.	Endpunkte

		<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064946">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02064946</a>	
1412	NCT00003903	University of Rochester. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Effect of Androgen Suppression on Bone Loss in Patients With or Without Bone Metastases Secondary to Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003903">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003903</a>	Endpunkte
1413	NCT01909440	University of Southern California. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Resistance Training and Protein Supplementation for Prostate Cancer Survivors. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909440">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909440</a>	Endpunkte
1414	ACTRN12618001810202	University of Sydney. 2018 Nov 12. WHO ICTRP: A non-randomised study investigating the use and timing of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) and positron emission tomography (PET) to develop imaging biomarkers that will be used to predict treatment response following radiotherapy for prostate cancer treatment. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001810202">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001810202</a>	Studientyp
1415	NCT03386812	University of Texas Southwestern Medical Center. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Investigating Bone and Skeletal Muscle Interaction in Men With Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386812">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03386812</a>	Studientyp
1416	NCT03718338	University of Washington. 2018 Nov 5. WHO ICTRP: Mechanisms of Metabolic and Hormone Action on Plaque Formation in Brain and Carotid Vessels in Prostate Adenocarcinoma. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03718338">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03718338</a>	Studientyp
1417	NCT00392938	University of Washington. 2017 Dez 16. WHO ICTRP: Carbon-11 Acetate and Fludeoxyglucose F 18 PET Scan of the Bone in Patients With Metastatic Prostate Cancer That Has Spread to the Bone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00392938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00392938</a>	Population
1418	NCT00702923	University of Wisconsin M. 2017 Okt 19. WHO ICTRP: CP-675,206 in Combination With Short Term Androgen Deprivation in Patients With Stage D0 Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00702923">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00702923</a>	Endpunkte
1419	ACTRN12612000527864	University University of Newcastle. 2013 Feb 22. WHO ICTRP: A continence promotion intervention involving a pelvic floor muscle rehabilitation exercise program to reduce lower urinary tract, lower bowel symptoms and erectile	Endpunkte



		dysfunction in men receiving radiation therapy with or without androgen deprivation therapy (ADT): A Pilot Study. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000527864">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000527864</a>	
1420	JPRN-UMIN000021806	Uonuma Institute of Community Medicine Niigata University Medical and Dental Hospital. 2016 Nov 7. WHO ICTRP: Study of the difference in clinical efficacy by the difference between the GnRH agonist and GnRH antagonist when adding short-term androgen deprivation therapy to definitive radiation therapy for localized intermediate-risk prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021806">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021806</a>	Endpunkte
1421	NCT01344564	Urology of Virginia. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Initiation of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer Using Degarelix Followed by Leuprolide. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01344564">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01344564</a>	Studientyp
1422	NCT00703768	Urology South Shore Research Inc.. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Quality of Life for Subjects Receiving Androgen Deprivation Therapy and Have a Doubling in PSA of Either Less Than or Greater Than 1 Year. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00703768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00703768</a>	Studientyp
1423	NCT02919904	Vancouver Prostate Centre. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Feasibility Study for the Assessment of Sleep Quality in Men With Prostate Cancer Starting ADT. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919904">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02919904</a>	Studientyp
1424	JPRN-UMIN000001537	Wakayama Medical University DoU. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Phase III randomized trial of combined androgen deprivation with high dose rate brachytherapy in locally advanced prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001537">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000001537</a>	Endpunkte
1425	ACTRN12616000585426	Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: Prostate Cancer Registry collecting treatment data on patients with Castrate-Resistant prostate cancer to investigate the outcomes of these treatments. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000585426">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000585426</a>	Studientyp
1426	NCT00853164	Washington University School of Medicine. 2018 Jun 11. WHO ICTRP: A Pilot Study of Physical Activity for Improving Quality of Life in Prostate Cancer Patients on Androgen Deprivation Therapy (ADT). <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00853164">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00853164</a>	Population

1427	NCT00536653	Wirral University Teaching Hospital NHS Trust. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Changes in Bone Mineral Density and Fracture Risk in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00536653">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00536653</a>	Studientyp
1428	NCT00520052	Wirral University Teaching Hospital NHS Trust. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Frequency of Zoledronic Acid to Prevent Further Bone Loss in Osteoporotic Patients Requiring Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00520052</a>	Studientyp
1429	JPRN-UMIN000016175	Yamaguchi University. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Sarcopenia following maximal androgen suppression in men with prostate cancer. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016175">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016175</a>	Studientyp
1430	JPRN-UMIN000012926	Yokohama Cancer of Prostate Group. 2016 Jul 21. WHO ICTRP: Effect of androgen deprivation therapy on bladder cancer recurrence. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012926">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012926</a>	Endpunkte
1431	ISRCTN15704862	University of Oxford (UK). 2018 Jun 5. WHO ICTRP: Testing radical prostatectomy in men with oligometastatic prostate cancer that has spread to the bone. <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15704862">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15704862</a>	Population
<i>PharmNet.Bund</i> *			
-	-	Keine zusätzlichen Treffer	-
<p>* Studien, die in mehr als einem Register identifiziert wurden, werden einmalig aufgeführt.          Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:  <i>Clinical Trials.GOV</i>: Last update posted  <i>EU Clinical Trials Register</i>: Start Date  <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO</i>: Last refreshed on</p>			

**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 4-136 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 4-136 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-136: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Grundlegendes Ziel: Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivation (A-ADT) versus Placebo in Kombination mit einer Androgendeprivation (P-ADT), bei Männern mit Hochrisiko (definiert als PSA-Verdopplungszeit; PSADT ≤10 Monate), nicht metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (non-metastatic, castration resistant prostate cancer, HRM0CRPC).</p> <p>Primäres Ziel: Zur Demonstration der Überlegenheit des metastasenfren Überlebens (MFS) bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Sekundäre Ziele: Der Vergleich des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo. Der Vergleich der Zeit bis zur symptomatischen Progression bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo. Der Vergleich der Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo. Der Vergleich des Progressionfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS)</p>

		<p>bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Der Vergleich der Zeit bis zur Metastasierung (Time to Metastasis, TTM) bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Die Evaluation der Sicherheit und Tolerierbarkeit von Apalutamid.</p> <p>Weitere Ziele: Der Vergleich von patientenberichteten Endpunkten (Patient Reported Outcomes, PRO) von gesundheitsbezogener Lebensqualität und prostatakarzinom-spezifischen Symptomen bei Männern mit Hochrisiko HRM0CRPC behandelt mit Apalutamid gegenüber Placebo.</p> <p>Die Evaluation der Pharmakokinetik (PK) von Apalutamid.</p> <p>Die Evaluation des Effektes von Apalutamid auf ventrikuläre Repolarisation in einer Untergruppe von Patienten von selektierten klinischen Zentren.</p> <p>Die Evaluation von explorativen Biomarkern als prädikative Marker für das Ansprechen und die Bildung von Resistenzen bei der Behandlung mit Apalutamid.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	<p>Studiendesign: Multizentrische (332 Zentren), multinationale (26 Länder), doppelblinde, randomisierte (2:1), aktiv-kontrollierte Phase III-Studie, paralleles Design</p> <p>Studienphasen: 1. Prescreening-Phase (optional) Die optionale Prescreening-Phase erstreckt sich über den gegebenenfalls erforderlichen Zeitraum für zusätzliche PSA-Bestimmungen, die notwendig sein können, um die Eignung von Patienten für den Studieneinschluss festzustellen. Die Prescreening-Phase setzt eine separate Einverständniserklärung der Patienten voraus. .</p>

		<p>2. Screening-Phase bis zu 35 Tage vor Randomisierung Die Screening-Phase bis zu 35 Tage vor Randomisierung umfasst die Bestimmung der definierten Einschlusskriterien sowie der Durchführung von Baseline Erhebungen</p> <p>3. Doppel-blinde Behandlungsphase Beobachtung bis zur radiographischen Progression/ zum Tod, zur Rücknahme der Einverständniserklärung, der Entwicklung unzumutbarer Toxizität</p> <p>4. Langzeit-Nachbeobachtungsphase (alle 4 Monate) Nachbeobachtung aller Patienten nach Abbruch der Behandlungsphase bis zum Tod, zum Loss to Follow-Up oder bis zur Rücknahme der Zustimmung</p> <p>Studiendauer und Studienende: Bei einer geschätzten Studiendauer von 24 Monaten wird davon ausgegangen, dass Patienten voraussichtlich für mindestens 9 Monate nach dem letzten eingeschlossenen Patienten für den primären Endpunkt metastasenfreies Überleben (MFS) und für voraussichtlich 41 Monate für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) beobachtet werden. Dies entspricht einer antizipierten Gesamtstudiendauer von ca. 65 Monaten.</p> <p>Wird die Studie nicht vorzeitig durch eine IDMC Empfehlung beendet, wird das Ende der Studie in allen teilnehmenden Ländern als der Zeitpunkt definiert, zu dem der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben erreicht wird.</p>
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- *=Die Änderungen durch Amendment 1 und 2 wurden vor Start jeglicher Studien-bezogener Aktivitäten vorgenommen.</li> <li>-</li> <li>-</li> <li>- Amendment INT-2* (8. Mai 2013)</li> <li>- Klarstellung, dass die Erhebung der PSA-Werte zur Bestätigung der Kastrationsresistenz in Einschlusskriterium 2 mindestens 1 Woche und nicht genau 1 Woche auseinanderliegen sollen.</li> <li>- Konkretisierung, dass das Fehlen von Fernmetastasen vor dem Eintritt in die Studie in Ausschlusskriterium 1 durch</li> </ul>

		<p>einen Blinded Independent Central Review (BICR) bestätigt werden muss.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entfernung von Denosumab in Ausschlusskriterium 5 als Beispiel für ein Prüfpräparat für NM-CRPC aufgrund eines Widerspruchs mit Einschlusskriterium 4, das den Einsatz von Denosumab erlaubt.</li> <li>- In Ausschlusskriterium 6 wird klargestellt, dass sich der Ausschluss von früheren Chemotherapien spezifisch auf Prostatakrebs bezieht und nicht für andere Krebsarten gilt.</li> <li>-</li> <li>- Amendment INT-3 (11. März 2014)</li> <li>- In Übereinstimmung mit einem FDA-Vorschlag wird die Statistische Analyse der sekundären Endpunkte modifiziert und berücksichtigt multiples Testen.</li> <li>- Die Interimsanalysen für den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben werden modifiziert, wodurch nun zwei Interimsanalysen und eine finale Analyse geplant sind.</li> <li>- Ergänzung eines neuen Abschnitts 8.9, welcher die Versorgung mit Abirateronacetat als Folgetherapie für Patienten ermöglicht, welche die im Protokoll definierten Eignungskriterien erfüllen.</li> <li>- Für den sekundären Endpunkt FACT-P Total Score wird die klinisch relevante Veränderung von 16 Punkten auf 10 Punkte verändert.</li> <li>- Erhebung der Fragebögen FACT-P und EQ-5D wird nach Zyklus 13 auf jeden zweiten Zyklus reduziert.</li> <li>- Ergänzung der Evaluation des Endpunkts zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2) in Übereinstimmung mit HTA-Behörden</li> <li>- Die Definition der PSA-Verdopplungszeit wird auf Basis von ärztlichen Rückmeldungen in Einschlusskriterium 1 verändert.</li> <li>- In Einschlusskriterium 11 wird eine Ausnahme für Patienten mit Morbus Gilbert-Meulengracht ergänzt.</li> <li>- Einschlusskriterium 4/Ausschlusskriterium 8: Klarstellung bezüglich des Einschlusskriteriums 4, sodass die Behandlung von Osteoporose mit knochenerhaltenden Substanzen vor Randomisierung erlaubt ist, sofern eine stabile Einstellung über mindestens 4</li> </ul>
--	--	--

		<p>Wochen vorliegt. Modifizierung des Ausschlusskriteriums 8, sodass die gleichzeitige Behandlung von skelettbezogenen Ereignissen mit knochenerhaltenden Substanzen aufgrund von Knochenmetastasen ausgeschlossen ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In Ausschlusskriterium 1 wird klargestellt, dass auch in der Vergangenheit diagnostizierte Fernmetastasen zum Ausschluss führen.</li> <li>- In Einschlusskriterium 5 wird klargestellt, dass nach vorheriger Therapie mit einem Antiandrogen der ersten Generation eine 4-wöchige Auswaschperiode vor der Randomisierung und eine dokumentierte prostataspezifische Antigen (PSA) - Progression nach dem Absetzen der ADT erforderlich ist.</li> <li>- In Einschlusskriterien 6 wird klargestellt, dass das vorherige Absetzen der Östrogenbehandlung unabhängig von der verwendeten Dosis ist.</li> <li>- Klarstellung, dass der Einschluss von Patienten mit in Vergangenheit unkontrolliertem Bluthochdruck möglich ist, sofern diese hinreichend mit Antihypertensiva behandelt werden.</li> <li>- In Einschlusskriterium 3 wurde verändert, dass eine Begleittherapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRHa) (oder wenn keine chirurgische Kastration vorgenommen wurde) erforderlich ist und während der gesamten Behandlung kontinuierlich beibehalten werden muss.</li> <li>- Unerwünschten Ereignisse wurden ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung erhoben und nicht ab dem Tag der ersten Dosis.</li> <li>- Das Timing von Tumor Assessments und von der Entnahme von Blut für TSH, Testosteron und der Erhebung der Nüchtern-Blutfettwerte wurde dahingehend modifiziert, dass die Erhebung alle 16 Wochen nicht zum Zeitpunkt der Randomisierung, sondern ab Tag 1 des Zyklus 1 beginnt. Die Urinanalyse wurde als erforderliche Laboruntersuchung entfernt.</li> <li>- Die Zeit vom Screening bis zur Randomisierung wurde von 28 Tagen auf 35 Tage erhöht, da die erforderliche 28-tägige Auswaschphase bei manchen Patienten nicht ausreichend war für die vollständige Durchführung von</li> </ul>
--	--	--

		<p>Screening-Assessments. Die Zeit von Randomisierung zu Zyklus 1 Tag 1 wurde ebenfalls um einen Tag von 3 Tage auf 4 Tage erhöht, um unvorhergesehene Verzögerungen aufgrund von Feiertagen, Wetter usw. auszugleichen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Für die Evaluation von Sicherheit und Wirksamkeit als unnötig eingestufte Laboruntersuchungen wurden entfernt (Phosphor, Gesamtprotein, Chlorid, Harnsäure und Lactatdehydrogenase)</li> <li>- Ausschlusskriterium 8: Klarstellung, dass Granatäpfel ausgeschlossen sind und nicht nur Granatapfel-Saft.</li> <li>-</li> <li>- Amendment INT-4 (16. Juni 2014)</li> <li>- Das 6 Monats Zeitfenster für die PSADT-Berechnung vor der Randomisierung hat die unbeabsichtigte Konsequenz, dass Patienten ausgeschlossen werden, bei denen ein oder mehrere der erforderlichen PSA Werte außerhalb der 6 Monate liegen. Dieses Zeitfenster wurde aus dem Einschlusskriterium 1 und dem Abschnitt 5.1 des Protokolls entfernt.</li> <li>- Einschlusskriterium 2 definiert das kastrationsresistente Prostatakarzinom über drei aufeinanderfolgende Anstiege von PSA-Werten. Dies steht nicht im Einklang mit den Kriterien der Prostate Cancer Clinical Trials Arbeitsgruppe 2 (PCWG2) und hat die unbeabsichtigte Konsequenz, dass Patienten ausgeschlossen werden, bei denen ein oder mehrere PSA-Werte nicht in einer konsekutiven Sequenz angestiegen sind, obwohl insgesamt drei Anstiege verzeichnet sind. Daher wird das Einschlusskriterium 2 angepasst. Die Forderung nach zwei 50%-igen PSA-Erhöhungen über dem Nadir wird ebenfalls als zu streng angesehen und entspricht nicht den PCWG2-Kriterien und wird entfernt.</li> <li>- Die Auswaschphase nach Androgenentzugstherapie kann je nach Antiandrogen länger als 4 Wochen sein.</li> <li>- Zur Sicherstellung, dass bei allen Studienzentren genügend PSA-Bestimmungen vorgenommen werden können, wird die Möglichkeit geschaffen, Patienten in eine optionale Prescreening-Phase einzuschließen. Die Prescreening-Phase setzt eine separate</li> </ul>
--	--	---



		<p>Einverständniserklärung der Patienten voraus.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amendment INT-5 (1. Juli 2014)</li> <li>- Die vorherigen Amendments enthielten keine Informationen über einen Zeitrahmen für PSA-Werte, die für die Berechnung von PSADT verwendet werden sollten. Mit diesem Amendment wird der Erhebungszeitrahmen, während dem PSA-Bestimmungen für die Berechnung des PSADT herangezogen werden sollen, mit bis zu 24 Monaten vor Randomisierung spezifiziert</li> <li>-</li> <li>- Amendment INT-6 (18. Mai 2015)</li> <li>- Der Wechsel von Softgel-Kapseln zu Tabletten wird vollzogen. Vitamin E ist nicht in der Tablettenformulierung enthalten.</li> <li>- Gegeben der Umstellung der Tablettenformulierung wird der statistische Analyseplan um zusätzliche Analysen für Subgruppen stratifiziert nach Formulierung für Sicherheitsendpunkte und für den primären Endpunkt ergänzt.</li> <li>-</li> <li>- Amendment 7 (1. Juni 2016)</li> <li>- Die Frequenz der Klinikbesuche wurde reduziert, um die Belastung der Patienten zu verringern, da die verbesserte Haltbarkeit der Tabletten dies ermöglicht.</li> <li>-</li> <li>- Amendment 8 (13. März 2017)</li> <li>- Das multiple Testverfahren für die sekundären Endpunkte wurde im Sinne einer hierarchischen Vorgehensweise verändert.</li> </ul> <p>Es wird die Möglichkeit geschaffen, dass Patienten in der Kontrollgruppe nach Feststellung eines positiven Studienergebnisses und nach Entblindung der Studie auf eine Therapie mit Apalutamid umgestellt werden können.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>1.Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder</p>

		<p>kleinzelliger Eigenschaften mit einem hohen Metastasierungsrisiko, definiert als PSA-Verdopplungszeit; PSADT <math>\leq 10</math> Monate. Für die Berechnung der PSADT werden mind. 3 PSA-Werte herangezogen, die während kontinuierlicher ADT-Gabe erhoben wurde.</p> <p>2. Während kontinuierlicher ADT-Gabe nachgewiesenes CRPC, definiert als zu 3 Zeitpunkten ansteigende PSA-Werte mit mindestens einwöchigem Abstand und einem letzten PSA-Wert <math>&gt; 2</math> ng/ml.</p> <p>3. Operative oder medikamentöse Kastration mit einem Testosteronlevel <math>&lt; 50</math> ng/dl. Sofern der Patient medizinisch kastriert ist, muss eine kontinuierliche Kastration durch GnRHa mindestens vier Wochen vor Randomisierung eingeleitet worden sein. Diese muss kontinuierlich während der Studie fortgeführt werden, um das Kastrationslevel des Testosterons sicherzustellen.</p> <p>4. Patienten, die eine vorbeugende Behandlung mit knochenprotektiven Substanzen erhalten, welche gemäß entsprechender Dosierung und Dosierschemata für die Behandlung von Osteoporose indiziert sind (z. B. Denosumab [Prolia®], Zoledronsäure [Reclast®]), müssen sich seit mindestens 4 Wochen vor Randomisierung in einem stabilen Therapieregime befinden.</p> <p>5. Patienten, die ein Antiandrogen der ersten Generation (z. B. Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid) erhalten haben, müssen vor Randomisierung eine mindestens vierwöchige Auswaschphase hinter sich haben und eine kontinuierliche PSA-Progression (PSA-Anstieg) nach der Auswaschphase aufweisen.</p> <p>6. Mindestens vier Wochen müssen seit der Einnahme von 5-<math>\alpha</math>-Reductase-Hemmern (z. B. Dutasteride, Finasteride), Östrogenen (ungeachtet der Dosierung) und jeglicher anderer Anti-Krebs-Therapien vor Randomisierung vergangen sein; dies umfasst auch eine in einem adjuvanten/neoadjuvanten Kontext verabreichte Chemotherapie (z. B. klinische Studie).</p> <p>7. Vor Randomisierung müssen mindestens vier Wochen seit einem großen operativen Eingriff oder einer Strahlentherapie vergangen sein.</p> <p>8. Alter <math>\geq 18</math> Jahre.</p> <p>9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Grad 0 oder 1</p>
--	--	--

		<p>10. Vor Randomisierung: Abklingen aller akuten toxischen Effekte vorangegangener Therapien oder operativen Eingriffe zu Grad 1 oder Baseline.</p> <p>11. Adäquate Organfunktion definiert durch folgende Kriterien:</p> <p>12. Serum der Aspartat-Aminotransferase (AST; früher Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase [SGOT]) und Serum der Alanin-Aminotransferase (ALT; früher Serum Glutamat-Pyruvat-Transaminase [SGPT]) <math>\leq 2,5</math>-fache des oberen Grenzwertes des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN).</p> <p>13. Serum Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5</math> x ULN. Ein Serum Gesamtbilirubin <math>&gt; 1,5</math> x ULN ist erlaubt, sofern vor Beendigung der Screening-Phase ein Morbus Gilbert-Meulengracht dokumentiert ist.</p> <p>14. Serumkreatinin <math>\leq 2</math>-fache ULN.</p> <p>15. Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count: ANC) <math>\geq 1.500/\mu\text{L}</math>.</p> <p>16. Blutplättchen <math>100.000/\mu\text{L}</math>.</p> <p>17. Hämoglobin <math>\geq 9,0</math> d/dL.</p> <p>18. Die Verabreichung von Wachstumsfaktoren oder Bluttransfusionen ist innerhalb von vier Wochen nicht erlaubt, es bedarf einer bestätigenden Berechtigung der Hämatologielabore.</p> <p>19. Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung des Patienten, um zu dokumentieren, dass der Patient (oder sein gesetzlich anerkannter Vormund) vor der Randomisierung über alle relevanten Aspekte der Studie informiert wurde.</p> <p>20. Bereitschaft und Fähigkeit der Wahrnehmung bzw. Einhaltung von vorgesehenen Arztbesuchen, Behandlungsplänen, labortechnischen und radiografischen Untersuchungen sowie Befolgung anderer studienbezogener Modalitäten, einschließlich der Fähigkeit, die Studienmedikation schlucken und die Vervollständigung von patientenberichteten Fragebögen (Patient Reported Outcomes: PRO) vornehmen zu können und für die Langzeit Nachbeobachtung (follow-up) verfügbar zu sein.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>1. Vorliegen von Fernmetastasen, bestätigt durch den Blinded Independent Central Review (BICR), einschließlich Hirnmetastasen und vertebraler oder meningeealer Beteiligung oder</p>
--	--	--

		<p>diagnostizierter Fernmetastasen in der Vorgeschichte. Ausnahme: Erlaubt sind Beckenlymphknoten &lt;2 cm entlang der kurzen Achse (N1) unterhalb der Gabelung der Arterie Iliaca.</p> <p>2. Symptomatische, lokoregionär Beschwerden, welche eine medizinische Intervention erfordern, wie eine moderate oder starke Harnwegsobstruktion oder Hydronephrose aufgrund des primären Tumors (z. B. Tumorobstruktion des Blasen-Trigonum).</p> <p>3. Vorbehandlung mit einem Antiandrogen der zweiten Generation (z. B. Enzalutamid).</p> <p>4. Vorbehandlung mit CYP17-Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat, Orteronel, Galerteron, Ketoconazol, Aminglutethimide).</p> <p>5. Vorbehandlung mit radiopharmazeutischen Substanzen (z. B. Strontium-89), Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T) oder jeglicher anderen experimentelleren Substanz für das HRM0CRPC.</p> <p>6. Vorbehandlung mit einer Chemotherapie für das Prostatakarzinom, außer diese wurde in einem adjuvanten/neoadjuvanten Kontext verabreicht.</p> <p>7. Vorgeschichte von Anfällen oder Veranlagung/ Zustand, welche möglicherweise die Anfälligkeit von Ischämische Herzerkrankungen erhöhen (z. B. vorangegangener Schlaganfall innerhalb eines Jahres vor Randomisierung, zerebrale arteriovenöse Malformation (zAVM) des Gehirns, Schwannom, Meningeom, oder andere gutartige Erkrankungen des ZNS oder meningeale Erkrankung, welche möglicherweise eine Operation oder Strahlentherapie erfordern.</p> <p>8. Begleitmedikation, für welche eines der folgenden Kriterien zutrifft (jegliche Begleitmedikation muss mindestens vier Wochen vor Randomisierung ein- oder umgestellt worden sein):</p> <p>9. Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie die Schwelle für Ischämische Herzerkrankung herabsetzen (für die Vollständige Liste siehe Appendix 5).</p> <p>10. Kräuter (z. B. Sägepalme) und nicht-kräuterartige Produkte (z. B. Granatapfel), welche möglicherweise das PSA-Level senken.</p> <p>11. Systemische (Oral/IV/IM) Kortikosteroide. Sofern klinisch erforderlich, ist ein kurzzeitiger Gebrauch (≤4 Wochen)</p>
--	--	---

		<p>von Kortikosteroiden während der Studie erlaubt, jedoch sollten sie schnellstmöglich ausgeschlichen werden.</p> <p>12. Jegliche andere experimentelle Behandlung in einer anderen klinischen Studie.</p> <p>13. Zugelassene Substanzen für die Vermeidung von skelettbezogenen Ereignissen bei Patienten mit soliden Tumoren (z. B. Denosumab [Xgeva®]).(Außer es liegt ein stabiles Therapieregime seit 4 Wochen vor. Siehe Einschusskriterium 4)</p> <p>14. Vorgeschichte oder Nachweis einer der folgenden Erkrankungen:</p> <p>15. Jeglicher, vorangegangener bösartiger Tumor innerhalb von fünf Jahren vor Randomisierung (abweichend von adäquat behandeltem Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, oberflächliche Blasenkarzinome oder jeglicher anderer, lokaler Krebs, welcher sich aktuell in kompletter Remission befindet).</p> <p>16. Jeglicher der folgenden Vorfälle innerhalb von sechs Monaten vor Randomisierung: Schwere/unstabile Angina, Myokardinfarkt, symptomatische Herzinsuffizienz, arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse (z. B. Lungenembolie, zerebrovaskuläre Ereignisse einschließlich transitorische ischämische Attacken) oder klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen.</p> <p>17. Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck <math>\geq 160</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 100</math> mmHg). Patienten mit einer Vorgeschichte eines unkontrollierten Bluthochdruckes wird eine Anti-Hypertensive Behandlung erlaubt, um den Bluthochdruck stabil einzustellen.</p> <p>18. Gastrointestinale Erkrankungen, welche die Absorption beeinflussen.</p> <p>19. Aktive Infektionen, wie der menschliche Immundefizienz-Virus (HIV).</p> <p>20. Jeglicher andere Zustand, der gemäß der Meinung des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten zur Studienteilnahme beeinträchtigen könnte.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 332 Studienzentren in 26 Ländern: Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Tschechien, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Israel, Japan, Korea Republik, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Slowakei, Spanien,

		Schweden, Taiwan, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Intervention</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apalutamid 240mg – Softgel-Kapseln (8 x 30mg/ Tag);</li> <li>- Mit Amendment 6: Apalutamid 240mg – Tabletten (4 x 60mg/ Tag)</li> </ul> <p><b>Placebo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo – Softgel-Kapseln (8 x 0mg/ Tag)</li> <li>- Mit Amendment 6: Placebo – Tabletten (4 x 0mg/ Tag)</li> </ul> <p><b>GnRHa (bei medikamentöser Kastration)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Administration gemäß Zulassung und Fachinformation</li> </ul> <p>Die Behandlungsphase (Zyklus 1, Tag 1) begann für eingeschlossene Studienpatienten innerhalb von 4 Tagen nach Randomisierung. Ein Behandlungszyklus bestand aus 28 Kalendertagen. Die Gesamtdauer der Behandlungsphase ist variabel und wird beendet durch das Auftreten einer radiographischen Progression (Bewertung durch BICR), Tod, Rücknahme der Einverständniserklärung oder der Entwicklung unzumutbarer Toxizität. Patienten, welche die Behandlungsphase abbrechen, treten in die Langzeit-Beobachtungsphase ein (Long-Term Follow-Up Phase) und bleiben in der Nachbeobachtung bis zum Tod, zum Loss to Follow-Up oder bis zum Widerruf der Einverständniserklärung, je nachdem, was zuerst eintritt.</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>Primäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Metastasenfreies Überleben (Metastasis-Free Survival, MFS)</u> MFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfernmetastase, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</u></li> </ul>

		<p>OS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Zeit bis zur symptomatischen Progression</u> Zeit bis zur symptomatischen Progression ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation eines Fallberichtes der folgenden Ereignisse + 1 Tag: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entwicklung eines skelettbezogenen Ereignisses (Skeletal-related Event, SRE): pathologische Frakturen, Kompression des Rückenmarks, chirurgische Behandlung oder Strahlentherapie bei Knochen.</li> <li>- Schmerzprogression oder Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptome mit Bedarf der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie.</li> <li>- Entwicklung von klinisch signifikanten Symptomen aufgrund der loko-regionären Tumorprogression mit Bedarf einer chirurgischen Behandlung oder Strahlentherapie.</li> </ul> </li> <li>- <u>Zeit bis zu Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie</u> Zeit bis zu Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation im CRF einer neuen zytotoxischen Chemotherapie + 1 Tag.</li> <li>- <u>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)</u> PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer BICR-bestätigten radiographischen Progression, oder bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Dabei wird Progression anhand der RECIST v1.1 Kriterien determiniert.</li> <li>- <u>Zeit bis zur Metastasierung (Time to Metastasis, TTM)</u> TTM ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer BICR-bestätigten radiographisch nachweisbaren Knochen- oder Weichteilfernmetastase + 1 Tag.</li> </ul>
--	--	---

		<p><b>Weitere Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Patientenberichtete Endpunkte (Patient Reported Outcomes, PRO):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EQ-5D-3L (EuroQol mit fünf Dimensionen)]</li> <li>• Funktionsfähigkeitsfragebogen [FACT-P (Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate)]</li> </ul> </li> <li>- <u>Sicherheit</u> Art, Inzidenz, Schwere, Zeitpunkt, Ernsthaftigkeit, und Bezogenheit unerwünschter Ereignisse und laborbezogene Unannehmlichkeiten.</li> <li>- <u>PSA-Ansprechrage</u> PSA-Ansprechrage ist definiert als Anteil an Probanden, die einen mindestens 50%-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline Wert gemäß den Kriterien der Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) vorweisen</li> <li>- <u>Zeit bis zur PSA-Progression</u> Zeit bis zur PSA-Progression ist definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien gemäß PCWG2 für eine PSA-Progression</li> <li>- <u>Pharmakokinetik von unterschiedlichen Subpopulationen</u> PK ist definiert durch Blutuntersuchungen der Plasmakonzentration von Apalutamid und dessen Metabolit.</li> <li>- <u>Evaluation explorativer Biomarker</u> Evaluation explorativer Biomarker hinsichtlich der Vorhersage von Resistenz bei der Behandlung mit Apalutamid sowie zur Beurteilung von ventrikulärer Repolarisierung, an einer Untergruppe von Patienten von ausgewählten klinischen Zentren</li> <li>- <u>Zweites Progressionsfreies Überleben (PFS2)</u> PFS 2 ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Dokumentation einer Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination) beurteilt durch den Prüfarzt, oder Tod aus jeglichem Grund.</li> </ul> <p>Nutzung medizinischer Ressourcen (Medical Resource Utilization, MRU)</p>
--	--	---



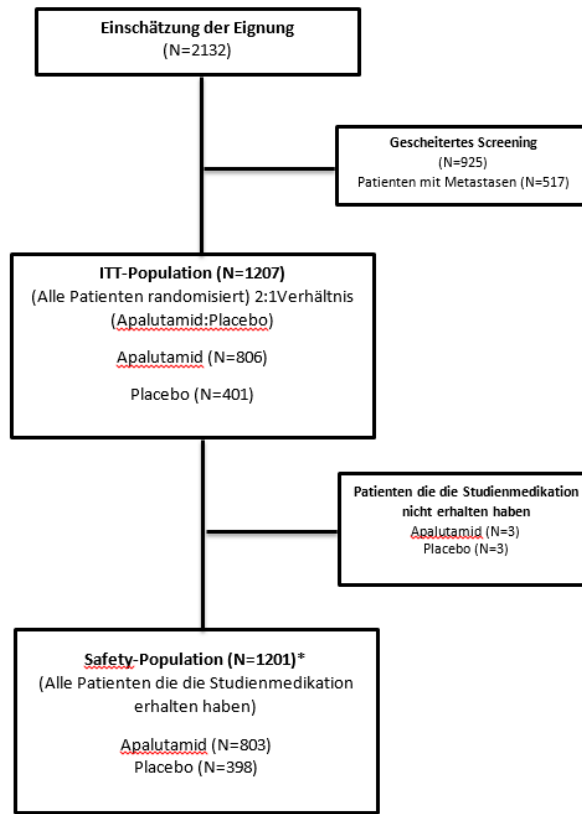
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde Event-gesteuert durchgeführt und sollte stattfinden, wenn annähernd 372 MFS-Events aufgetreten sind. Das Studiendesign unterliegt einer 90%-igen Power, um im Risiko der Metastasenbildung eine 30%-ige Reduktion (HR=0,70) bei einem zweiseitigen <math>\alpha</math> von 0,05 für diejenigen Patienten zu erreichen, die Apalutamid erhalten. Basierend auf einem angenommenen medianem MFS von 25 Monaten im Placebo-Arm repräsentiert der Behandlungseffekt mit Apalutamid einen Anstieg des medianen MFS um annähernd 11 Monate (von 25 auf 36 Monate). Unter der Annahme eines Kumulationszeitraums von 24 Monaten (mit 75% der Patienten im zweiten Jahr), waren annähernd 1.200 Patienten für die Studie notwendig.</p> <p>Die Planung des Studiendesigns unterlag ebenso einer 85%-igen Power, um eine Reduktion des Sterberisikos von 25%, für diejenigen Patienten zu erreichen, die Apalutamid erhalten (HR=0,75), basierend auf einem angenommenen medianen OS von 49 Monaten im Placebo-Arm. Der Behandlungseffekt mit Apalutamid repräsentiert einen Anstieg des medianen OS um annähernd 16 Monate (von 49 auf 65 Monate).</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Interimsanalysen</b></p> <p>Für den primären Endpunkt MFS wurde eine einzelne finale Analyse nach 372 eingetretenen MFS-Events geplant, bei gleichzeitiger Auswertung der sekundären Endpunkte TTM und PFS. Es bestand die Möglichkeit einer Interimsanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression und bis zu zwei Interimsanalysen für die Endpunkte OS und Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie. Die erste Interimsanalyse für die Endpunkte OS und Zeit bis zu einer zytotoxischen Chemotherapie soll zum Zeitpunkt der finalen Analyse von MFS, TTM und PFS durchgeführt werden. Andere sekundäre Endpunkte wurden mittels einer hierarchisch adaptiven gruppensequentiellen Vorgehensweise getestet. Eine genauere Beschreibung zu diesem Verfahren findet sich im Appendix 9.</p>

		<p><b>Vorzeitiger Studienabbruch</b></p> <p>Das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) betrachtete die Daten vom klinischen Cut-Off des 19.05.2017 sowie die präspezifizierte finale Analyse des Endpunkts MFS und empfahl eine Entblindung der Studie basierend auf den statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungseffekten gemessen am Endpunkt MFS. Der Endpunkt überstieg die präspezifizierte O’Brian-Fleming Schwelle hinsichtlich Wirksamkeit und wies eine Vorteils- und Risikoeinschätzung auf. Ergänzend empfahl das IDMC, Patienten des Placebo-Arms den Wechsel (cross-over) in den Apalutamid-Arm zu ermöglichen.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Methode zur Generierung einer zufälligen Zuteilung erfolgt nach einem IVRS (Interactive Voice Randomization System).
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Stratifizierung erfolgte anhand folgender Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PSADT: &gt;6 Monate vs. ≤6 Monate</li> <li>- Gebrauch knochenerhaltender Substanzen: Ja vs. Nein</li> </ul> <p>Loko-regionale Erkrankung: N0 vs. N1</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Die Randomisierung erfolgte zentral in einer 2:1 Ratio auf den Interventions- und Placebo-Arm.</p> <p>Um die genaue und konsistente Bestimmung der PSADT sicherzustellen, stellte das IVRS PSADT-Berechnungen (unter Verwendung eines linearen Regressionsmodells des natürlichen Logarithmus von PSA und Zeit) zur Verfügung, basierend auf datierten PSA-Werten, die von den Studienzentren vor Randomisierung eingegeben wurden.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem die Patienten die Einverständniserklärung unterzeichnet und alle Screenings abgeschlossen haben und die Eignung festgestellt wurde, findet die Randomisierung für alle Studienzentren über ein zentrales IWRS statt.
<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?	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) verblindet</li> <li>b) verblindet</li> <li>c) verblindet</li> </ul>

		<p>Patienten und Prüfer/Prüfpersonal sind in Bezug auf den Behandlungs- und Kontrollarm verblindet. Die Verblindung wurde anhand eines IVRS (Interactive Voice Randomization System) vorgenommen und anhand der in Abschnitt 8b aufgeführten Kriterien stratifiziert.</p> <p>Lediglich ausgewählte Individuen, welche nicht mit dem Studienprotokoll in Verbindung standen, waren während der Studie zu Zwecken der Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen nicht verblindet. Randomisierungs-codes sowie alle Datensets wurden in einem gesicherten Areal aufbewahrt, welcher nur für den oben genannten Personenkreis zugänglich war. Die Freigabe der Studiendaten erfolgte erst mit Abschluss der Studie und nach dem Database-Lock.</p> <p>In Notfällen und aus Gründen der Patientensicherheit (z. B. schwere unerwünschte Ereignisse, medizinische Notfälle, potentiell lebensbedrohliche Arzneimittelwechselwirkungen), durfte eine Entblindung erfolgen. Diese sollte vorab immer mit dem Sponsor abgesprochen sein.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichungsart, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.</p>
<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 der Studie zugeordneten, randomisierten Patienten, klassifiziert nach der geplanten Behandlung (Interventions- oder Kontrollarm), unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese wird zur Analyse aller Endpunkte und Patientencharakteristika herangezogen.</p> <p>Die Safety-Population beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation erhalten haben. Diese wird primär für die Analyse der Sicherheit sowie Compliance und Administration herangezogen.</p> <p><b>Statistische Methoden</b></p> <p>Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte werden die Daten der ITT-Population, im Zusammenhang mit den</p>

		Stratifikationsfaktoren, sofern nicht anders spezifiziert, verwendet.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurde eine Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt MFS geplant und beschrieben im SAP.
<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	Die Anzahl der Studienteilnehmer die in die Studienplanung aufgenommen wurden betrug 1200 Patienten, von welchen 1207 randomisiert wurden (806 Patienten in den Apalutamid-Arm und 401 Patienten in den Placebo-Arm). Von diesen erhielten 1201 Patienten eine Studienmedikation und wurden in die Sicherheitsanalyse einbezogen (803 Patienten in den Apalutamid-Arm und 398 in den Placebo-Arm).
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Apalutamid (n=803)</b>  Unerwünschte Ereignisse 86  Lost to follow-up 1  Noncompliance 6  Andere 9  Progress 155  Protokollverletzung 3  Entzug der Zustimmung 54</p> <p><b>Placebo (n=398)</b>  Unerwünschte Ereignisse 25  Lost to follow-up 1  Noncompliance 0  Andere 2  Progress 210  Protokollverletzung 2  Entzug der Zustimmung 39</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme der Probanden: 19. September 2013; Randomisierung der Probanden: 14. Oktober 2013 (erster Proband randomisiert) bis 15. Dezember 2016 (letzter Proband randomisiert) Datenschnitt für die primäre Analyse: 19. Mai 2017
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



\*ein Patient in jeder Gruppe lost to follow-up.

Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EORTC 22863 (Bolla et al., 2010) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung</b></p> <p>Initiale Studienergebnisse zeigten eine Verbesserung der Gesamtüberlebensrate bei Gabe einer ADT mit LHRH zusätzlich zur Radiotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom und hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen.</p> <p>Können die initialen Studienergebnisse nach 10 Jahren bestätigt werden?</p> <p>Wie wirkt sich der Behandlungseffekt langfristig auf die kardiovaskuläre Morbidität und auf Knochenfrakturen aus?</p>
<b>Methoden</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> offen</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ca. 18 Jahre</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, parallel</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 80 Jahre</li> <li>• WHO-Performance-Status 0–2</li> <li>• Neu diagnostiziertes histologisch verifiziertes T1-2 Prostata-Adenokarzinom mit histologischem WHO-Grad 3 oder T3-4 Prostata-Adenokarzinom mit beliebigem histologischem Grad nach TNM-Klassifikation</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> Krankheitsgeschichte maligner Erkrankungen (außer adäquat behandeltes Basalzellkarzinom) oder Fernmetastasen (inklusive iliakaler oder para-aortaler Lymphknoten)</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 26 Studienzentren (21 in Europa, 3 in Israel, 1 in Russland, 1 in Kanada)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p><b>A:</b> Radiotherapie + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Externe Radiotherapie (einmal täglich, 5 Tage / Woche, 7 Wochen, mit einer Zieldosis von 50 Gy auf das Becken und zusätzlich 20 Gy auf Prostata und Samenblasen)</li> <li>• LHRH-Antagonist Goserelinacetat (3,6 mg) beginnend mit Radiotherapie (alle 4 Wochen, subkutan, über 3 Jahre)</li> <li>• Eine Woche vor Goserelinacetat-Gabe Verabreichung des steroidalen Antiandrogen Cyproteronacetat (dreimal täglich, 50 mg, oral, über 1 Monat)</li> </ul> <p><b>B:</b> Radiotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Externe Radiotherapie (einmal täglich,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		5 Tage / Woche, 7 Wochen, mit einer Zieldosis von 50 Gy auf das Becken und zusätzlich 20 Gy auf Prostata und Samenblasen)
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch krankheitsfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Fernmetastasenfreies Überleben</li> <li>• Ursachenspezifische Mortalität</li> <li>• Lokoregionäre Kontrolle</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Klinisch krankheitsfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten klinischen Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Fernmetastasenfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten klinischen Nachweis einer Fernmetastasen-Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Ursachenspezifische Mortalität</u> Todesursache prospektiv durch den behandelnden Arzt erfasst</p> <p><u>Lokoregionäre Kontrolle</u> k. A.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (415 Patienten) wurde so gewählt, dass eine HR von 0,65 für das klinisch krankheitsfreie Überleben mit einer <i>Power</i> von 80% und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 erreicht wurde.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand der Minimierungstechnik nach Pocock <sup>b</sup> .
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut</li> </ul>

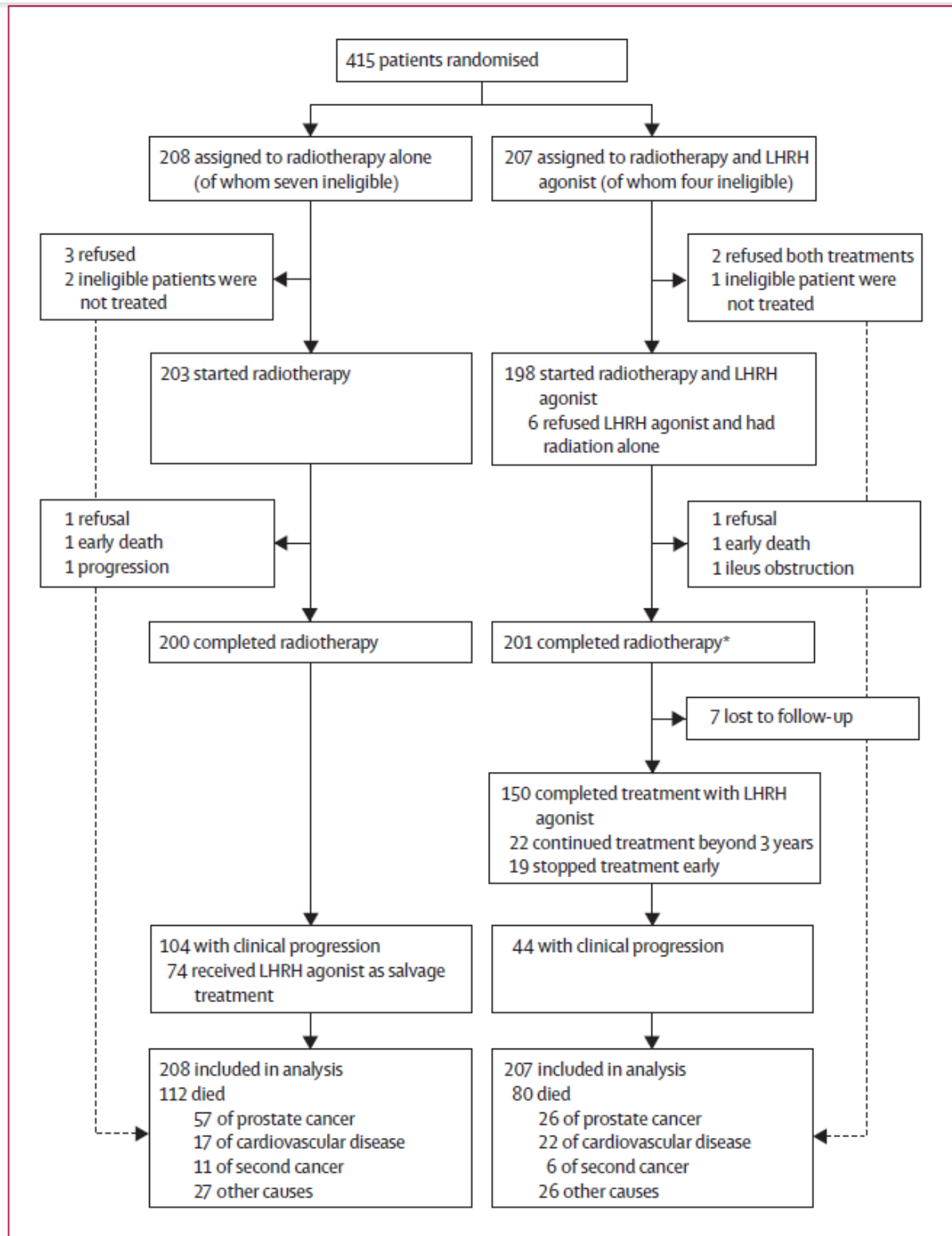
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsstadium (T1-2 WHO-Grad 3 vs. T3-4 WHO-Grad 1-3)</li> <li>• Lymphknotenstadium (N0 vs. N1)</li> <li>• Ausbreitung der Bestrahlungsfelder (erweitert vs. beschränkt)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> Zentrale Durchführung an EORTC-Standorten <b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Endpunkte erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip und unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. <u>Klinisch krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben und fernmetastasenfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des HR</li> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Vergleich der Überlebensdauer durch zweiseitigen <i>Log-Rank</i>-Test</li> </ul> <u>Ursachenspezifische Mortalität und lokoregionäres Versagen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumulative Inzidenzkurven</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Sensitivitätsanalyse für das Stratum Krankheitsstadium T3-4 jeglichen Grades
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A:</b> Radiotherapie + ADT a) n = 207 b) n = 195 c) n = 207 <b>B:</b> Radiotherapie a) n = 208 b) n = 200 c) n = 208
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A:</b> Radiotherapie + ADT (n = 12) • Komplette Therapie verweigert (n = 3) • Ungeeignet (n = 1) • LHRH-Gabe verweigert (n = 6) • Früh verstorben (n = 1) • Ileus Obstruktion (n = 1) <b>B:</b> Radiotherapie (n = 8) • Therapie verweigert (n = 4) • Ungeeignet (n = 2) • Früh verstorben (n = 1) • Progression (n = 1)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 22.05.1987 Ende der Studienaufnahme: 31.10.1995 Nachbeobachtung: ca. 10 Jahre
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.

a: nach CONSORT 2010.  
b: Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975; 31: 103–15.

ADT: Androgenentzugstherapie (*Androgen Deprivation Therapy*); EORTC: *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; Gy: *Gray*; HR: *Hazard Ratio*; ITT: *Intention-To-Treat*; k. A.: keine Angaben; LHRH: *Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (Luteinizing Hormone-Releasing Hormone)*; mg: *Milligramm*; MV: *Megavolt*; WHO: *World Health Organization*



**Figure 1: Trial profile**

LHRH=luteinising-hormone-releasing hormone. \*195 patients receiving radiotherapy plus LHRH agonist, six patients on radiotherapy alone.

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SPARTAN (Smith et al., 2018) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Siehe Tabelle 4-136

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROSPER (Hussain et al., 2018) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Vergleich des metastasenfremigen Überlebens zwischen Enzalutamid- und Placebo-Gabe bei Männern mit kastrationsresistentem, nichtmetastasierendem Prostatakarzinom und einem schnellen Anstieg des PSA-Wertes.</p> <p><b>Hypothese:</b> Enzalutamid verzögert die Bildung von Metastasen.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1)</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> doppelblind</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ca. 7 Jahre</p> <p><b>Design:</b> zweiarmig, parallel, placebo-kontrolliert</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch verifiziertes Prostata-Adenokarzinom ohne neuroendokrine Differenzierung oder Merkmale eines Siegelringzellkarzinoms oder kleinzelligen Karzinoms und mit ansteigenden PSA-Werten trotz kastrationsassoziierten Testosteronspiegeln (Serumtestosteron <math>\leq 1,73</math> nmol / L [0,50 ng / mL])</li> <li>• Andauernde ADT mit einem <b>Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten</b> oder -Antagonisten oder bilaterale Orchiektomie</li> <li>• Testosteron-Wert <math>\leq 50</math> ng / dL (<math>\leq 1,73</math> nmol / L beim <i>Screening</i>)</li> <li>• Progressive Erkrankung trotz ADT bei Rekrutierung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens drei steigende PSA-Werte (maximal in wöchentlichem Abstand gemessen)</li> <li>• <i>Baseline</i>-PSA-Wert von <math>\geq 2</math> ng / mL</li> <li>• PSA-Verdopplungszeit von <math>\leq 10</math> Monaten</li> <li>• Asymptomatisches Prostatakarzinom</li> <li>• Keine Evidenz für vorherrschende oder vorherige Metastasen</li> <li>• ECOG-<i>Performance</i>-Status von 0 oder 1</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Monate</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige zytotoxische Chemotherapie</li> <li>• Hormonelle Therapie oder biologische Therapie gegen Prostatakarzinom oder Verwendung der Untersuchungspräparate innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>• Verdacht auf Hirnmetastasen</li> <li>• Krankheitsgeschichte von invasiven malignen Erkrankungen innerhalb der letzten 3 Jahre vor Randomisierung</li> <li>• Abnormale Laborwerte beim <i>Screening</i> (absolute Neutrophilzahl <math>&lt; 1000</math> / <math>\mu</math>L, Thrombozytenzahl <math>&lt; 100.000</math> / <math>\mu</math>L, Hämoglobin <math>&lt; 10</math> g / dL (6,2 mmol / L), Gesamtbilirubin <math>\geq 1,5</math>mal oberhalb des Normalwerts, Kreatinin <math>&gt; 2</math> mg / dL (177 <math>\mu</math>mol / L), Albumin <math>&lt; 3,0</math> g / dL (30 g / L))</li> <li>• Klinisch bedeutende kardiovaskuläre Erkrankung</li> <li>• Gastrointestinale Störungen, die die Absorption beeinflussen</li> <li>• Größere Operation innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung</li> <li>• Aktive leptomeningeale Erkrankung</li> <li>• Zurückliegende Krämpfe oder Prädisposition für Krämpfe</li> <li>• Überempfindlichkeit gegenüber Inhaltsstoffen</li> <li>• Andere Erkrankung, Infektion oder Komorbidität, die die Studienteilnahme beeinflussen</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in $> 300$ Studienzentren in 32 Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsphase:</u> <b>A:</b> Enzalutamid + fortgeführte vorherige ADT

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enzalutamid (160 mg / Tag), einmal täglich, oral verabreicht</li> </ul> <p><b>B:</b> Placebo + fortgeführte vorherige ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo (40 mg Zucker-Tablette, Enzalutamid-ähnlich), einmal täglich, oral verabreicht</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasenfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur PSA-Progression</li> <li>• PSA-Antwort-Rate</li> <li>• Zeit bis zu erster Anwendung von erneuter antineoplastischer Therapie</li> <li>• Lebensqualität</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Sicherheit</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Metastasenfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur radiographischen Progression, bestimmt anhand eines zentralen Reviews zu jeglichem Zeitpunkt, oder bis zum Tod jeglicher Ursache bis 112 Tagen nach Behandlungsunterbrechung (ohne Evidenz für radiographische Progression), je nachdem, was zuerst eintritt</p> <p><u>Zeit bis zur PSA-Progression</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur PSA-Progression gemäß den Kriterien der PCGW2<sup>b</sup></p> <p><u>PSA-Antwort-Rate</u> Definiert als Anteil an Teilnehmern mit einer Abnahme des <i>Baseline</i>-PSA-Wertes um <math>\geq 50\%</math></p> <p><u>Zeit bis zu erster Anwendung von erneuter antineoplastischer Therapie</u> k. A.</p> <p><u>Lebensqualität</u> Erhoben über den Fragebogen FACT-P mit einer Skala von 0-156, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. Eine Abnahme des <i>FACT-P-Scores</i> wurde durch eine Abnahme um mindestens 10 Punkte zu Baseline im <i>Global Score</i> definiert</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Sicherheit</u></p>

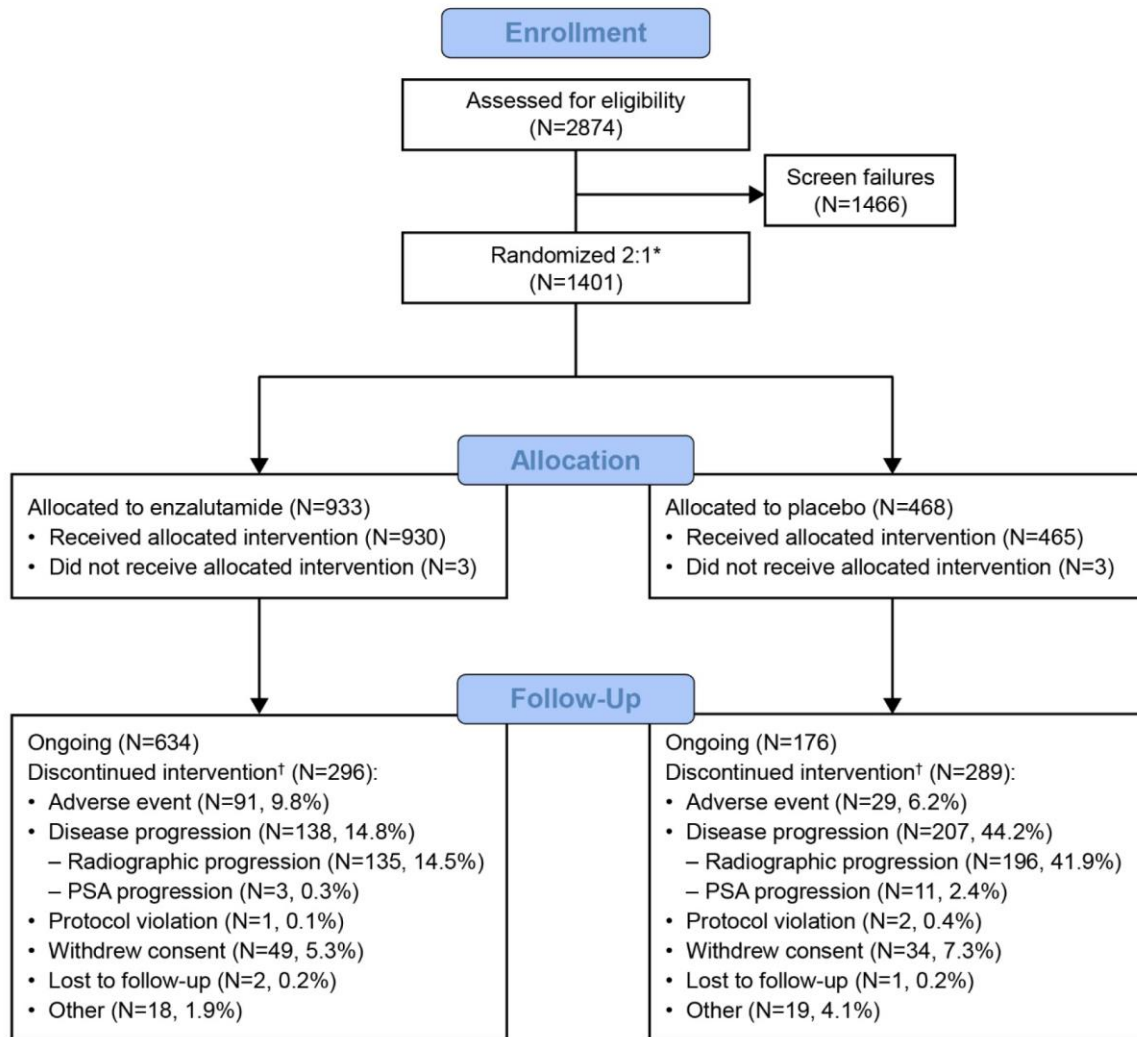
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein unabhängiges Daten- und Sicherheitskomitee beurteilte in regelmäßigen Abständen unverblindet die Sicherheitsdaten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (1440 Patienten) wurde so gewählt, um 440 Ereignisse des primären Endpunkts zu finden und eine HR von 0,72 für das metastasenfreie Überleben mit einer Power von 90% und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (zweiseitig) zu erreichen. Es wird eine Verlustrate von 10% während des <i>Follow-Up</i> angenommen. Der angestrebte Unterschied im Kaplan-Meier-geschätztem Median war 9 Monate (24 Monate vs. 33 Monate). Die mediane metastasenfreie Überlebensrate von 24 Monaten in der Placebo-Gruppe basierte auf vorigen Studienergebnissen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das interaktive <i>Online</i> -Instrument IXRS wies eine Probandennummer und eine verblindete Nummer für die Prüfsubstanzflasche zu.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 2:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Verdopplungszeit (&lt; 6 Monate vs. ≥ 6 Monate)</li> <li>• Vorherige oder aktuelle Einnahme von Substanzen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen (ja vs. nein)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> Nach Eignung zur Teilnahme an der Studie erfolgte die Randomisierung mittels eines computergenerierten Randomisierungsplans.</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Endpunkte erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> Nummerierte Prüfsubstanzflasche</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer	Nach Bestätigung durch den medizinischen Monitor hat das Studienpersonal über IXRS eine randomisierte, verblindete Zuteilung der Probanden in die Behandlungsgruppen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	vorgenommen.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Die Verblindung wurde vorgenommen, indem Placebo und Verum optisch nicht zu unterscheiden waren.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Bei dem Placebo-Präparat handelt es sich um eine speziell für diesen Zweck hergestellte optisch ähnliche Tabletten.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip und unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. <u>Metastasenfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifiziertes <i>Cox</i>-Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit 95% Konfidenzintervallen</li> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Vergleich der Überlebensdauer durch <i>Log-Rank</i>-Test mit Stratifizierung durch gleiche Faktoren wie bei Randomisierung</li> </ul> <u>Zeit bis zur PSA-Progression, PSA-Antwort-Rate, zur ersten Anwendung von erneuter antineoplastischer Therapie, Lebensqualität, Gesamtüberleben, Sicherheit</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parallele Teststrategie für sekundäre Endpunkte zwischen Gesamtüberleben (mit einer aufgeteilten Wahrscheinlichkeit für Typ-I-Fehler von 0,03) und den restlichen sekundären Endpunkten (mit einer aufgeteilten Wahrscheinlichkeit für Typ-I-Fehler von 0,02 mit sequenziellem Testen in hierarchischer Reihenfolge). Wenn die Unterschiede bei den restlichen sekundären Endpunkten auf dem 0,02-Niveau signifikant waren, wurde das Gesamtüberleben aufgeteilt auf eine allgemeine Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05.</li> <li>• Erste Zwischenauswertung des Gesamtüberlebens – und in der vorliegenden Publikation präsentiert – wurden mit einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,01 durchgeführt.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A:</b> Enzalutamid + fortgeführte vorherige ADT a) n = 933 b) n = 930 c) n = 933 <b>B:</b> Placebo + fortgeführte vorherige ADT a) n = 468 b) n = 465 c) n = 468
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A:</b> Enzalutamid + fortgeführte vorherige ADT (n = 3) • Behandlung nicht wie zugeteilt (n = 3) <b>B:</b> Placebo + fortgeführte vorherige ADT (n = 3) • Behandlung nicht wie zugeteilt (n = 3)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 26.11.2013 Ende der Studienaufnahme: 28.06.2017 Behandlung: max. 42,8 Monate
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie endete planmäßig, nachdem 447 Ereignisse für den Primärendpunkt beobachtet wurden.
<p>a: nach CONSORT 2010.  b: Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008; 26: 1148-59.  ADT: Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>); dL: Deziliter; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>;  FACT-P: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>; g: Gramm; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention-To-Treat</i>;  IXRS: <i>Interactive Voice / Web Response System</i>; k. A.: keine Angaben; L: Liter; max.: Maximal; µmol: Mikromol; mg: Milligramm;  mL: Milliliter; mmol: Millimol; ng: Nanogramm; nmol: Nanomol; PCGW2: <i>Prostate Cancer Working Group 2</i>;  PSA: Prostataspezifisches Antigen; vs.: Versus</p>		

**Figure S1. CONSORT Diagram.**



\* Randomization was stratified by PSA doubling time (<6 months vs. 6-10 months) and baseline use of bone-targeting agent (yes vs. no).

† Patients can be summarized for more than one category but can only be counted once for each category.

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie STAMPEDE (Sydes et al., 2018) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Bisherige Studien konnten zeigen, dass sowohl Abirateronacetat mit Prednisolon (AAP) als auch Docetaxel mit Prednisolon (DocP) in Kombination mit der Standardtherapie das Überleben von Männern mit hormonnaivem Prostatakarzinom verlängert.

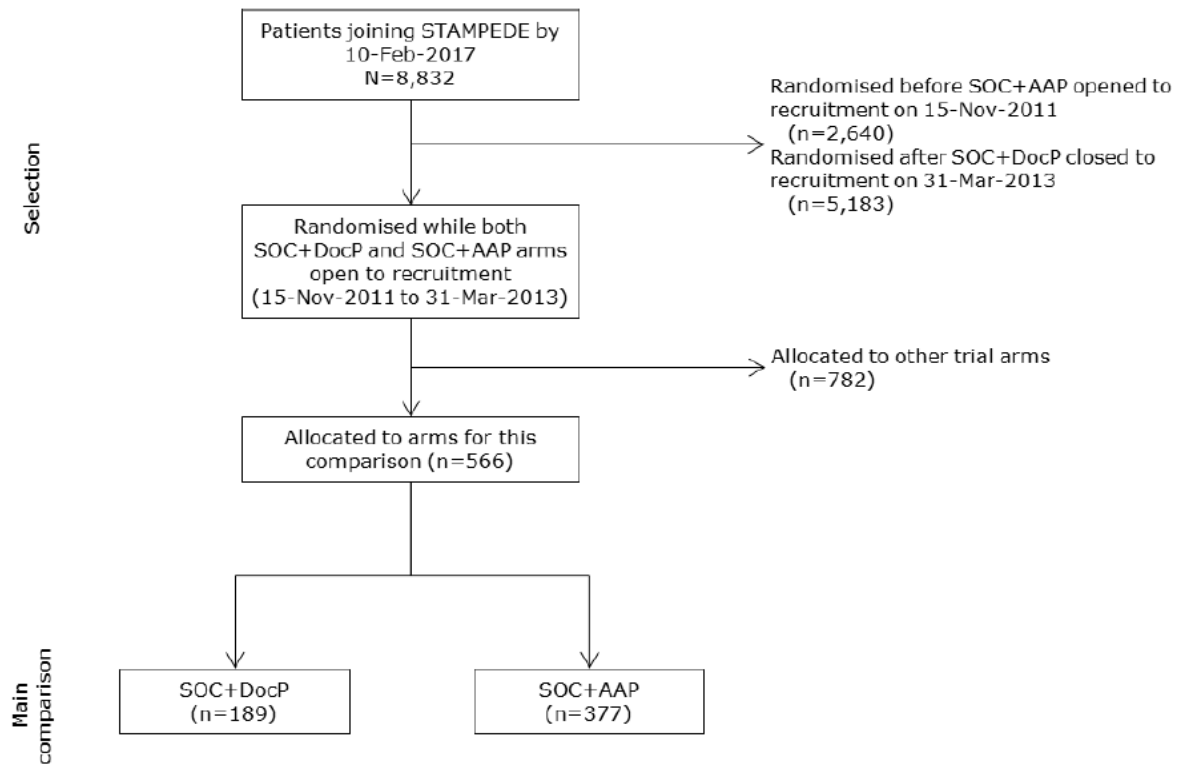
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein direkter Vergleich der beiden Behandlungsoptionen war bisher nicht möglich.</p> <p>Im Rahmen der STAMPEDE-Studie wurde verglichen, ob eine Therapie mit AAP + Standardtherapie oder DocP + Standardtherapie, einen stärkeren Effekt auf die Lebenserwartung und Lebensqualität bei Männern mit hormonnaivem, lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom und hohem Risiko für Metastasen sowie Patienten mit hormonnaivem, bereits metastasierendem Prostatakarzinom</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2:1:2)</p> <p><b>Verblindung:</b> offen</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ca. 19 Jahre</p> <p><b>Design:</b> MAMS-RCT</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch, über 100 Studienzentren (Vereinigtes Königreich und Schweiz)</p> <p><b>Phase:</b> Phase III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die erstmalig eine Langzeit-ADT begannen (hormonnaiv)</li> <li>• Patienten mit Metastasen, Lymphknotenbeteiligung oder negativem Lymphknotenstatus und ohne Metastasen mit zwei oder mehr der folgenden Charakteristika: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T3 oder T4</li> <li>○ Gleason Score 8-10</li> <li>○ PSA-Wert &gt; 40 ng / mL</li> </ul> </li> <li>• Patienten, die einen schnellen Rückfall nach einer vorherigen lokalen Therapie hatten, konnten ebenfalls eingeschlossen werden, wenn sie einen PSA-Wert &gt; 20 ng / mL oder &gt; 4 ng / mL mit einer PSA-Verdopplungszeit &lt; 6 Monate hatten haben. Auch Patienten ohne Hormontherapie, die eine lokoregionäre oder metastasierende Verbreitung haben, konnten eingeschlossen werden.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<b>Ausschlusskriterien:</b> • k. A.
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in > 100 Studienzentren (Vereinigten Königreich, Schweiz)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungsphase:</u> <b>A:</b> DocP + Standardtherapie • Docetaxel (75 mg / m <sup>2</sup> ), einmal alle 3 Wochen für 6 Zyklen und eine tägliche Gabe von Prednisolon (10 mg) <b>B:</b> AAP + Standardtherapie • Abirateronacetat (1000 mg) mit Prednisolon (5 mg) täglich, bis zu einer PSA-Progression, klinischen oder radiologischen Progression oder einer Therapieänderung; bei M0-Patienten mit Radiotherapie wurde die Therapie auf 2 Jahre begrenzt Die Standardtherapie ist eine Langzeit-ADT mit LHRH-Analagon (Einsatz von Kurzzeit-Anti-Androgenen falls relevant) oder eine Orchiektomie. Die Radiotherapie des primären Tumors ist bei bestimmten Patienten möglich (vorgeschrieben bei NOM0-Patienten, angeregt bei N+M0-Patienten, erlaubt bei M1-Patienten).
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primärer Endpunkt:</b> • Gesamtüberleben <b>Sekundäre Endpunkte:</b> • Überleben ohne Therapieversagen • Progressionsfreies Überleben • Metastasen-Progressionsfreies Überleben • Skelettbezogene Ereignisse <b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b> <u>Gesamtüberleben</u> k. A. <u>Überleben ohne Therapieversagen</u> Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Anstieg von PSA (Anstieg zu einem Wert > 4 ng / ml und > 50% höher als der niedrigste Wert in den ersten sechs Monaten nach Randomisierung), zur Neuerkrankung an / zum Fortschreiten von Fernmetastasen, Lymphknoten oder einer lokalen Erkrankung oder zum Tod durch Prostatakarzinom, je nachdem, was zuerst eintritt <u>Progressionsfreies Überleben</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit ab Randomisierung bis zur Neuerkrankung an / zum Fortschreiten von Fernmetastasen, Lymphknoten oder einer lokalen Erkrankung oder zum Tod durch Prostatakarzinom, je nachdem, was zuerst eintritt <u>Metastasen-Progressionsfreies Überleben</u> Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache, zur Entwicklung neuer Metastasen oder zur Progression von Fernmetastasen <u>Skelettbezogene Ereignisse</u> k. A.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eingeschlossen wurden Patienten der beiden Behandlungsarme, die zur selben Zeit randomisiert wurden <sup>b, c</sup> .
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mittels Minimierung mit einem zufälligen Element über eine Anzahl an bestimmten Stratifizierungsfaktoren unter Verwendung einer ungleichmäßigen Zuordnung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k. A.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> Zentrale stratifizierte Randomisierung <b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Endpunkte erfassten und die Daten analysieren waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Protokoll wurde festgehalten, dass ein direkter Vergleich von Behandlungsarmen durchgeführt werden kann, wenn beide Therapien ein besseres Gesamtüberleben der Patienten hervorrufen als die jeweilige Kontrolltherapie. Deshalb wurde eine Therapie mit AAP + Standardtherapie direkt mit einer Therapie mit DocP + Standardtherapie verglichen.</li> <li>• Es wurde ein opportunistischer Vergleich der gleichzeitig über 17 Monate rekrutierten Patienten in den beiden Behandlungsarmen durchgeführt.</li> <li>• Es wurden Standardmethoden für die Überlebenszeitanalyse verwendet.</li> <li>• HRs wurden anhand von <i>Cox</i>-Modellen berechnet (adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren). Ein HR &lt; 1 favorisiert eine Behandlung mit AAP + Standardtherapie, ein HR &gt; 1 favorisiert eine Behandlung mit DocP + Standardtherapie.</li> <li>• Es werden 95%-Konfidenzintervalle dargestellt.</li> <li>• Ein p-Wert von &lt; 0,1 wurde als Anzeichen für eine Interaktion zwischen Behandlung und <i>Baseline</i>-Charakteristikum gewertet.</li> <li>• Effizienzanalysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt</li> <li>• Sicherheitsanalysen wurden nur für Patienten durchgeführt, die eine Behandlung begonnen hatten.</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: DocP + Standardtherapie</b> a) n = 189 b) k. A. c) k. A. <b>B: AAP + Standardtherapie</b> a) n = 377 b) k. A. c) k. A.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	k. A.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 15.11.2011 Ende der Studienaufnahme: 31.03.2013 Nachbeobachtung: 4 Jahre (Median)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie laufend
<p>a: nach CONSORT 2010.  b: James ND, Sydes MR, Clarke NW et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2016; 387(10024): 1163–1177.  c: Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and metaanalyses of aggregate data. <i>Lancet Oncol</i> 2016; 17(2): 243–256.</p> <p>AAP: Abirateronacetat mit Prednisolon; ADT: Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>); DocP: Docetaxel mit Prednisolon; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention-To-Treat</i>; k. A.: keine Angaben; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>); MAMS: Multi-Arm-Multi-Stage; m<sup>2</sup>: Quadratmeter; mg: Milligramm; mL: Milliliter; ng: Nanogramm; PSA: Prostataspezifisches Antigen; STAMPEDE: Studien-Akronym; TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. <i>Nodus</i>; Lymphknoten), M (Metastasen)</p>		

**Key**

SOC = Standard-of-care

DocP = Docetaxel + prednisolone/prednisone

AAP = Abiraterone acetate + prednisolone/prednisone



Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MRC RT01 (Dearnaley et al., 2014) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Vergleich von einer erhöhten Strahlendosis (74 Gy) mit einer Standard-Strahlendosis (64 Gy) hinsichtlich Gesamtüberleben, biochemischem progressionsfreien Überleben und Toxizität in der Behandlung von lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1b-T3a, N0, M0) und einem PSA-Wert < 50 ng / mL.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 10 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel, kontrolliert <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 18 Jahre</li> <li>• Männliches Geschlecht</li> <li>• Histologisch oder zytologisch verifiziertes kastrationsresistentes Prostata-Adenokarzinom</li> <li>• PSA-Wert &lt; 50 ng / mL</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontraindikation für Radiotherapie</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch im Vereinigten Königreich und in Südafrika
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>Behandlungsphase:</b> <b>A:</b> LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + erhöhte Radiotherapiedosis <ul style="list-style-type: none"> <li>• LHRH-Agonist-Injektionen (alle 4 Wochen) begleitet von neoadjuvanter ADT, welche 3-6 Monate vor Beginn der Radiotherapie begonnen wurde und bis zum Ende der Radiotherapie fortgeführt wurde</li> <li>• Radiotherapie mit einer Dosis von 74 Gy</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		und 37 Fraktionen <b>B: LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + Standard-Radiotherapiedosis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LHRH-Agonist-Injektionen (alle 4 Wochen) begleitet von neoadjuvanter ADT, welche 3-6 Monate vor Beginn der Radiotherapie begonnen wurde und bis zum Ende der Radiotherapie fortgeführt wurde</li> <li>• Radiotherapie mit einer Dosis von 64 Gy und 32 Fraktionen</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primäres Zielkriterium:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Biochemisches progressionsfreies Überleben</li> </ul> <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemisches Versagen</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Initiation von Langzeit-ADT-Salvage</li> <li>• Entwicklung von Metastasen</li> <li>• Tod durch Prostatakarzinom</li> <li>• Metastasenfreies Überleben</li> </ul> <b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b> <u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder bis zur Zensurierung mit Datum des letzten Kontakts <u>Biochemisches progressionsfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum biochemischen Versagen, Tod durch Prostatakarzinom oder Entwicklung von lokalen Metastasen, Sinusknoten-erkrankungen oder Fernmetastasen, je nachdem, was zuerst eintritt <u>Biochemisches Versagen</u> Definiert als ein Anstieg der PSA-Konzentration auf 50% über den Tiefstwert und über 2 ng / mL nach $\geq 6$ Monate nach dem Beginn der Bestrahlung <u>Progressionsfreies Überleben</u> Ohne Berücksichtigung des PSA-Wertes <u>Initiation von Langzeit-ADT-Salvage</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten berichteten Ereignis (Langzeit-ADT-Salvage) <u>Entwicklung von Metastasen</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten berichteten Ereignis (Auftreten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Metastasen)</p> <p><u>Tod durch Prostatakarzinom</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten berichteten Ereignis (Tod durch Prostatakarzinom)</p> <p><u>Metastasenfreies Überleben</u> Definiert als Zeit bis zur Entwicklung von Metastasen oder bis zum Tod durch Prostatakarzinom</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Ursprünglich wurde im Studienprotokoll „biochemische Kontrolle“ als Endpunkt spezifiziert, welcher während des Studienverlaufs aufgrund von externer Evidenz durch „Biochemisches progressionsfreies Überleben“ ersetzt wurde.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (800 Patienten) wurde so gewählt, dass eine HR von 0,62 des primären Endpunkts Gesamtüberleben mit einer Power von 90% und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (zweiseitig) erreicht wurde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand eines computerbasierten Minimierungsalgorithmus.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risiko für Invasion der Samenbläschen</li> <li>• Studienzentrum</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> Zentrale Durchführung an der <i>Medical Research Council Clinical Trials Unit</i>.</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Outcomes erfassen und die Daten analysieren waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> Zuteilung per Telefon</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Die randomisierte Gruppenzuteilungsliste wurde durch die <i>Medical Research Council Clinical Trials Unit</i> erstellt. Die Studienzentren haben zum Zwecke der Randomisierung ihrer Patienten dort angerufen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) k. A.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip und unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cox</i>-Regressionsmodell adjustiert für Samenbläschen-Risikogruppen zur Berechnung von HR mit 95% Konfidenzintervallen</li> <li>• Schätzung der mediane <i>Follow-Up</i>-Zeit mittels reverser Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Begrenzte mittlere Überlebenszeitmethode als ergänzende Methode zur Schätzung von Behandlungsunterschieden für Gesamtüberleben und biochemisches progressionsfreies Überleben mit Beschränkung auf 10 Jahre</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Konkurrierende Risikoanalyse für Tod durch Prostatakarzinom, da die Anzahl an Todesfällen durch andere Ursachen als ein Prostatakarzinom über dem vorab definierten Grenzwert von 20% lag. Für diese Analyse wurde die Zeit bis zum Tod durch Prostatakarzinom mittels kumulativer Inzidenzfunktion präsentiert und mit Sub-HR (nach der Methode von <i>Fine and Gray</i> <sup>b</sup> ) mit 95% Konfidenzintervallen dargestellt. Es wurde eine explorative Subgruppenanalyse durchgeführt, um zu untersuchen, ob der Effekt über die Samenbläschen- (niedrig vs. moderat) und NCCN-Risikogruppen (niedrig vs. mittel vs. moderat) hinweg konsistent ist. Hierfür wurde der $\chi^2$ -Test zur Prüfung auf Heterogenität der Interaktionen verwendet und für das Gesamtüberleben und das biochemische progressionsfreie Überleben angewendet.
<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	<b>A:</b> LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + erhöhte Radiotherapiedosis

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 422 b) n = 401 c) n = 422 <b>B:</b> LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + Standard-Radiotherapiedosis a) n = 421 b) n = 410 c) n = 421
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A:</b> LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + erhöhte Radiotherapiedosis (n = 21) <ul style="list-style-type: none"> <li>Weniger als geplante Dosis erhalten (n = 14)</li> <li>Keine Radiotherapie erhalten (n = 7)</li> </ul> <b>B:</b> LHRH-Agonist + neoadjuvante ADT + Standard-Radiotherapiedosis (n = 11) <ul style="list-style-type: none"> <li>Mehr als geplante Dosis erhalten (n = 4)</li> <li>Weniger als geplante Dosis erhalten (n = 2)</li> <li>Keine Radiotherapie erhalten (n = 4)</li> <li>Information zu Dosis nicht verfügbar (n = 1)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 07.01.1998 Ende der Studienaufnahme: 20.12.2001 <i>Follow-Up:</i> 10 Jahren (mediane Zeit)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.
a: nach CONSORT 2010. b: Fine J, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Soc 1999; 94: 496–509. ADT: Androgenentzugstherapie ( <i>Androgen Deprivation Therapy</i> ); Gy: Gray; HR: Hazard Ratio; ITT: <i>Intention-To-Treat</i> ; k. A.: keine Angaben; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon ( <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ); mL: Milliliter; NCCN: <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; ng: Nanogramm; PSA: Prostataspezifisches Antigen; TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. <i>Nodus</i> ; Lymphknoten), M (Metastasen);		

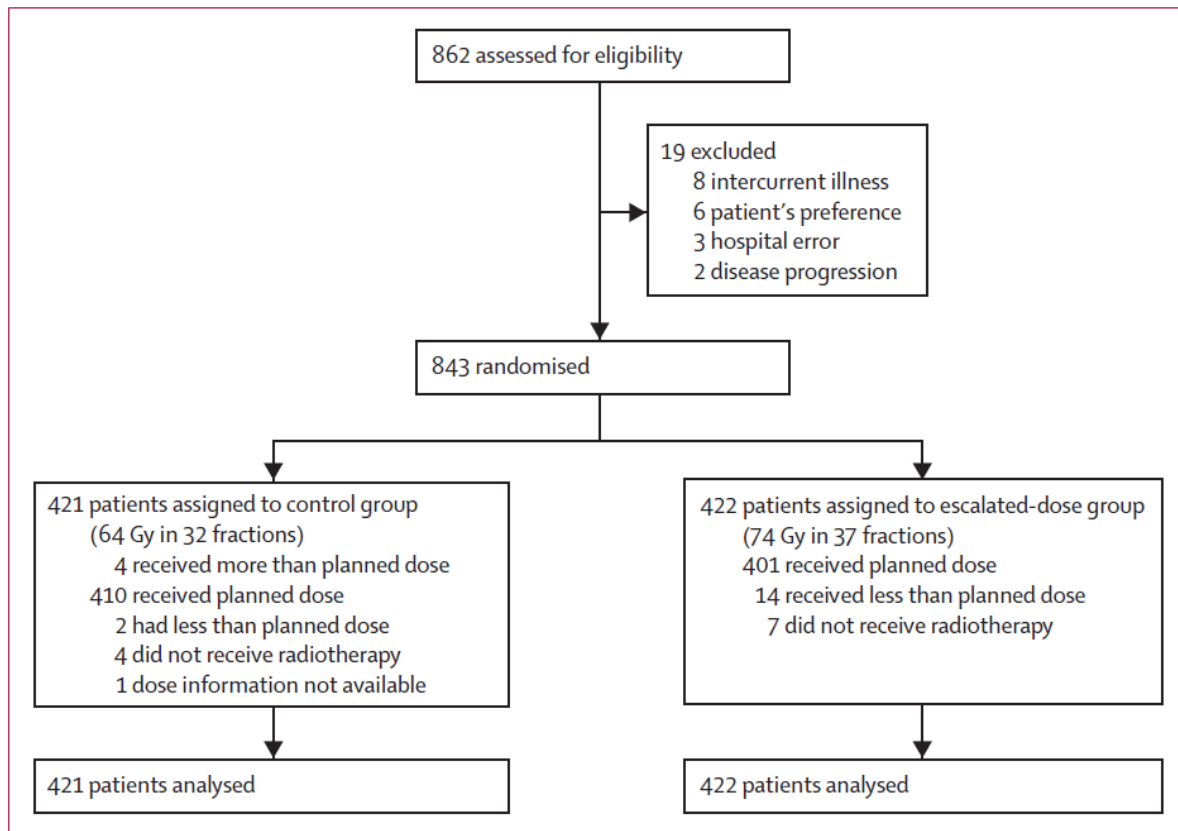


Tabelle 4-142 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DART01 / 05 GICOR (Zapatero et al., 2015) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Die optimale Dauer einer ADT in Kombination mit hochdosierter Radiotherapie bei Patienten mit Prostatakarzinom und mittlerem oder hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen ist unklar.</p> <p>Das Ziel ist es, die Überlegenheit einer Langzeit-ADT gegenüber einer Kurzzeit-ADT bei Patienten mit Prostatakarzinom und mittlerem oder hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen, die eine hochdosierte Radiotherapie erhalten, zu prüfen.</p>
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Histologisch verifiziertes T1c-3b Prostata-Adenokarzinom, N0, M0 mit mittlerem oder hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen nach NCCN-Kriterien</li> <li>• PSA-Serumkonzentration <math>&lt; 100</math> ng / mL</li> <li>• <i>Karnofsky Performance Status</i> <math>\geq 70\%</math></li> <li>• Lebenserwartung <math>&gt; 5</math> Jahre</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T4-Tumore</li> <li>• Befall regionaler Lymphknoten</li> <li>• Fernmetastasen</li> <li>• Vorangegangene Radiotherapie des Beckens oder Operation</li> <li>• Neoadjuvante Hormontherapie über <math>&gt; 3</math> Monate</li> <li>• Gegenwärtige Chemotherapie</li> <li>• Schwerwiegende psychiatrische oder medizinische Erkrankung, die die Behandlung oder das <i>Follow-Up</i> beeinträchtigen könnte</li> <li>• Bedeutende maligne Erkrankung</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 10 Studienzentren in Spanien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>A:</b> Radiotherapie + Langzeit-ADT <ul style="list-style-type: none"> <li>• Externe Radiotherapie (täglich 2 Gy) mit einer Mindestdosierung von 76 Gy (Spanne: 76-82 Gy) auf Prostata und Samenblasen; elektive Bestrahlung des Beckens möglich</li> <li>• LHRH-Antagonist Goserelin 3,6 mg, subkutan, nach 1 Monat 10,8 mg, subkutan alle 3 Monate; Beginn der Goserelin-Therapie 2 Monate vor der Radiotherapie und gleichzeitige Gabe mit der Radiotherapie über 2 Monate;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fortsetzung der Behandlung mit Goserelin alle 3 Monate über weitere 24 Monate; Während der ersten 2 Behandlungsmonate zusätzliche Gabe von Flutamid (750 mg täglich) oder Bicalutamid (50 mg täglich)</p> <p><b>B: Radiotherapie + Kurzzeit-ADT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Externe Radiotherapie (täglich 2 Gy) mit einer Mindstdosierung von 76 Gy (Spanne: 76-82 Gy) auf Prostata und Samenblasen; elektive Bestrahlung des Beckens möglich.</li> <li>• LHRH-Antagonist Goserelin 3,6 mg, subkutan, nach 1 Monat 10,8 mg, subkutan alle 3 Monate; Beginn der Goserelin-Therapie 2 Monate vor der Radiotherapie und gleichzeitige Gabe mit der Radiotherapie über 2 Monate; während der ersten 2 Behandlungsmonate zusätzliche Gabe von Flutamid (750 mg täglich) oder Bicalutamid (50 mg täglich)</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>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>	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemisches krankheitsfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasenfreies Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Ursachenspezifische Mortalität</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Biochemisches krankheitsfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur biochemischen Krankheitsprogression, Tod jeglicher Ursache oder Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes. Die RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference Definition wurde zur Definition des biochemischen Versagens verwendet (Anstieg der PSA-Konzentration von <math>\geq 2</math> ng / mL über dem Nadir).</p> <p><u>Metastasenfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder Tod jeglicher Ursache. Patienten, die eine Salvage-Therapie erhielten, wurden zensiert.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache oder Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes.</p> <p><u>Ursachenspezifische Mortalität</u></p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Todesursache wurde durch den behandelnden Arzt erfasst und unterlag einem zentralen unabhängigen Review. Es wurden Todesfälle berücksichtigt, die durch das Prostatakarzinom, Therapiekomplikationen oder durch unbekannte Ursachen verursacht wurden bei Patienten mit aktiver Krebserkrankung oder mit vorangegangenem Rezidiv.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (350 Patienten) wurde so gewählt, dass ein biochemisches krankheitsfreies Überleben von 60% (hohes Risiko) und 70% (mittleres Risiko) im Kurzzeit-ADT-Arm bzw. von 75% (hohes Risiko) und 85% (mittleres Risiko) im Langzeit-ADT-Arm mit einer Power von 80% und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (zweiseitig) nachgewiesen werden konnte.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Erstellung der Randomisierungsliste mit Hilfe von SAS (Version 9.1) und IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1-T2 mit <i>Gleason Score</i> 7, PSA-Wert 10-20 ng / mL oder beides (mittleres Risiko)</li> <li>• T3 mit <i>Gleason Score</i> 8-10, PSA-Wert &gt; 20 ng / mL oder beides (hohes Risiko)</li> <li>• Studienzentrum</li> </ul> <p>Es wurde keine Blockrandomisierung angewendet.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> Zentrale Durchführung am <i>Health Research Institute</i> des <i>Hospital Universitario de la Princesa</i> in Madrid, Spanien.</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> Patienten und Prüfer waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> Benachrichtigung der Prüfer der jeweiligen Zentren per Fax über die Nummer und die zugewiesene Behandlung durch den Koordinator.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Erstellung der Randomisierungsliste mit Hilfe von SAS (Version 9.1) und IVRS durch den Koordinator.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip und unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. <u>Überlebenszeitanalysen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung des HR mittels <i>Cox Proportional Hazard</i>-Modell</li> <li>Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>Vergleich der Überlebensdauer durch <i>Log-Rank-(Mantel-Cox)</i>-Test</li> </ul> <u>Biochemisches krankheitsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zusammenhang zwischen prognostischen Faktoren und biochemischen krankheitsfreien Überleben mittels univariater Analyse</li> <li>Berücksichtigung von Variablen mit statistischem Signifikanzniveau &lt; 0,25 in einer multivariaten <i>Cox</i>-Regressionsanalyse; Verwendung der <i>Wald-Forward</i>-Methode zur Selektion der Variablen</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Geplante Subgruppenanalyse für die Wirksamkeitsendpunkte nach Risikokategorie (mittleres und hohes Risiko) entsprechend der Stratifizierungsgruppen
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	<b>A:</b> Langzeit-ADT + Radiotherapie a) n = 177 b) n = 169 c) n = 177 <b>B:</b> Kurzzeit-ADT + Radiotherapie a) n = 178

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	b) n = 170 c) n = 178
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A:</b> Langzeit-ADT + Radiotherapie (n = 8) <ul style="list-style-type: none"> <li>Entscheidung des Patienten (n = 4)</li> <li>Signifikante Abweichung (n = 2)</li> <li>Unverträglichkeit (n = 2)</li> </ul> <b>B:</b> Kurzzeit-ADT + Radiotherapie (n = 8) <ul style="list-style-type: none"> <li>Entscheidung des Prüfarztes (n = 2)</li> <li>Entscheidung des Patienten (n = 2)</li> <li>Signifikante Abweichung (n = 4)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 07.11.2005 Ende der Studienaufnahme: 20.12.2010 Nachbeobachtung (Median): 64 Monate (Langzeit-ADT + Radiotherapie) 63 Monate (Kurzzeit-ADT + Radiotherapie)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>); ASTRO: American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; Gy: Gray; HR: Hazard Ratio; ITT: <i>Intention-To-Treat</i>; IVRS: <i>Interactive Voice Response System</i>; k. A.: keine Angaben; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>); mL: Milliliter; NCCN: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>; ng: Nanogramm; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RTOG: <i>Radiation Therapy Oncology Group</i>; SAS: <i>Statistical Analysis System</i>; TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. <i>Nodus</i>; Lymphknoten), M (Metastasen);</p>		

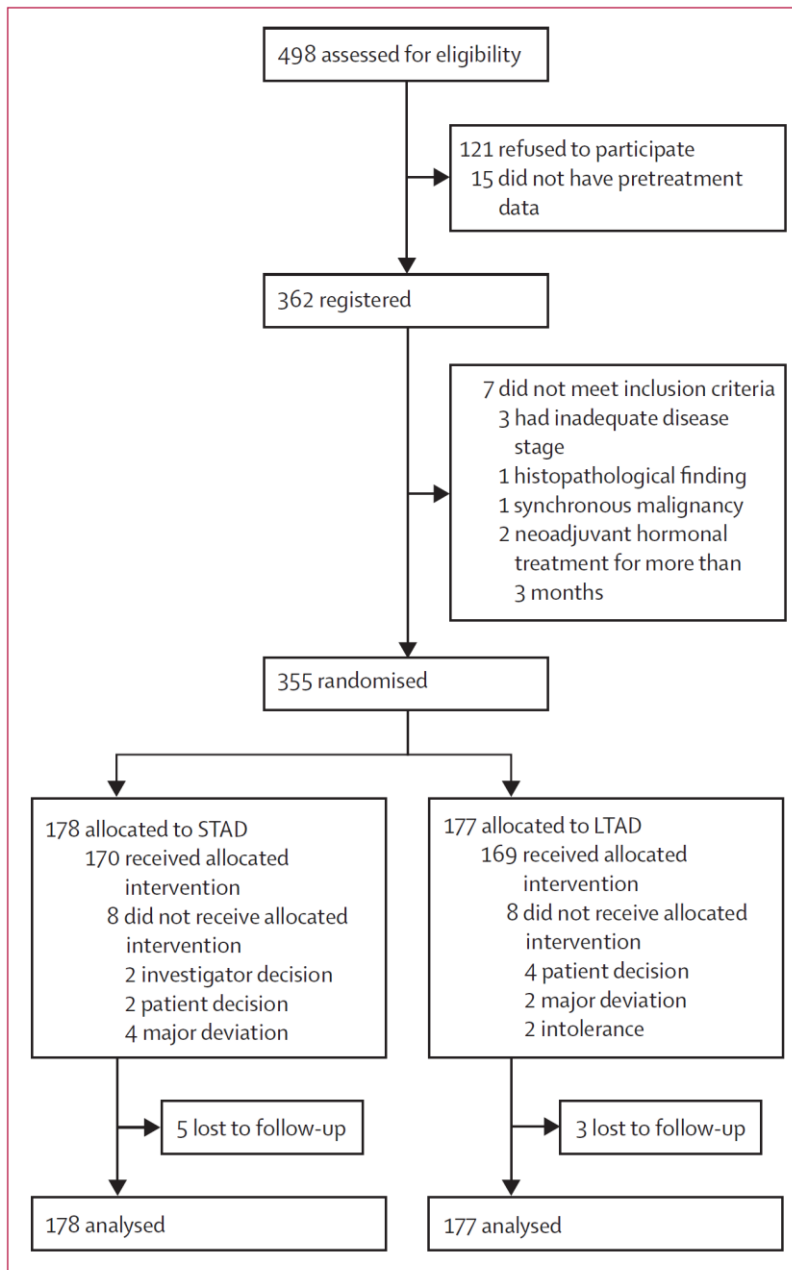


Figure 1: Trial profile

STAD=short-term androgen deprivation. LTAD=long-term androgen deprivation.

Tabelle 4-143 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 9902 (Rosenthal et al., 2015) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung der Wirksamkeit einer zusätzlichen zytotoxischen Chemotherapie zur Langzeit-ADT und Radiotherapie

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		hinsichtlich des Gesamtüberlebens, verglichen mit Langzeit-ADT und Radiotherapie allein. <b>Hypothese:</b> Die zusätzliche Behandlung mit Chemotherapie verlängert die Überlebensdauer, entsprechend einer Verbesserung um 6% nach 5 Jahren.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 10 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer mit histologisch verifiziertem Prostata-Adenokarzinom</li> <li>• PSA-Werte von 20-100 ng / mL und <i>Gleason Score</i> von <math>\geq 7</math> mit jeglichem T-Stadium oder Stadium <math>\geq T2</math> und ein <i>Gleason Score</i> von 8-10 mit jeglichem PSA-Wert <math>\leq 100</math> ng / mL</li> <li>• Negative Lymphknoten laut Computertomographie oder Magnetresonanz-Bildern und keine Fernmetastasen</li> <li>• Bei positivem Lymphknoten-Befund müssen negative Biopsie-Ergebnisse vorliegen</li> <li>• Knochen-Scan vor Studieneinschluss</li> <li>• <i>Baseline</i>-PSA-Wert, Testosteron, Hämatologie, Leber- und Nierenfunktion muss untersucht worden sein</li> <li>• <i>Zubrod-Performance</i>-Status von 0 oder 1</li> <li>• Konsultation eines Onkologen vor Studieneinschluss war erforderlich um sicherzustellen, dass Studieneignung gegeben ist</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b>

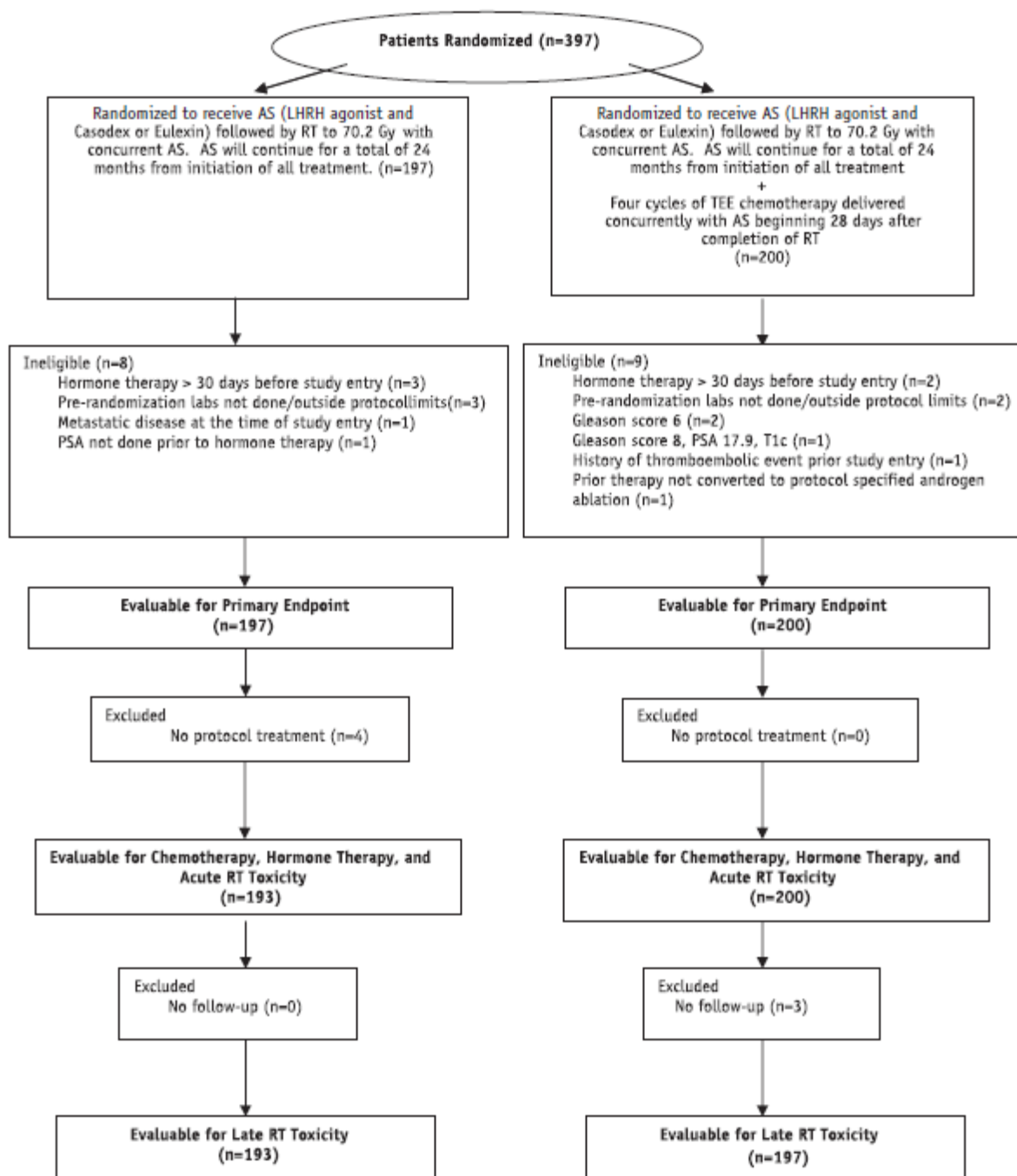
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidenz für Fernmetastasen</li> <li>• Vorherige Becken-Radiotherapie oder Orchiektomie</li> <li>• ADT, die mehr als 30 Tage vor Studieneinschluss begonnen hat</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>A: Langzeit-ADT + Radiotherapie + Chemotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die ADT wurde vor Beginn der Strahlungs-therapie begonnen. Sie bestand aus nichtsteroidalem Antiandrogen (entweder 50 mg Bicalutamid täglich oder 250 mg Flutamid 3mal täglich) und zusätzlich LHRH-Agonist (Leuprolid oder Goserelin). Nach Beendigung der Radiotherapie wurde die Einnahme des nichtsteroidalem Antiandrogen eingestellt. Der LHRH-Agonist wurde 24 Monate eingenommen.</li> <li>• Die Radiotherapie wurde 8 Wochen nach dem Beginn der ADT begonnen. Die Radiotherapie-Gesamtdosis lag bei 70,2 Gy: 46,8 Gy in 1,8 Gy-Frak-tionen für Prostata und regionales Lymph-gewebe gefolgt von einer Erhöhung auf die Prostata mit 23,4 Gy in 1,8 Gy-Frak-tionen. Falls Samenbläschen involviert waren, wurden Prostata und Samenbläschen mit 55,8 Gy behandelt.</li> <li>• 28 Tage nach dem Ende der Radiotherapie wurde mit 4 Zyklen Chemotherapie mit Paclitaxel, Estramustin und oralem Etoposid begonnen. Das Regime beinhaltete (1) orale Gabe von 280 mg Estramustin dreimal täglich für die ersten 14 Tage von insgesamt 21 Tagen; (2) orale Gabe von 50 mg / m<sup>2</sup> Etoposid aufgeteilt in 2 Dosen die ersten 14 Tage von insgesamt 21 Tagen und (3) intravenöse Gabe von 135 mg / m<sup>2</sup> Paclitaxel für eine Stunde an zweiten Tag von jedem 21-Tage-Zyklus.</li> </ul> <p><b>B: Langzeit-ADT + Radiotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die ADT wurde vor Beginn der Strahlungs-therapie begonnen. Sie bestand aus nichtsteroidalem Antiandrogen (entweder 50 mg Bicalutamid täglich oder 250 mg Flutamid dreimal täglich) und zusätzlich LHRH-Agonisten (Leuprolid oder</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Goserelin). Nach Bedingung der Radiotherapie wurde die Einnahme des nichtsteroidalem Antiandrogen eingestellt. Der LHRH-Agonist wurde 24 Monate eingenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapie wurde 8 Wochen nach dem Beginn der ADT begonnen. Die Radiotherapie-Gesamtdosis lag bei 70,2 Gy: 46,8 Gy in 1,8 Gy-Fractionen für Prostata und regionales Lymphgewebe gefolgt von einer Erhöhung auf die Prostata mit 23,4 Gy in 1,8 Gy-Fractionen. Falls Samenbläschen involviert waren, wurden Prostata und Samenbläschen mit 55,8 Gy behandelt.</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemisches Versagen</li> <li>• Lokale Progression</li> <li>• Fernmetastasen</li> <li>• Krankheitsfreies Überleben</li> <li>• Therapieversagen</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Biochemisches Versagen</u> Bestimmt nach Definition der <i>American Society for Radiation Oncology</i></p> <p><u>Lokale Progression</u> Klinischer Nachweis von lokaler und / oder regionaler Progression</p> <p><u>Fernmetastasen</u> k. A.</p> <p><u>Krankheitsfreies Überleben</u> k. A.</p> <p><u>Therapieversagen</u> k. A.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die ursprüngliche Fallzahl (1440 Patienten) wurde so gewählt, dass 340 Ereignisse zum Gesamtüberleben mit einer Power von 90% und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		von 0,05 (zweiseitig) erreicht werden. Aufgrund von vermehrt auftretenden thromboembolischen Nebenwirkungen im Chemotherapie-Arm, wurde die Studie früher beendet und erreichte 152 der ursprünglich 340 geplanten Todesereignisse.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren drei Interimsanalysen zu den Wirksamkeitsendpunkten geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand permutierter Blockrandomisierung nach Zelen 1974 <sup>b</sup> .
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1 <b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Wert (<math>\leq 10</math> vs. <math>&gt; 10</math> bis <math>\leq 100</math> ng / mL)</li> <li>• Tumorstadium (T1-2 vs. T3-4)</li> <li>• Gleason Score (7 vs. 8-10)</li> <li>• Vorheriger Hormontherapie (nein vs. ja)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode für Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben und der <i>Log-Rank</i>-Test wurde zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen verwendet</li> <li>• Der kumulative Inzidenz-Ansatz wurde zur Schätzung von biochemischem</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Versagen, lokaler Progression und Fernmetastasen genutzt und die Behandlungsarme wurden mittels <i>Gray's Test</i><sup>c</sup> verglichen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Tod wurde als konkurrierendes Risiko zu biochemischem Versagen, lokaler Progression und Fernmetastasen betrachtet</li> <li>• Univariate und multivariate <i>Cox-Proportional-Hazard-Modelle</i> zur Berechnung von HRs für Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben</li> <li>• Univariate und multivariate <i>Fine-Gray-Regressionsmodelle</i> zur Berechnung von HRs für biochemischem Versagen, lokale Progression und Fernmetastasen</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>A:</b> Langzeit-ADT + Radiotherapie + Chemotherapie</p> <p>a) n = 200 b) n = 200 c) n = 200</p> <p><b>B:</b> Langzeit-ADT + Radiotherapie</p> <p>a) n = 197 b) n = 193 c) n = 197</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>B:</b> Langzeit-ADT + Radiotherapie (n = 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Behandlung nach Protokoll (n = 4)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Beginn der Studienaufnahme: 11.01.2000 Ende der Studienaufnahme: 04.10.2004 Nachbeobachtung: 9,2 Jahre (Median)</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete früher, da im Chemotherapie-Arm vermehrt thromboembolische Nebenwirkungen beobachtet wurden.
<p>a: nach CONSORT 2010. b: Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. J Chronic Dis 1974;27:365-375. c: Gray RJ. A class of K-samples test for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Ann Stat 1988;16:1141-1154. ADT: Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>); Gy: Gray; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>); m<sup>2</sup>:Quadratmeter; mg: Milligramm; mL: Milliliter; ng: Nanogramm; PSA: Prostataspezifisches Antigen; TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. <i>Nodus</i>; Lymphknoten), M (Metastasen);</p>		



**Fig. 1.** Consolidated Standards of Reporting Trials diagram. Abbreviations: AS = androgen suppression; LHRH = luteinizing hormone-releasing hormone; PSA = prostate-specific antigen; RT = radiation therapy; TEE = paclitaxel, estramustine, and oral etoposide.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EORTC 22961 (Bolla et al., 2009) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Kann eine Kurzzeit-ADT im gleichen Ausmaß die Lebensqualität erhalten und die gleichen Gesamtüberlebensraten erreichen wie eine Langzeit-ADT?
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 10 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 Am 03.11.1997 wurde das Protokoll erweitert, um die zentrale Registrierung aller Patienten vor dem Beginn der Radiotherapie in Kombination mit ADT in der EORTC-Zentrale einzuführen.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch verifiziertes T1c–2a-b Prostata-Adenokarzinom im N1 oder N2 Stadium ohne klinische Evidenz für Metastasen (M0) oder im Stadium T2c-4 im N0-2 Stadium ohne klinische Evidenz für Metastasen (M0)</li> <li>• Bis zu 40-fach über der Obergrenze des Normbereichs erhöhter <i>Baseline</i>-PSA-Wert</li> <li>• WHO-<i>Performance</i>-Status 0-2</li> <li>• Hämoglobinspiegel von <math>\geq 10</math> g / dL</li> <li>• Leukozytenzahlen von <math>\geq 2 \times 10^9</math> / L</li> <li>• Leukozytenzahl von <math>\geq 100 \times 10^9</math> / L</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Prostatakarzinom-Behandlung (außer <math>\leq 3</math> Wochen vor Hormontherapie)</li> <li>• Vorheriges Karzinom (außer behandeltes Basalzellkarzinom)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (Belgien, Israel, Malta, Niederlande, Russland, Türkei, Vereinigtes Königreich)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Screeningphase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten erhielten 6 Monate ADT durch ein LHRH-Analogon (Triptorelin intramuskulär; bis 15.07.1999, einmal im Monat verabreicht, danach mit neuer Rezeptur alle 3 Monate) und entweder 750 mg Flutamid / Tag oder 50 mg Bicalutamid / Tag)</li> <li>• All diejenigen, bei denen es nicht zum Progress kam, wurden randomisiert.</li> <li>• 3-dimensionale konformierenden Radiotherapie mit einem 3-Feld oder 4-Feld isozentrischen Bestrahlungsaufbau mittels Computertomographie mit zwei verschiedenen geplanten Zielvolumina (einmal täglich, 5 Tage / Woche, 7 Wochen, mit einer Dosis von 50 Gy auf das Becken und zusätzlich 20 Gy auf Prostata und Samenblasen)</li> </ul> <p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p><b>A:</b> Kurzzeit-ADT + Radiotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine weitere ADT</li> </ul> <p><b>B:</b> Langzeit ADT + Radiotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontinuierliche ADT für weitere 2,5 Jahre durch ein LHRH-Analogon, aber ohne Antiandrogen</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Metastasenfreies Überleben</li> <li>• Biochemische Progression</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten klinischen Progression (tastbare Vergrößerung der Prostata) oder Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Metastasenfreies Überleben:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis Auftreten von Metastasen oder zum Tod jeglicher Ursache</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Biochemische Progression</u> PSA-Spiegel $\geq 1,5$ ng / mL und eine Erhöhung des PSA-Spiegels bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen mit $\geq 3$ Monaten Abstand
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (970 Patienten) wurde so gewählt, dass 5 Jahre, nachdem der letzte Patient in die Studie eingetreten ist, 275 Todesfälle beobachtet und eine HR von 1,35 für das Gesamtüberleben mit einer Power von 80% und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (einseitig) erreicht wurden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	4 Jahre nachdem der Studieneinschluss vollständig war (im März 2006), wurde festgestellt, dass die Ereignisse weniger häufig als erwartet auftraten. Des Weiteren hat eine andere Studie den Nutzen von kurzzeitiger ADT bei Radiotherapie bestätigt <sup>b</sup> . Daher hat das unabhängige <i>Monitoring</i> -Komitee eine Zwischenanalyse genehmigt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand der Minimierungstechnik nach Pocock <sup>c</sup> .
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1 <b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut</li> <li>• Klinisches Tumorstadium (<math>\leq T2b</math> oder <math>&gt; T2c</math>)</li> <li>• Lymphknotenstadium (N0, pN1 oder pN2)</li> <li>• <i>Baseline</i>-PSA-Wert (<math>\leq 5</math>-fach, <math>&gt;5</math>-10-fach oder <math>&gt;10</math>-fach über der Obergrenze des Normbereichs)</li> <li>• <i>Gleason Score</i> (2-7 oder 8-10)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> Zentrale Durchführung in der EORTC Zentrale <b>Allocation Concealment:</b> k. A. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer	k. A.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden / Patienten den Gruppen 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) nicht verblindet b) nicht verblindet c) k. A.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip und unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Gesamtüberlebens mittels <i>Log-Rank</i>-Tests für Nicht-Unterlegenheit<sup>d</sup></li> <li>• Bestimmung von HR und Konfidenzintervallen mittels Cox-Modell</li> <li>• Testung der proportionalen Hazard-Annahme auf 0,05 Signifikanzniveau mittels <i>Kolmogorov-Type-Supremum-Test</i></li> <li>• Ereignisraten wurden mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet oder mittels kumulativer Inzidenz abgeschätzt</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Das Gesamtüberleben wurde auch für die Subgruppe in der per-Protokoll-Population mit den Krankheitsstadien cT2c-3 pN0 berechnet.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Kurzzeit-ADT + Radiotherapie</b> a) n = 483 b) n = 480 c) n = 483 <b>B: Langzeit-ADT + Radiotherapie</b> a) n = 487 b) n = 381 c) n = 487
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: Kurzzeit-ADT + Radiotherapie (n = 3)</b> • Langzeit-ADT erhalten (n = 3) <b>B: Langzeit-ADT + Radiotherapie (n = 106)</b> • Behandlung vorzeitig abgebrochen (n = 106) ○ Krankheitsprogression oder Tod

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		(n = 29) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nebenwirkungen (n = 23)</li> <li>○ Entscheidung des Patienten (n = 40)</li> <li>○ Andere Gründe (n = 14)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: April 1997 Ende der Studienaufnahme: November 2001 Nachbeobachtung: ca. 5 Jahre
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.
<p>a: nach CONSORT 2010.            b: D'Amico AV. Toward the optimal use of androgen suppression therapy in the radiotherapeutic management of prostate cancer. J Clin Oncol 2007;25:8-9.            c: Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. Biometrics 1975; 31: 103–15.            d: Com-Nougue C, Rodary C, Patte C. How to establish equivalence when data are censored: a randomized trial of treatments for B non-Hodgkin lymphoma. Stat Med 1993;12:1353-64.</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>); dL: Deziliter; EORTC: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>; g: Gramm; Gy: <i>Gray</i>; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITT: <i>Intention-To-Treat</i>; k. A.: keine Angaben; L: Liter; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>); mg: Milligramm; PSA: Prostataspezifisches Antigen; TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. <i>Nodus</i>; Lymphknoten), M (Metastasen); WHO: <i>World Health Organization</i></p>		

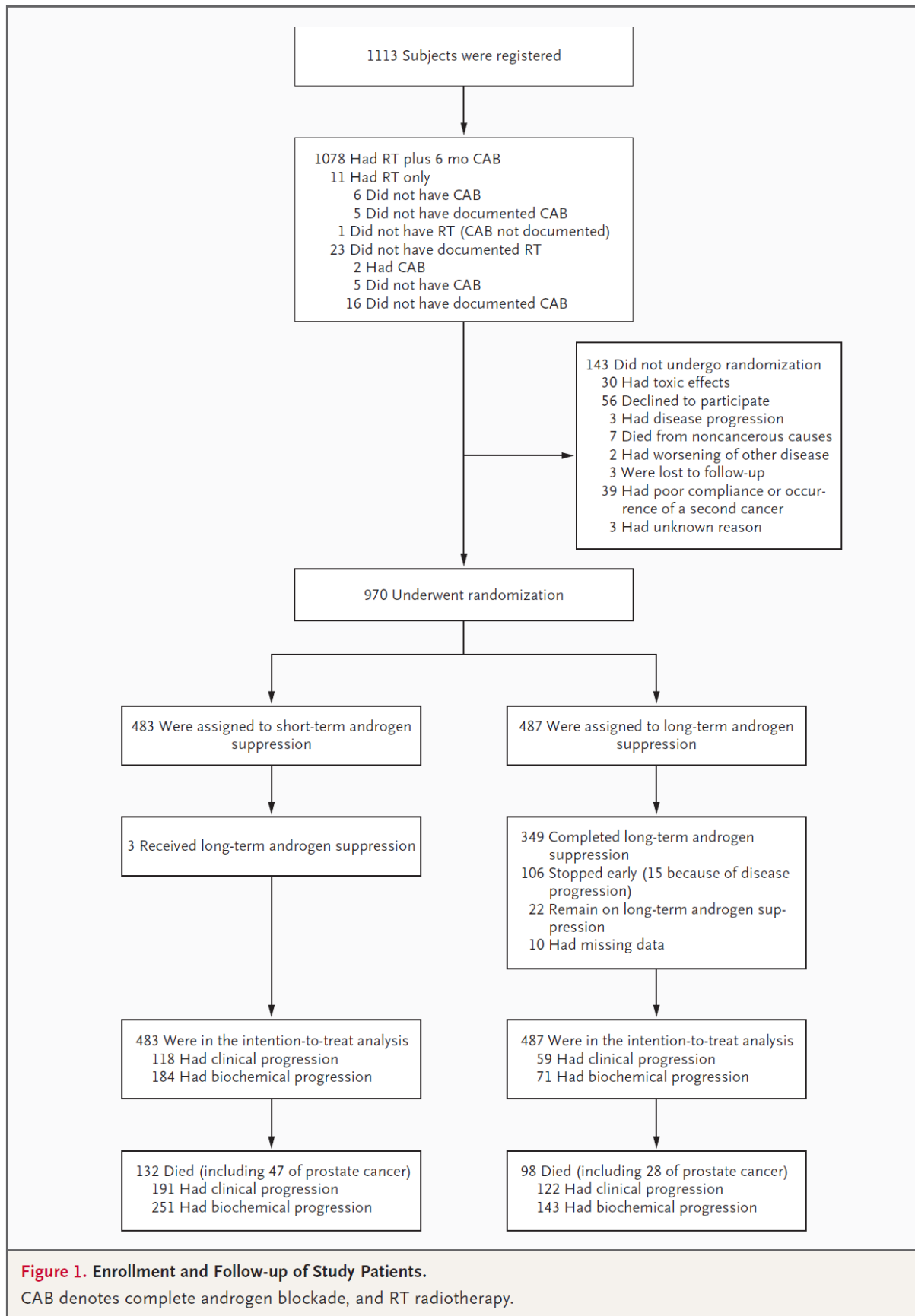




Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 9202 (Lawton et al., 2017 und Horwitz et al. 2008) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Ermittlung der optimalen Dauer einer ADT bei Kombination mit einer festgelegten Radiotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nichtmetastasierendem Adenokarzinom der Prostata.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 20 Jahre (Datenschnitt nach 10 Jahren publiziert in Horwitz et al., 2008) <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> k. A. <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer mit histologisch verifiziertem Adenokarzinom der Prostata (T2c-4, N0-X, basierend auf dem <i>American Joint Committee on Cancer Staging Manual</i> von 1992<sup>b</sup>)</li> <li>• PSA-Wert aus Vorbehandlung &lt; 150 ng / mL</li> <li>• <i>Karnofsky Performance Status</i> ≥ 70%</li> <li>• Einverständniserklärung</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fernmetastasen</li> <li>• Vorherige ADT, Radio- oder Chemotherapie</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	k. A.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>Behandlungsphase:</b> <b>A:</b> Langzeit-ADT + Radiotherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flutamid (250 mg), dreimal täglich, Beginn 2 Monate vor Radiotherapie für insg. 4 Monate</li> <li>• Goserelin (3,6 mg / Monat) als</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>subkutane Injektion, Beginn 2 Monate vor Radiotherapie für insg. 28 Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweimonatige Röntgenbestrahlung im Beckenbereich mittels 4-Felder-Technik (<math>\geq 4</math> MV), 1,8-2,0 Gy täglich bis zu einer Dosis von 44-46 Gy, gefolgt von reduzierten Feldern auf die Prostata, bis zu einer Dosis von 65-70 Gy bei T2c-Tumoren bzw. 67,5-70 Gy bei T3- und T4-Tumoren</li> </ul> <p><b>B: Kurzzeit-ADT + Radiotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flutamid (250 mg), dreimal täglich, Beginn 2 Monate vor Radiotherapie für insg. 4 Monate</li> <li>• Goserelin (3,6 mg / Monat) als subkutane Injektion, Beginn 2 Monate vor Radiotherapie für insg. 4 Monate</li> <li>• Zweimonatige Röntgenbestrahlung im Beckenbereich mittels 4-Felder-Technik (<math>\geq 4</math> MV), 1,8-2,0 Gy täglich bis zu einer Dosis von 44-46 Gy, gefolgt von reduzierten Feldern auf die Prostata, bis zu einer Dosis von 65-70 Gy bei T2c-Tumoren bzw. 67,5-70 Gy bei T3- und T4-Tumoren</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokale Progression</li> <li>• Fernmetastasen</li> <li>• Biochemisches Versagen</li> <li>• Krankheitsspezifisches Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Krankheitsfreies Überleben</u> Lokale Progression, Auftreten von Fernmetastasen, biochemisches Versagen oder Tod</p> <p><u>Lokale Progression</u> Klinischer Nachweis von Lokalrezidiven mittels beliebiger Methode oder der Persistenz der Erkrankung</p> <p><u>Fernmetastasen</u> Klinischer Nachweis von Fernmetastasen mittels beliebiger Methode</p> <p><u>Biochemisches Versagen</u> Dreimal aufeinanderfolgender Wiederanstieg des PSA-Tiefstwertes nach Behandlung (gemäß ASTRO-Definition), zusätzliche Gabe einer ADT oder ein absoluter PSA-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Wert von > 4 ng / mL, je nachdem, was zuerst eintritt <u>Krankheitsspezifisches Überleben</u> Tod durch Prostatakarzinom, durch Behandlungsvergiftung oder durch unbekannte Ursache mit Fernmetastasen <u>Gesamtüberleben</u> k. A. Alle Ereigniszeiten wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung gemessen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl orientierte sich am krankheitsfreien Überleben. Sie wurde so gewählt, dass eine absolute Verbesserung von 10% (40% zu 50% nach 5 Jahren) mit einer Power von 90% und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (einseitig) erreicht wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand permutierter Blockrandomisierung nach Zelen <sup>b</sup> .
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1 <b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsstadium (T2c vs. T3 vs. T4)</li> <li>• PSA-Wert aus Vorbehandlung (<math>\leq 30</math> vs. <math>&gt; 30</math> mg / mL)</li> <li>• Grad (2-5, 6, 7, 8-10)</li> <li>• <i>Nodus</i>-Status (NX-2)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> Die Randomisierung erfolgte vor Behandlungsbeginn anhand des Zuteilungsschemas nach Zelen <sup>b</sup> . <b>Allocation Concealment:</b> k. A. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Cox</i>-Regressionsmodell zur Berechnung von HR mit 95% Konfidenzintervallen</li> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode für Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben</li> <li>• Berechnung kumulativer Wahrscheinlichkeiten mittels kumulativem Inzidenz-Ansatz für lokale Progression, Fernmetastasen, biochemisches Versagen und krankheitsspezifisches Überleben</li> <li>• <i>Log-Rank</i>-Test zur Ermittlung von Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen für krankheitsfreies Überleben und Gesamtüberleben sowie zum Vergleich von ursachenspezifischen <i>Hazards</i> für lokale Progression, Fernmetastasen, biochemisches Versagen und krankheitsspezifisches Überleben.</li> <li>• <i>Grey</i>-Test and <i>Hazard</i>-Regressionsmodell für Endpunkte mit konkurrierenden Risiken</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Analyse der Endpunkte in der Subpopulation Patienten mit einem <i>Gleason Score</i> von 8-10
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	k. A.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Langzeit-ADT + Radiotherapie</b> a) k. A. b) k. A. c) n = 758 <b>B: Kurzzeit-ADT + Radiotherapie</b> a) k. A. b) k. A. c) n = 762
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	k. A.
14	Aufnahme / Rekrutierung	

---

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

---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: Juni1992 Ende der Studienaufnahme: April 1995 Nachbeobachtung: ca. 20 Jahre (Datenschnitt nach 10 Jahren publiziert in Horwitz et al., 2008)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.

a: nach CONSORT 2010.  
 b: American Joint Commission on Cancer: Prostate. In: Beahrs OH, Hanson DE, Hunter RV, et al., editors. Manual for the Staging of Cancer. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992. p. 181-186  
 c: Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. J Chronic Dis 1974;27:365-375.

ADT: Androgenentzugstherapie (*Androgen Deprivation Therapy*); ASTRO: *American Society for Therapeutic Radiology Oncology*;  
 ca.: circa; Gy: *Gray*; HR: *Hazard Ratio*; k. A.: keine Angaben; ng: Nanogramm; mL: Milliliter; PSA: Prostataspezifisches Antigen;  
 TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. *Nodus*; Lymphknoten), M (Metastasen)

In den vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) fehlen entscheidende Informationen zum Patientenfluss für die Erstellung eines *Flow-Charts*.

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 9408 (Jones et al., 2011) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Bewertung der Wirksamkeit einer Radiotherapie mit oder ohne einer zusätzlichen ADT bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom in Studium I oder II
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 10 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch verifiziertes Prostata-Adenokarzinom (Stadium T1b, T1c, T2a oder T2b)</li> <li>• PSA-Konzentration <math>\leq 20</math> ng / mL</li> <li>• <i>Karnofsky Performance Status</i> <math>\geq 70\%</math></li> <li>• Alanin-Aminotransferase Konzentration <math>\leq</math> zweifache obere Grenze des Normalbereichs</li> <li>• Patienten mit einem vorhergegangenen Basalzell- oder Plattenepithelzell-Karzinom der Haut, die mindestens zwei Jahre vor dem Studieneinschluss krankheitsfrei waren, und Patienten mit einer invasiven Krebserkrankung, die mindestens fünf Jahre krankheitsfrei waren, waren für die Studie geeignet, sofern ihr Studienteilnahme von den Co-Vorsitzenden der Studie genehmigt wurde</li> <li>• Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinweis auf die Beteiligung von regionalen Lymphknoten oder Vorliegen einer entfernt metastasierten Erkrankung</li> <li>• Vorhergegangene Chemotherapie, Radiotherapie, Hormontherapie, Kryochirurgie oder definitive Chirurgie für Prostatakarzinom</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 239 Studienzentren
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A: Kurzzeit ADT + Radiotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Flutamid (250 mg, oral, dreimal täglich) und entweder Goserelin (3,6 mg, subkutan) oder Leuprolid (7,7 mg, intramuskulär) für insgesamt 4 Monate (zwei Monate vor der Radiotherapie und zwei Monate während der Radiotherapie)</li> <li>• Radiotherapie (totale Dosis von 66,6 Gy in täglichen Fraktionen á 1,8 Gy: 46,8 Gy auf das Becken, gefolgt von 19,8 Gy auf die Prostata)</li> </ul> <p><b>B: Radiotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapie (totale Dosis von 66,6 Gy in täglichen Fraktionen á 1,8 Gy: 46,8 Gy auf das Becken, gefolgt von 19,8 Gy auf die Prostata) für 2 Monate</li> </ul> <p><u>Follow-Up-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle 3 Monate im ersten Jahr</li> <li>• Alle 4 Monate im zweiten Jahr</li> <li>• Alle 6 Monate vom dritten Jahr bis zum fünften Jahr, anschließend jährlich</li> <li>• Zu jeder <i>Follow-Up</i> Untersuchung während der ersten zwei Jahre wurde die PSA-Konzentration, die Testosteron-Konzentration im Serum und das komplette Blutbild erhoben. Die Konzentration der alkalischen Phosphatase wurde innerhalb der ersten zwei Jahre jährlich erhoben.</li> <li>• Eine erneute Biopsie der Prostata nach zwei Jahren war für die Patienten geplant, die keine medizinische Kontraindikation oder ein Anzeichen einer lokalen oder entfernten Erkrankung zeigten und für Patienten, die eine Orchiektomie oder eine Hormonbehandlung erhalten hatten</li> <li>• Zu jedem <i>Follow-Up</i> Besuch während der ersten zwei Jahre wurde für die ersten 793 Patienten der <i>Sexual</i></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>Adjustment Questionnaire</i> erhoben
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsspezifische Mortalität</li> <li>• Fernmetastasen</li> <li>• Biochemisches Versagen (ansteigende PSA-Konzentration)</li> <li>• Befundrate bei einer Biopsie der Prostata nach zwei Jahren</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien:</b></p> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Krankheitsspezifische Mortalität</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aufgrund von Prostatakarzinom, Behandlungskomplikationen oder unbekannter Ursache bei Patienten mit einer aktiven Krebserkrankung oder ein zuvor dokumentiertes Rezidiv</p> <p><u>Fernmetastasen</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Dokumentation einer metastasierten Erkrankung</p> <p><u>Biochemisches Versagen (ansteigende PSA-Konzentration)</u> Definiert durch einen Anstieg der PSA-Konzentration von &gt; 2 ng / mL über den Nadir nach der Definition der Phoenix Consensus Conference</p> <p><u>Befundrate bei einer Biopsie der Prostata nach zwei Jahren</u> k. A.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (1980 Patienten) wurde so gewählt, dass eine absolute Differenz von 7 Prozentpunkten in der 8-Jahres-Überlebensrate mit einer statistischen Power von 90% unter der Verwendung eines zweiseitigen log-rank Tests mit einem Signifikanzniveau von 0,025 identifiziert wurde.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	Es wurden drei geplante Interimsanalysen durchgeführt mit einem Signifikanzlevel von



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	p < 0,001 als Kriterium für einen vorzeitigen Studienabbruch
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand der permutierten Block-Methode nach Zelen <sup>b</sup>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Konzentration (&lt; 4 vs. 4-20 ng / mL)</li> <li>• Tumorgrad (gut, moderate oder gering abgegrenzt)</li> <li>• Chirurgische vs. klinische Dokumentation eines negativen regionalen Lymphknotenstatus</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	k. A.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) nicht verblindet</p> <p>b) nicht verblindet</p> <p>c) k. A.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse erfolgte anhand der <i>Per-protocol</i> Population.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Schätzung des HRs mit 95% Konfidenzintervall mittels Cox-Regressions-Modell</li> </ul> <p><u>Krankheitsspezifische Mortalität, Fernmetastasen, biochemisches Versagen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzung mittels kumulierter Inzidenzfunktion zur Erfassung von <i>competing risks</i></li> <li>• Abschätzung des HRs für <i>competing</i></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<i>risks</i> mittels <i>Fine-Gray</i> Modell <ul style="list-style-type: none"> <li>Chi<sup>2</sup> Test zur Untersuchung der Unterschiede der Patientenantworten im Fragebogen zur sexuellen Gesundheit</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<b>Subgruppenanalysen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Low-, intermediate- oder high-risk disease</i></li> <li>Ethnizität (weiß und schwarz)</li> <li>Alter (<math>\leq 70</math> und <math>&gt; 70</math>)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<b>A: Kurzzeit ADT + Radiotherapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <u>n = 1013</u></li> <li>b) <u>n = 987</u></li> <li>c) <u>n = 987</u></li> </ul> <b>B: Radiotherapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <u>n = 1015</u></li> <li>b) <u>n = 992</u></li> <li>c) <u>n = 992</u></li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: Kurzzeit ADT + Radiotherapie (n = 98)</b> <u>Nicht geeignet (n = 26)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 18)</li> <li>Rückzug der Einverständniserklärung (n = 7)</li> <li>Fehlende <i>pre-treatment</i> (n = 1)</li> </ul> <u>Behandlung nicht vollständig abgeschlossen (n = 72)</u> ADT abgeschlossen, aber Radiotherapie nicht vollständig abgeschlossen (n = 23) <ul style="list-style-type: none"> <li>Radiotherapie-assoziierte Toxizität (n = 1)</li> <li>Rückzug der Studienteilnahme (n = 9)</li> <li>Tod (n = 2)</li> <li>Andere Gründe (n = 11)</li> </ul> ADT oder Radiotherapie nicht vollständig abgeschlossen (n = 49) <ul style="list-style-type: none"> <li>Radiotherapie abgebrochen (n = 5)</li> <li>Andere Gründe (n = 2)</li> <li>Nicht akzeptable Abweichungen vom Studienprotokoll im Hinblick auf ADT (n = 33)</li> <li>ADT nicht vollständig abgeschlossen (n = 8)</li> <li>ADT abgebrochen (n = 1)</li> </ul> <b>B: Radiotherapie (n = 40)</b> <u>Nicht geeignet (n = 23)</u>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterien nicht erfüllt (n = 17)</li> <li>• Rückzug der Einverständniserklärung (n = 6)</li> </ul> <u>Behandlung nicht vollständig abgeschlossen (n = 17)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückzug der Studienteilnahme (n = 5)</li> <li>• Tod (n = 3)</li> <li>• Andere Gründe (n = 8)</li> <li>• Ausschluss (n = 1)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: Oktober 1994 Ende der Studienaufnahme: April 2001 Primäres Studienende: Juli 2011
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
a: nach CONSORT 2010. b: Zelen M. The randomization and stratification of patients to clinical trials. J Chronic Dis 1974;27:365-75. ADT: Androgenentzugstherapie ( <i>Androgen Deprivation Therapy</i> ); ca.: circa; cm: Zentimeter; Gy: Gray; HR: <i>hazard ratio</i> ; k. A.: keine Angaben; mg: Milligramm; mL: Milliliter; n: Anzahl; ng: Nanogramm; nmol: Nanomol; PSA: Prostata-spezifisches Antigen ( <i>Prostate Specific Antigen</i> ); T-Klassifikation: T (Tumor); vs.: Versus		

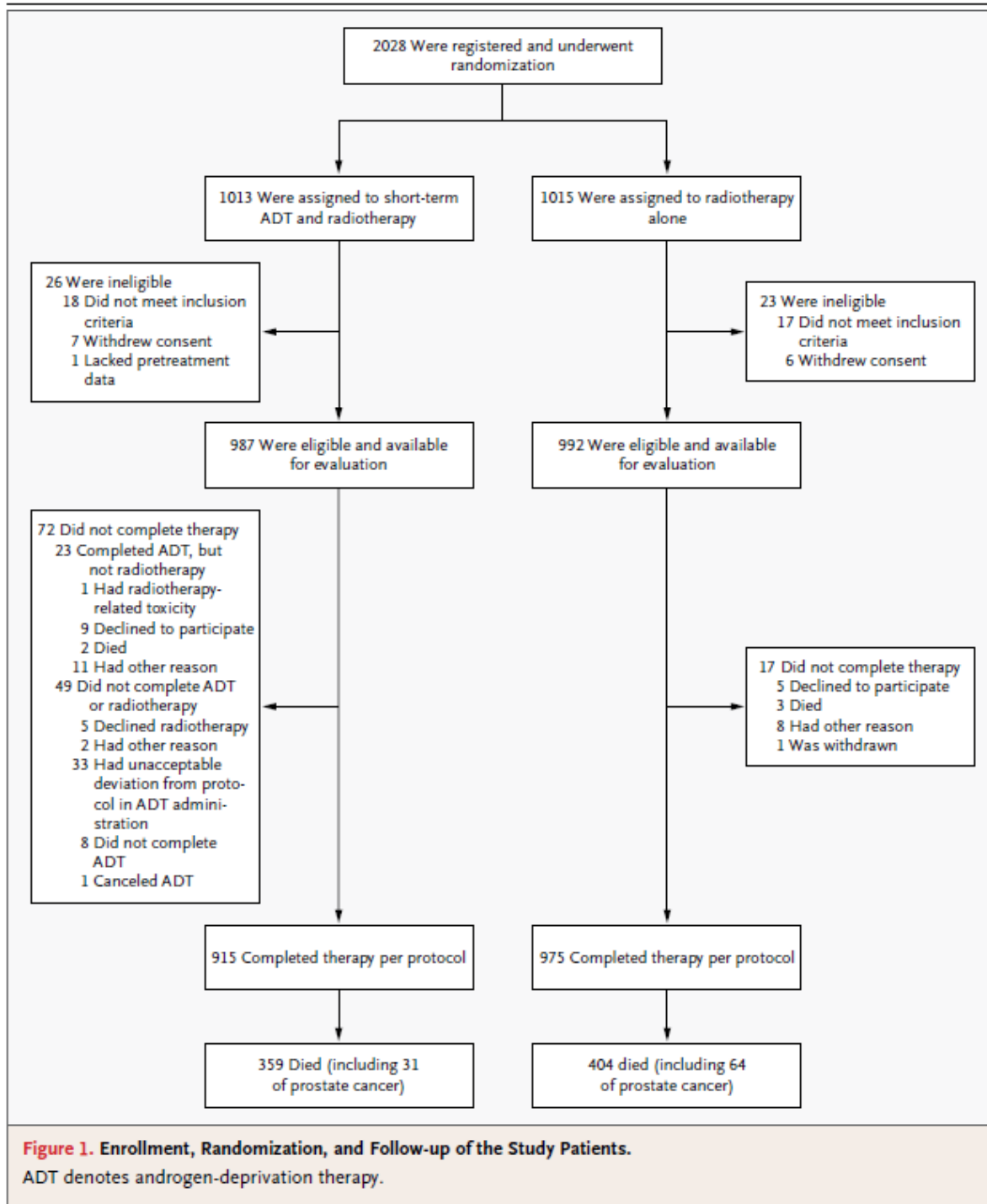


Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TROG 9601 (Denham et al., 2011 und Denham et al., 2005) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b>            Initiale Studienergebnisse nach 5 Jahren zeigten eine Verbesserung des Prostatakarzinom-spezifischen Überlebens durch eine Reduktion von Metastasen (Denham et al., 2005).            Untersuchung des Behandlungseffekts einer neoadjuvanten Kurzzeit-ADT über 3 Monate oder 6 Monate zusätzlich zur Radiotherapie im Vergleich zu einer alleinigen Radiotherapie auf die klinische Progression und die Mortalität von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom nach 10 Jahren.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1:1)  <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer  <b>Verblindung:</b> offen  <b>Studienhorizont:</b> ca. 14 Jahre (Datenschnitt nach 5 Jahren publiziert in Denham et al., 2005)  <b>Design:</b> dreiarmlig, parallel  <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch  <b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer ohne signifikante interkurrente Erkrankungen, vorherige Malignitäten oder Metastasen</li> <li>• Prostata-Adenokarzinom mit Grad T2b, T2c, T3 oder T4 nach TNM-Klassifikation (1992)</li> <li>• Vorliegen einer Einverständniserklärung</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> k. A.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 19 Studienzentren (in Australien und in Neuseeland)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p><b>A:</b> Neoadjuvante Kurzzeit-ADT + Radiotherapie (3 Monate)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goserelin (einmal im Monat, 3,6 mg monatlich, subkutan) und Flutamid (dreimal täglich, 250 mg, oral) für 2 Monate vor Beginn der Radiotherapie und 1 Monat während der Radiotherapie</li> <li>• Radiotherapie zu 66 Gy in 33 täglichen Fraktionen über 6,5-7 Wochen auf Prostata und Samenblasen</li> </ul> <p><b>B:</b> Neoadjuvante Kurzzeit-ADT + Radiotherapie (6 Monate)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goserelin (einmal im Monat, 3,6 mg monatlich, subkutan) und Flutamid (dreimal täglich, 250 mg, oral) für 5 Monate vor Beginn der Radiotherapie und 1 Monat während der Radiotherapie</li> <li>• Radiotherapie zu 66 Gy in 33 täglichen Fraktionen über 6,5-7 Wochen</li> </ul> <p><b>C:</b> Radiotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapie zu 66 Gy in 33 täglichen Fraktionen über 6,5-7 Wochen auf Prostata und Samenblasen</li> </ul> <p><u>Follow-Up-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Monate nach der Radiotherapie</li> <li>• Alle 4 Monate über 2 Jahre, anschließend alle 6 Monate für weitere 3 Jahre</li> <li>• Patienten ohne Anzeichen einer Krebserkrankung wurden nach den ersten 5 Jahren der <i>Follow-Up-Phase</i> jährlich weiterverfolgt</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostatakarzinom-spezifische Mortalität</li> <li>• Gesamtmortalität</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokale Progression</li> <li>• PSA-Progression</li> <li>• Progression durch Fernmetastasen</li> <li>• Sekundäre therapeutische Interventionen</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Prostatakarzinom-spezifische Mortalität</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod im Kontext einer progressiven metastasierten Erkrankung oder rezidivierenden Krebserkrankungen mit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Harnabflussstörungen ohne angemessene Alternativen</p> <p><u>Gesamtmortalität:</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p><u>Lokale Progression</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Auftreten der ersten Progression einer malignen Verhärtung oder einer bestätigenden Biopsie oder einer transurethralen Resektion <math>\geq 2</math> Jahre nach der Behandlung</p> <p><u>PSA-Progression</u> Erhoben durch die Phoenix Methode (Zeit vom Ende der Radiotherapie bis zu einem PSA-Anstieg von <math>2 \mu\text{g} / \text{L}</math> über den post-treatment Nadir)</p> <p><u>Progression durch Fernmetastasen</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Auftreten von Metastasen an Körperstellen außerhalb der Prostataregion</p> <p><u>Sekundäre therapeutische Interventionen</u> k. A.</p> <p><u>Ereignisfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten PSA- oder klinischen Progression, sekundären therapeutischen Interventionen oder Tod</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung der lokalen Progression von einem primären zu einem sekundären Endpunkt im Jahr 2005</li> <li>• Änderung der Gesamtmortalität zu einem primären Endpunkt im Jahr 2005</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (800 Patienten) wurde so gewählt, dass eine Reduktion der Mortalität um ein Drittel in einer oder beiden experimentellen Gruppen über 5 Jahre mit einer Power von 80% ( $\alpha = 0,025$ , einseitig) identifiziert werden konnte.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Initiale Studienergebnisse wurden nach einem <i>Follow-Up</i> von 5 Jahren erhoben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand der Minimierungstechnik.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>&lt; 70</math> vs. <math>70-80</math> vs. <math>\geq 80</math> Jahre)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsstadium (T2b und T2 vs. T3 und T4)</li> <li>• Tumordifferenzierung (gut vs. moderat vs. gering)</li> <li>• Initialer PSA-Wert (&lt; 20 µg / L vs. ≥ 20 µg / L)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> Zentrale Durchführung an TROG <i>Central Trials Office</i> in Newcastle, Australia</p> <p><b>Allocation Concealment:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Offene Zuteilung der Behandlung</li> <li>• Alle Endpunkte zur Mortalität und zu Rezidiven wurden durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee erhoben</li> </ul> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt (an TROG <i>Central Trials Office</i> in Newcastle, Australia)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) nicht verblindet</li> <li>b) nicht verblindet</li> <li>c) verblindet</li> </ul>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Zur Einhaltung von <math>\alpha = 0,05</math> für die beiden primären Endpunkte (Prostata-spezifische Mortalität und Gesamtmortalität) wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert &lt; 0,0125 wurde als signifikant definiert.</li> <li>• Für die sekundären Endpunkte und Sensitivitätsanalysen wurde ein zweiseitiger p-Wert &lt; 0,05 als signifikant definiert.</li> <li>• Die kumulative 10-Jahres-Inzidenz wurde für jeden Endpunkt berechnet. Uni- und multivariable Analysen wurden zur Abschätzung des nicht-adjustierten und adjustierten HRs für den Behandlungseffekt in der Behandlungsgruppe durchgeführt.</li> <li>• In multivariablen Analysen wurden die</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Modelle adjustiert nach Stratifizierungsfaktoren einschließlich Alter (&lt; 70 vs. ≥ 70), <i>Gleason Score</i> (2-6 vs. 7 vs. 8-10), initialer PSA (&lt; 20 µg / L vs. ≥ 20 µg / L und Krankheitsstadium (T2b und T2 vs. T3 und T4)</p> <p><u>Gesamt mortalität und ereignisfreies Überleben:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Vergleich der Behandlungsgruppen mittels log-rank Test</li> <li>• Ermittlung der adjustierten HRs durch Cox Regressionsanalyse</li> <li>• Wald-Test Signifikanz wurde mittels Wald-Test bestimmt</li> </ul> <p><u>Prostatakarzinom-spezifische Mortalität, lokale Progression, PSA-Progression, entfernte Progression, sekundäre therapeutische Interventionen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Competing-risk</i> Methode</li> <li>• Vergleich der Behandlungsgruppen mittels <i>Gray's</i> Test</li> <li>• Ermittlung der adjustierten HRs und p-Werte mittels <i>Fine-</i> und <i>Gray-</i>Methode</li> <li>• <i>Competing-risk events</i> wurden für jeden Endpunkt definiert als: Tod aufgrund anderer oder unbekannter Gründe für Analysen zur Prostatakarzinom-spezifische Mortalität; sekundäre therapeutische Interventionen und Tod jeglicher Ursache für Analysen zur PSA-Progression; entfernte Progression, sekundäre therapeutische Interventionen und Tod für Analysen zur lokalen Progression (<i>first-event model</i>); und Tod für Analysen zu sekundären therapeutischen Interventionen</li> <li>• Für die Analyse der entfernten Progression wurde ein zweites Model unter alleiniger Verwendung der <i>competing risk events</i> sekundäre therapeutische Interventionen und Tod durchgeführt</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p>Forest Plot zur Beurteilung der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität innerhalb der Subgruppen nach Alter, <i>Gleason Score</i>, initialem PSA und klinischem Schweregrad, zusätzlich zu der Risiko-Klassifikation nach D'Amico<sup>b</sup> und Kollegen</p>

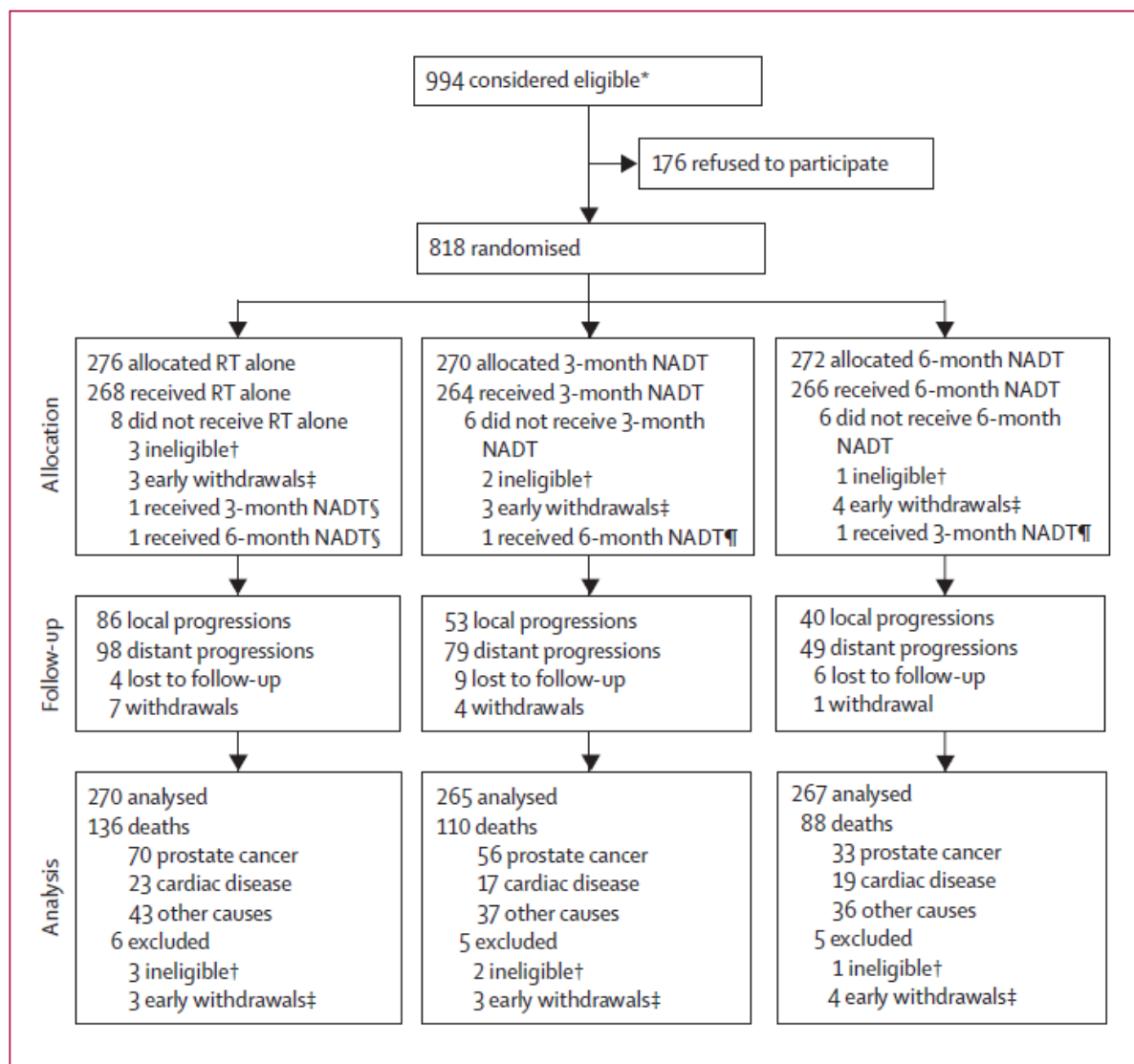
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Simulationsanalyse</u></p> <p>Annahme einer Strahlendosis von 74 Gy anstatt von 66 Gy um einzuschätzen, ob die heutzutage verwendete höhere Strahlendosis zu einer Veränderung der Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität führen könnte.</p> <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Sensitivitätsanalysen zur Prostatakarzinom-spezifischen Mortalität unter der Annahme, dass der Tod der Patienten Prostatakarzinom-spezifisch ist obwohl nach Prüfarzt und <i>independent datamonitoring committee</i> eine interkurrente Erkrankung die Todesursache war</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>A:</b> NADT + Radiotherapie (insgesamt 3 Monate)</p> <p>a) n = 270 b) n = 264 c) n = 265</p> <p><b>B:</b> NADT + Radiotherapie (insgesamt 6 Monate)</p> <p>a) n = 272 b) n = 266 c) n = 267</p> <p><b>C:</b> Radiotherapie (insgesamt 6,5-7 Wochen)</p> <p>a) n = 276 b) n = 268 c) n = 270</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>A:</b> NADT + Radiotherapie (insgesamt 3 Monate) (n = 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeeignet (n = 2)</li> <li>• Früher Rückzug der Einverständniserklärung (n = 3)</li> </ul> <p><b>B:</b> NADT + Radiotherapie (insgesamt 3 Monate) (n = 5)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeeignet (n = 1)</li> <li>• Früher Rückzug der Einverständniserklärung (n = 4)</li> </ul> <p><b>C:</b> Radiotherapie (insgesamt 6,5-7 Wochen) (n = 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeeignet (n = 3)</li> <li>• Früher Rückzug der Einverständniserklärung (n = 3)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der	Studienaufnahme: Juni 1996 – Februar 2000 Beendigung der Studie: August 2010

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Nachbeobachtung	(Datenschnitt nach 5 Jahren publiziert in Denham et al., 2005)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.

a: nach CONSORT 2010.

b: D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. JAMA 1998; 280: 969–74.

ADT: Androgenentzugstherapie (*Androgen Deprivation Therapy*); Gy: Gray; L: Liter; mg: Milligramm; NADT: neoadjuvante Androgenentzugstherapie (*Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy*); ITT: *Intention-To-Treat*; PSA: Prostataspezifisches Antigen; µg: Mikrogramm; TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. *Nodus*; Lymphknoten), M (Metastasen); TROG: *Trans-Tasman Radiation Oncology Group*; vs.: *Versus*



**Figure 1: Trial profile**

RT=radiotherapy. NADT=neoadjuvant androgen-deprivation therapy. \*Estimation of number screened and considered eligible. †Reasons for ineligibility: previous major malignancy (RT alone [n=2], 3-month NADT [n=2]); presence of metastases (RT alone [n=1], 6-month NADT [n=1]). ‡Reasons for early withdrawal: chose alternative or no treatment (RT alone [n=2], 3-month NADT [n=3], 6-month NADT [n=3]); logistical concerns (RT alone [n=1], 6-month NADT [n=1]). §Patient requested hormone treatment. ¶Randomisation error.

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ICORG 97-01 (Armstrong et al., 2011) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung</b> Ziel der Studie war es, Langzeiteffekte bei Behandlung von Prostatakarzinom durch eine randomisierten klinischen Studie zu untersuchen, bei der eine kurze (Arm A, 4 Monate) und eine lange (Arm B, 8 Monate) Behandlungsdauer mit einer neoadjuvanten Hormontherapie vor nachfolgender Radiotherapie verglichen wurde.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 5 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> ein Zentrum <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abwesenheit von Knoten und Metastasen</li> <li>• PSA-Serumkonzentration von &gt; 20 ng / mL</li> <li>• <i>Gleason Score</i> ≥ 7</li> <li>• ≥ T3 Prostata-Adenokarzinom</li> <li>• <i>Karnofsky Performance Status</i> ≥ 60%</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Prostatakarzinombehandlung (andere als transurethrale Entfernung der Prostata)</li> <li>• Bilaterale Orchiektomie</li> <li>• Vorherige Hormontherapie bei Prostatakarzinom</li> <li>• Vorherige maligner Erkrankungen (andere als nichtmelanomen Hautkrebs)</li> <li>• Unkontrollierte schwerwiegende</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Erkrankungen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Ein irisches Zentrum.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>A:</b> Neoadjuvante Hormontherapie (4 Monate) + Radiotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LHRH-Agonist Triptorelin (Decapeptyl, 3,75 mg, monatlich, intramuskulär)</li> <li>• Flutamid-Anti-Androgentabletten (Drogenil) (250 mg, dreimal täglich, oral)</li> <li>• 3D konformale Radiotherapie auf Prostata und Samenbläschen einen Monat nach Beendigung der Hormontherapie, 70 Gy in 35 Fraktionen</li> </ul> <p><b>B:</b> Neoadjuvante Hormontherapie (8 Monate) + Radiotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LHRH-Agonist Triptorelin (Decapeptyl, 3,75 mg, monatlich, intramuskulär)</li> <li>• Flutamid-Anti-Androgentabletten (Drogenil) (250 mg, dreimal täglich, oral)</li> <li>• 3D konformale Radiotherapie auf Prostata und Samenbläschen einen Monat nach Beendigung der Hormontherapie, 70 Gy in 35 Fraktionen</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemisches krankheitsfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b> <u>Biochemisches krankheitsfreies Überleben</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Biochemisches Versagen im Studienprotokoll war in Übereinstimmung mit der Amerikanischen Gesellschaft für therapeutische Radiologie und Onkologie, aber die Daten wurden anhand einer neuen Definition von biochemischem Versagen (BF) analysiert, welche definiert ist als PSA-Serumkonzentration <math>\geq</math> der Nadir nach Radiotherapie plus <math>2 \mu\text{g} / \text{L}</math>, gemessen nach <math>\geq 18</math> Monaten nach Beendigung der Radiotherapie. Studienteilnehmer, die dem PSA-Kriterium bezüglich des BF nicht entsprachen und eine <i>Salvage</i>-Hormontherapie erhielten, wurden ab der Initiation der <i>Salvage</i>-Therapie als Studienteilnehmer mit BF gewertet. Die Dauer des BFFS wurde berechnet ab den letzten Tag der Radiotherapie bis zum Tag der letzten PSA-Untersuchung, dem Tag der <i>Salvage</i>-Radiotherapie oder dem Eintritt des Todes wenn dieser krankheitsbedingt war und der Studienteilnehmer kein BF bei der letzten PSA-Untersuchung aufwies.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Studieneinschluss oder Unterzeichnung der Studieneinwilligung (je nachdem, was früher eintrat) bis Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache oder dem Zeitpunkt des letzten Kontaktes.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie war konzipiert worden, um bei einseitigem Test einen potentiellen Vorteil von 20% in der Rate des 3-Jahres-Krankheitsfreien Überlebens von 45% im 4-Monats-Arm und von 65% im 8-Monats-Arm zu detektieren. Um diesen Unterschied zu detektieren wurde entschieden, 83 Studienteilnehmer für jeden Studienarm (77 Studienteilnehmer plus Studienabbrecher) zu rekrutieren und diese für 5 Jahre zu beobachten (<math>\alpha = 0,05</math>; <math>\beta = 0,2</math>). Nach 3,5 Jahren umfasste die Studie 173 Studienteilnehmer. Die Anzahl der einzuschließenden Studienteilnehmer wurde erhöht, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen. Um einen Unterschied von 20% mit einer Power von 90% bei einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 zu detektieren wurden insgesamt 276 Studienteilnehmer (131 in jedem Arm plus Studienabbrecher) rekrutiert.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	k. A.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intermediäres Risiko (1 Risikofaktor) vs. Hochrisiko (<math>2 \geq</math> Risikofaktoren) folgender Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PSA-Spiegel <math>&gt; 20</math> ng / mL</li> <li>○ <i>Gleason Score</i> <math>\geq 7</math></li> <li>○ Krankheitsstadium (T3 oder T4 des Primärtumors)</li> </ul> </li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> Zentrale Durchführung durch die Studienadministratoren.</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Endpunkte erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	Der Untersucher hat die Studienadministratoren angerufen und Patientencharakteristika mitgeteilt. Der Administrator hat entsprechend des Stratum eine Nummer zugewiesen.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) k. A.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen erfolgten unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um Überlebenszeiten zu schätzen. Der Vergleich der Daten erfolgte mittels <i>Log-rank</i> -Test.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Überlebenszeitanalysen wurden aufgrund von Schwierigkeiten bezüglich der proportionalen <i>Hazards</i> mit zwei weiteren nichtparametrischen linearen <i>Rank</i> -Tests

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		( <i>Breslow / gernalized Wilcoxon and Tarone-Ware</i> ). Zudem wurde BF in beiden Armen adjustiert nach den Risikostrata sowie separat nach den Risikoklassifikationen des <i>National Compehensive Cancer Networks</i> ausgewertet.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A:</b> Neoadjuvante Hormontherapie (4 Monate) + Radiotherapie a) n = 137 b) n = 129 c) n = 124 <b>B:</b> Neoadjuvante Hormontherapie (8 Monate) + Radiotherapie a) n = 139 b) n = 134 c) n = 129
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A:</b> Neoadjuvante Hormontherapie (4 Monate) + Radiotherapie (n = 13) • Behandlung in einem anderen Zentrum (& keine Daten vorhanden) (n = 8) • Protokollverletzer (n = 4) ○ Verlängerte Hormontherapie & Verzögerung Radiotherapie (n = 2) ○ Keine Radiotherapie (n = 1) ○ Wiederaufnahme Hormontherapie (n = 1) • Frühzeitig verstorben (n = 1) <b>B:</b> Neoadjuvante Hormontherapie (8 Monate) + Radiotherapie (n = 10) • Behandlung in einem anderen Zentrum (& keine Daten vorhanden) (n = 4) • Therapie verweigert (n = 1) • Frühzeitig verstorben (n = 3) • Keine Radiotherapie erhalten (n = 2)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: Februar 1997 Ende der Studienaufnahme: Dezember 2001 Nachbeobachtung: 102 Monate (8,5 Jahre)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.
a: nach CONSORT 2010. BF: Biochemisches Versagen ( <i>Biochemical Failure</i> ); BFFS: Biochemisches Krankheits-freies Überleben ( <i>Biochemical Failure-Free Survival</i> ); Gy: Gray; k. A.: keine Angaben; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon ( <i>Luteinizing Hormone-Releasing</i>		



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<i>Hormone</i> ); mg: Milligramm; mL: Milliliter; µg: Mikrogramm; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PSA: Prostataspezifisches Antigen	

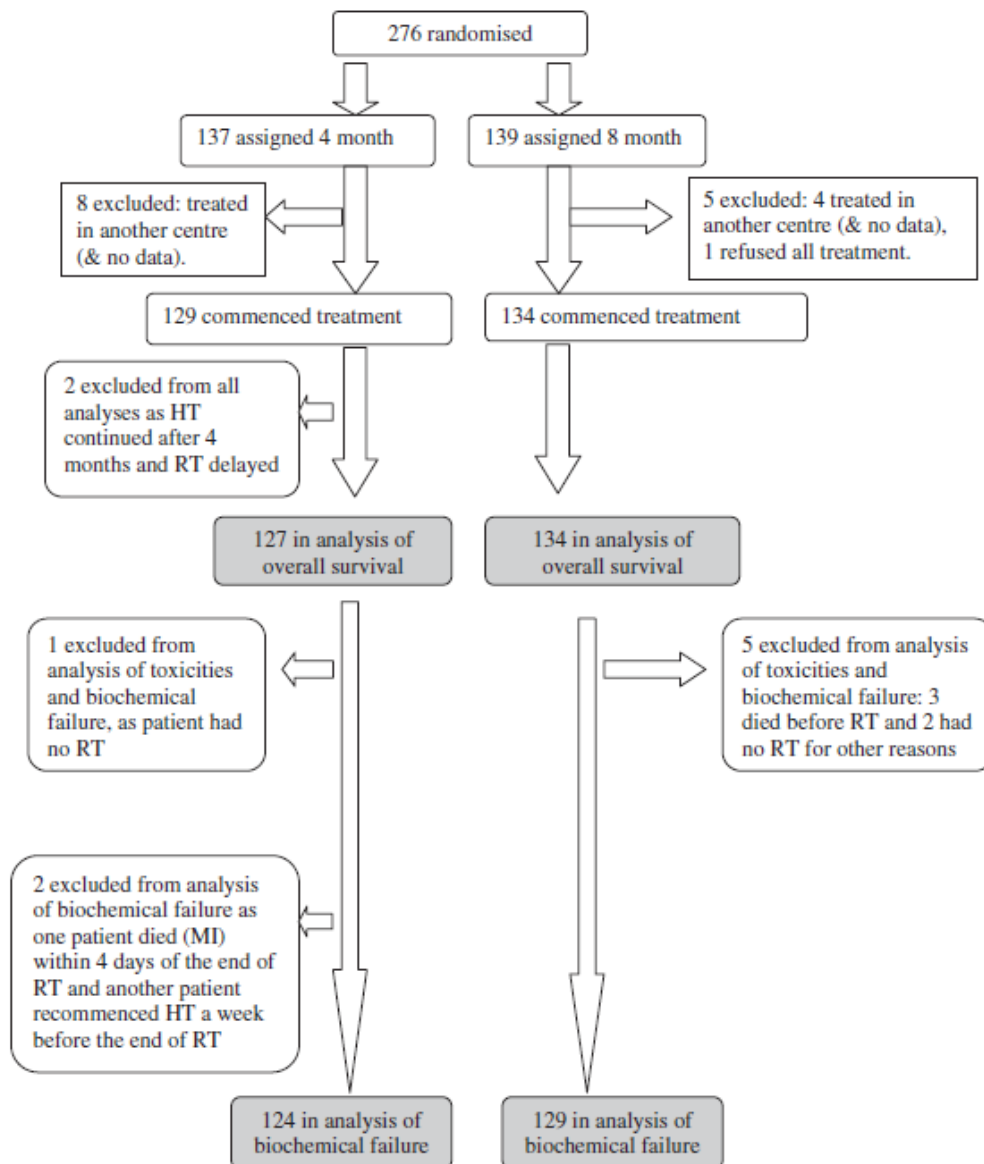


Fig. 1. Flow of participants in randomized trial from All Ireland Cooperative Oncology Research Group 97-01 (1997–2001) of 4 months of neoadjuvant hormonal therapy (HT) (Arm 1) vs. 8 months (Arm 2) before radiotherapy (RT). All patients had N0M0 disease. MI = myocardial infarction.

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 9202 (Warde et al., 2011) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Stellenwert der Kombination einer Radiotherapie mit einer frühen ADT ist unklar. Ziel war die Bewertung einer lokalen Radiotherapie zusätzlich zu einer ADT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 9 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> Monozentrisch <b>Phase:</b> k. A.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	Erweiterung der Einschlusskriterien gemäß Amendment wurden auch Patienten mit T2 und PSA-Spiegel > 40 ng / mL sowie T2 und PSA-Spiegel > 20 ng / mL und <i>Gleason Score</i> 8 aufgenommen. Das ursprünglich angenommene 10-Jahresüberleben von 35% wurde auf 57% im ADT-Arm geändert. Änderung der Fallzahlplanung auf n=1200.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 80 Jahre</li> <li>• WHO-<i>Performance</i>-Status 0–2</li> <li>• Neu diagnostiziertes histologisch verifiziertes T3-4 Prostata-Adenokarzinom mit histologischem WHO-Grad 3 oder T3-4 Prostata-Adenokarzinom mit beliebigem histologischem Grad nach TNM-Klassifikation ohne Metastasen</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Prostatakarzinombehandlung (außer ADT 12 Wochen vor Randomisierung)</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 15 Studienzentren (Kanada)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Behandlungs-Phase:</u> <b>A: ADT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebenslange ADT: Patienten konnten zwischen bilateraler Orchiektomie und LHRH Agonist wählen</li> </ul> <b>B: ADT + Radiotherapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lebenslange ADT: Patienten konnten zwischen bilateraler Orchiektomie und LHRH Agonist wählen</li> <li>Radiotherapie innerhalb 8 Wochen nach Randomisierung, Bestrahlung des Beckens (45 Gy in 25 Fraktionen über 5 Wochen), Prostata- Zielvolumen 20-24 Gy in 10-12 Fraktionen über einen Zeitraum 2-2,5 Wochen, im Ermessen des Prüfarztes</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<b>Primäres Zielkriterium:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtüberleben</li> </ul> <b>Sekundäre Zielkriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Krankheitsspezifisches Überleben</li> <li>Zeit bis zur Krankheitsprogression</li> <li>Symptomatische lokale Kontrolle</li> <li>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> </ul> <b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b> <u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <u>Krankheitsspezifisches Überleben, Zeit bis zur Krankheitsprogression, symptomatische lokale Kontrolle</u> k. A. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> QLQ-C30, PR13, FACT-P
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Eine Fallzahl von 650 Patienten wurde so gewählt, dass bei einem angenommenen 10-Jahresüberleben von 35% im ADT-Arm eine Verbesserung um 10% (HR 0,76 bei einer Power von 80% und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (einseitig)) detektiert werden kann.  Im Rahmen eines Amendments wurde die angenommene 10-Jahresüberlebensrate auf 57% angehoben. Daher erfolgte eine Anpassung der Fallzahl auf 1200 Patienten und zweiseitigem Signifikanzniveau.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	2 Interim-Analysen nach einem (n = 320) bzw. zwei Drittel (n = 421) der Todesfälle.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale, computerbasierte Randomisierung mit dynamischer Minimierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungszentrum</li> <li>• PSA-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose</li> <li>• Typ der ADT (Orchiektomie, LHRH-Agonist)</li> <li>• Neoadjuvante ADT</li> <li>• <i>Gleason Score</i></li> <li>• Lymphknotenstadium</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> Zentrale Durchführung</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Endpunkte erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) nicht verblindet</p> <p>b) nicht verblindet</p> <p>c) k. A.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip und unter Verwendung eines einseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. (Amendment: zweiseitiges Signifikanzniveau)</p> <p><u>Gesamtüberleben und krankheitsspezifisches Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des HR</li> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		mittels Kaplan-Meier-Methode <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der Überlebensdauer durch zweiseitigen <i>Log-Rank</i>-Test stratifiziert nach Minimisierungsfaktoren bei der Randomisierung</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
<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 <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<b>A: ADT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) n = 602</li> <li>b) n = 590</li> <li>c) n = 602</li> </ul> <b>B: ADT + Radiotherapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) n = 603</li> <li>b) n = 586</li> <li>c) n = 603</li> </ul>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: ADT (n = 12)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Andere Primärerkrankung vor Randomisierung (n = 2)</li> <li>b) Vorheriger Prostata-Ca (n = 1)</li> <li>c) Erhalt Radiotherapie (n = 9)</li> </ul> <b>B: ADT + Radiotherapie (n = 5)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Start einer Hormontherapie 17 Wochen vor Randomisierung (n = 1)</li> <li>b) <i>Staging</i>-Kriterien nicht erfüllt (n = 2)</li> <li>c) Andere Primärerkrankung vor Randomisierung (n = 2)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: März 1995 Beendigung der Studie: Dezember 2010
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.
a: nach CONSORT 2010. ADT: Androgenentzugstherapie ( <i>Androgen Deprivation Therapy</i> ); ca.: circa; cm: Zentimeter; FACT-P: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i> ; Gy: Gray; HR: <i>hazard ratio</i> ; k. A.: keine Angaben; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon ( <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ); mL: Milliliter; n: Anzahl; ng: Nanogramm; PSA: Prostata-spezifisches Antigen ( <i>Prostate Specific Antigen</i> ); QLQ-C30: <i>Core Quality of Life Questionnaire</i> ; TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. <i>Nodus</i> ; Lymphknoten), M (Metastasen); vs.: Versus; WHO: <i>World Health Organization</i>		

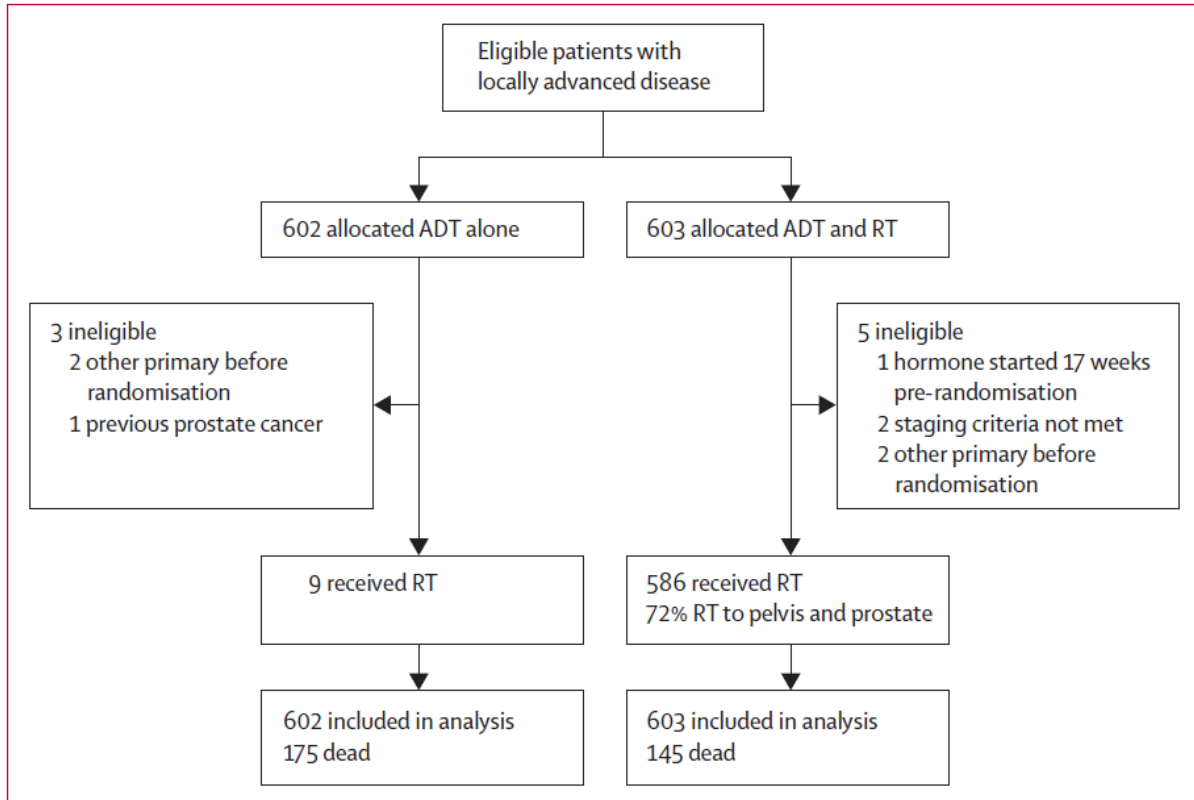


Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RTOG 94-13 (Lawton et al., 2007) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Zielsetzung und Fragestellung:</b></p> <p>Testen der Hypothese, dass eine totale Androgenentzugstherapie (TAS) und eine Radiotherapie des gesamten Beckens (WP RT) das progressionsfreie Überleben um mindestens 10% im Vergleich zu einer TAS und einer auf die Prostata begrenzte Radiotherapie (PO RT) verbessern.</p> <p>Testen der Hypothese, dass eine neoadjuvante Hormontherapie (NHT) gefolgt von einer zeitgleichen TAS und RT das progressionsfreie Überleben um mindestens 10% im Vergleich zu einer RT gefolgt von einer unterstützenden TAS (AHT) verbessern.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p><b>Allokation:</b> randomisiert</p> <p><b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer</p> <p><b>Verblindung:</b> offen</p> <p><b>Studienhorizont:</b> ca. 10 Jahre</p> <p><b>Design:</b> vierarmig, parallel</p> <p><b>Studienorganisation:</b> multizentrisch</p> <p><b>Phase:</b> III</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie</li> <li>Vorliegen eines histologisch verifizierten, klinisch lokalisierten Adenokarzinoms der Prostata mit erhöhtem PSA-Spiegel <math>\leq 100</math> ng / mL</li> <li>Geschätztes Risiko einer Beteiligung der Lymphknoten <math>&gt; 15\%</math>, basierend auf der Gleichung  <math display="block">+ \text{Lymphknoten} = (2 / 3) \text{ PSA} + [(Gleason \text{ Score} - 6) \times 10]</math> </li> <li>Patienten im Krankheitsstadium T2c bis T4 konnten teilnehmen, wenn sie einen <i>Gleason Score</i> <math>\geq 6</math> hatten, auch wenn das geschätzte Risiko einer Beteiligung der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lymphknoten &lt; 15% war</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Karnofsky Performance Status</i> ≥ 70%</li> <li>• Keine vorangegangene Hormontherapie, Radiotherapie oder Chemotherapie</li> <li>• Leberfunktionstest ≤ 1,2 × über der Obergrenze des Normbereichs</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Operative Einschätzung des Krankheitsstadiums hat stattgefunden</li> <li>• Vorliegen von Metastasen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p><b>A:</b> TAS (NHT) + WP RT + Boost der Prostata</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goserelinacetat (subkutan, 3,6 mg / Monat) oder Leuprolidacetat (intramuskulär, 7,5 mg / Monat)</li> <li>• Flutamid (zweimal täglich 250 mg, oral, über 4 Monate)</li> <li>• Hormontherapie begann zwei Monate vor der RT und wurde während der RT fortgesetzt</li> <li>• Boost der Prostata folgte auf TAS</li> <li>• Radiotherapie mit einer Zieldosis von 1,8 Gy pro Fraktion und einer Gesamtdosis von 70,2 Gy im Isozentrum. Verwendung der konventionellen Vierfelder-Box-Technik mit einer minimalen Feldgröße von 16 x 16 cm und einer maximalen Dosis von 50,4 Gy an der zentralen Achse. Zusätzliche Behandlung der Prostata mit 19,8 Gy mittels <i>Cone Down Boost</i>-Technik.</li> </ul> <p><b>B:</b> TAS (NHT) + PO RT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Goserelinacetat (subkutan, 3,6 mg / Monat) oder Leuprolidacetat (intramuskulär, 7,5 mg / Monat)</li> <li>• Flutamid (zweimal täglich 250 mg, oral, über 4 Monate)</li> <li>• TAS begann zwei Monate vor der RT und wurde während der RT fortgesetzt</li> <li>• Radiotherapie mit einer Zieldosis von 1,8 Gy pro Fraktion und einer Gesamtdosis von 70,2 Gy im Isozentrum. Verwendung der konventionellen Vierfelder-Box-Technik mit einer minimalen Feldgröße von 11 x 11 cm und einer maximalen Dosis von 70,2 Gy an der zentralen</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Achse.</p> <p><b>C:</b> WP RT + Boost der Prostata + TAS (AHT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapie mit einer Zieldosis von 1,8 Gy pro Fraktion und einer Gesamtdosis von 70,2 Gy im Isozentrum. Verwendung der konventionellen Vierfelder-Box-Technik mit einer minimalen Feldgröße von 16 x 16 cm und einer maximalen Dosis von 50,4 Gy an der zentralen Achse. Zusätzliche Behandlung der Prostata mit 19,8 Gy mittels <i>Cone Down Boost</i>-Technik.</li> <li>• Goserelinacetat (subkutan, 3,6 mg / Monat) oder Leuprolidacetat (intramuskulär, 7,5 mg / Monat)</li> <li>• Flutamid (zweimal täglich 250 mg, oral, über 4 Monate)</li> <li>• TAS begann direkt nach Beendigung der RT</li> </ul> <p><b>D:</b> PO RT + TAS (AHT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapie mit einer Zieldosis von 1,8 Gy pro Fraktion und einer Gesamtdosis von 70,2 Gy im Isozentrum. Verwendung der konventionellen Vierfelder-Box-Technik mit einer minimalen Feldgröße von 11 x 11 cm und einer maximalen Dosis von 70,2 Gy an der zentralen Achse.</li> <li>• Goserelinacetat (subkutan, 3,6 mg / Monat) oder Leuprolidacetat (intramuskulär, 7,5 mg / Monat)</li> <li>• Flutamid (zweimal täglich 250 mg, oral, über 4 Monate)</li> <li>• TAS begann direkt nach Beendigung der RT</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Lokales Versagen</li> <li>• Fernmetastasen</li> <li>• PSA-Versagen</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b>  <u>Progressionsfreies Überleben</u>  Definiert als Zeit bis zum ersten Auftreten einer lokalen Tumorprogression, eines</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>regional-nodalen Versagens, eines distalen Versagens, PSA-Versagens oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Lokales Versagen</u> Definiert als Wiederauftreten des Tumors (positives Biopsie-Ergebnis mindesten 2 Jahre nach der Behandlung), Nachwachsen des Tumors um 50% oder Tumor, der nie zurück gegangen ist.</p> <p><u>Fernmetastasen</u> k. A.</p> <p><u>PSA-Versagen</u> Definiert als zwei aufeinander folgende, signifikante Anstiege des PSA-Spiegel im Abstand von mindestens 1 Monat. Für PSA-Werte <math>\leq 1,5</math> ng / ml, war ein Anstieg um <math>\geq 0,3</math> ng / mL signifikant, für PSA-Spiegel <math>&gt; 1,5</math> ng / mL, war ein Anstieg um mindestens 20% signifikant. Patienten mit langsamem Anstieg des PSA-Spiegel (<math>&lt; 20\%</math> pro Jahr) wurden nicht als PSA-Versager gewertet, solange der Wert <math>&lt; 4,0</math> ng / mL blieb.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde angenommen, dass zwischen den Behandlungen keine signifikanten statistischen Interaktionen vorliegen.</p> <p>Die Fallzahl wurde so gewählt, dass eine Änderung des progressionsfreien Überlebens über 5 Jahre von 10% mit einem Signifikanzlevel von 0,025 und einer Power von 80% erreicht wurde. Es wurde angenommen, dass der Effektschätzer des progressionsfreien Überlebens exponentiell verteilt ist. Es wurde ein zweiseitiger <i>Log-Rank</i>-Test angewendet.</p> <p>Außerdem wurde die Fallzahl um 10% erhöht, für den Fall, dass Patienten im Nachhinein ausgeschlossen werden oder verloren gehen (<i>lost to Follow-Up</i>), sodass die berechnete Fallzahl 1.200 Patienten betrug.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Interimsanalyse</u> Präsentation der Ergebnisse vor dem <i>Data Monitoring Committee</i> im April 2001, um zu prüfen, ob die Studie ausreichend weit fortgeschritten war, um die Ergebnisse des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		primären Endpunkts offenlegen zu können.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierung:</b> 1:1:1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsstadium (T1c, T2a vs. T1b, T2b vs. T2c bis T4)</li> <li>• PSA-Spiegel (&lt; 30 vs. ≥ 30 ng / ml)</li> <li>• Gleason Score (&lt; 7 vs. 7–10)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> k. A.</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Endpunkte erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) nicht verblindet</p> <p>b) nicht verblindet</p> <p>c) unklar</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse erfolgte mit einem 2 x 2-faktoriellen Design, um zu testen, ob WP RT und TAS das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu PO RT und TAS verbessern, und ob NHT und RT das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu AHT und RT verbessern.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Vergleich der Überlebensdauer durch unstratifizierten Log-Rank-Test</li> </ul> <p><u>Lokales Versagen, regional-nodales Versagen, entfernte Metastasen, PSA-</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Versagen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumulative Inzidenzkurve</li> <li>• <i>Gray's</i> Test</li> </ul>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Hormontherapie + WP RT + Boost der Prostata</b> a) n = k. A. b) n = 320 c) n = 320 <b>B: Hormontherapie + PO RT</b> d) n = k. A. e) n = 319 f) n = 316 <b>C: WP RT + Boost der Prostata + Hormontherapie</b> a) n = k. A. b) n = 319 c) n = 319 <b>D: PO RT + Hormontherapie</b> a) n = k. A. b) n = 321 c) n = 320
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	k. A.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 01.04.1995 Beendigung der Studie: 01.06.1999
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.
a: nach CONSORT 2010. AHT: Adjuvante Hormon-Therapie ( <i>Neoadjuvant Hormonal Therapy</i> ); ca.: circa; cm: Zentimeter; Gy: <i>Gray</i> ; k. A.: keine Angaben; mL: Milliliter; n: Anzahl; ng: Nanogramm; NHT: Neoadjuvante Hormontherapie ( <i>Neoadjuvant Hormonal Therapy</i> ); PO RT: Auf die Prostata begrenzte Radiotherapie ( <i>Prostate Only Radiotherapy</i> ); PSA: Prostata-spezifisches Antigen; RT: Radiotherapie; T-Klassifikation: T (Tumor); TAS: Totale Androgenentzugstherapie ( <i>Total Androgen Suppression</i> ); vs.: Versus; WP RT: Radiotherapie des gesamten Becken ( <i>Whole-Pelvic Radiotherapy</i> )		

In den vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) fehlen entscheidende Informationen zum Patientenfluss für die Erstellung eines *Flow-Charts*.

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Mottet et al., 2012 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung</b> Ziel der Studie war es, die Effekte einer 3-Jahres-ADT + Radiotherapie im Vergleich zur alleinigen ADT bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom zu untersuchen.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 3,5 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Mai 2011 wurde die Strahlendosis auf die Prostata von $68 \pm 2$ Gy auf $70 \pm 4$ Gy erhöht.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer &lt; 80 Jahre</li> <li>• Histologisch verifiziertes, lokal fortgeschrittenes (T3-4N0) oder pathologisches pT3 Prostata-Adenokarzinom ohne dokumentierte Knoten oder Metastasen</li> <li>• <i>Karnofsky Performance Status</i> <math>\geq 70\%</math></li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 7</math> Jahre</li> <li>• Adäquate hämatologische und hepatische Funktion</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Prostatakarzinombehandlung</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	40 Zentren in Frankreich (239 Studienteilnehmer) und Tunesien (25 Studienteilnehmer)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>A:</b> ADT + Radiotherapie <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 Jahre LHRH-Analogen Leuprorelin (11,25 mg, subkutane Depot-Injektion, alle 3 Monate)</li> <li>• Flutamid (750 mg, oral, täglich während des ersten Behandlungsmonats)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Externe Radiotherapie (beginnend 3 Monate nach Randomisierung, <math>46 \pm 2</math> Gy in 25 Fraktionen über 5 Wochen auf das Becken und <math>22 \pm 2</math> Gy in 10 – 12 Fraktionen über 2 – 2,5 Wochen auf die Prostata und periostatische Tumorerweiterung; im Mai 2011 wurde die Strahlendosis auf die Prostata von <math>68 \pm 2</math> Gy auf <math>70 \pm 4</math> Gy erhöht)</li> <li><b>B:</b> ADT</li> <li>• 3 Jahre LHRH-Analagon Leuprorelin (11,25 mg, subkutane Depot-Injektion, alle 3 Monate)</li> <li>• Flutamid (750 mg, oral, täglich während des ersten Behandlungsmonats)</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Jahres-progressionsfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Krankheitsspezifisches Überleben</li> <li>• Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen</li> <li>• Zeit bis zum lokoregionalem Rezidiv von Metastasen</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u> Definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u> k. A.</p> <p><u>Krankheitsspezifisches Überleben</u> k. A.</p> <p><u>Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen</u> k. A.</p> <p><u>Zeit bis zum lokoregionalem Rezidiv von Metastasen</u> k. A.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (n = 256) wurde so berechnet, um einen Unterschied von mindestens 15% (HR = 0,456) im prozentualen Anteil des progressionsfreien Überlebens anhand eines einseitigen <i>Log-Rank</i> -Tests mit einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (zweiseitig) aufzuzeigen. Der prozentuale

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Anteil des progressionsfreien Überlebens im kombinierten Behandlungsarm wurde dabei auf 85% geschätzt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	k. A.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1 <b>Stratifizierung nach:</b> k. A.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> k. A. <b>Allocation Concealment:</b> k. A. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle statistischen Analysen erfolgten unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. Die statistischen Analysen wurden mittels SAS (Version 8.2) auf Basis der ITT-Population, definiert als alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben und die mindestens an einer Visite <i>post-Baseline</i> teilnehmen. Kaplan-Meier-Schätzer wurden verwendet, um Zeit-bezogene Parameter zu berechnen. Zudem wurden kumulative Inzidenzen bestimmt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: ADT + Radiotherapie</b> a) n = 133 b) n = 127 c) n = 133 <b>B: ADT</b> a) n = 131 b) n = 130 c) n = 130
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: ADT + Radiotherapie (n = 73)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADT, aber keine Radiotherapie (n = 6)</li> <li>• Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 2)</li> <li>• Tod (n = 2)</li> <li>• Progression (n = 1)</li> <li>• Andere (n = 1)</li> <li>• Vorzeitiger Abbruch der Studie (n = 62) aufgrund <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitsprogression (n = 20)</li> <li>○ Tod (n = 21)</li> <li>○ Toxizität (n = 5)</li> <li>○ <i>Noncompliance</i> (n = 1)</li> <li>○ Grobe Protokollverstöße (n = 4)</li> <li>○ Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 5)</li> <li>○ <i>Lost to Follow-Up</i> (n = 2)</li> <li>○ Andere (n = 4)</li> </ul> </li> </ul> <b>B: ADT (n = 124)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 1)</li> <li>• Vorzeitiger Abbruch der Studie (n = 123) aufgrund <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Krankheitsprogression (n = 103)</li> <li>○ Tod (n = 8)</li> <li>○ Toxizität (n = 5)</li> <li>○ <i>Noncompliance</i> (n = 2)</li> <li>○ Grobe Protokollverstöße (n = 2)</li> <li>○ Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 2)</li> <li>○ Andere (n = 1)</li> </ul> </li> </ul>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Beginn der Studienaufnahme: März 2000



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Ende der Studienaufnahme: Dezember 2003 Nachbeobachtung: im Median 67 Monate (ca. 5,5 Jahre), Daten zur Nachbeobachtung wurden bis zum 22.07.2009 erhoben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.

a: nach CONSORT 2010.  
ADT: Androgenentzugstherapie (*Androgen Deprivation Therapy*); ca.: zirka; Gy: Gray; HR: hazard ratio; ITT: *Intention-To-Treat*; k A.: keine Angaben; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (*Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*); mg: Milligramm; mL: Milliliter; n: Anzahl; PSA: Prostataspezifisches Antigen; TN-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. *Nodus*; Lymphknoten); vs.: Versus

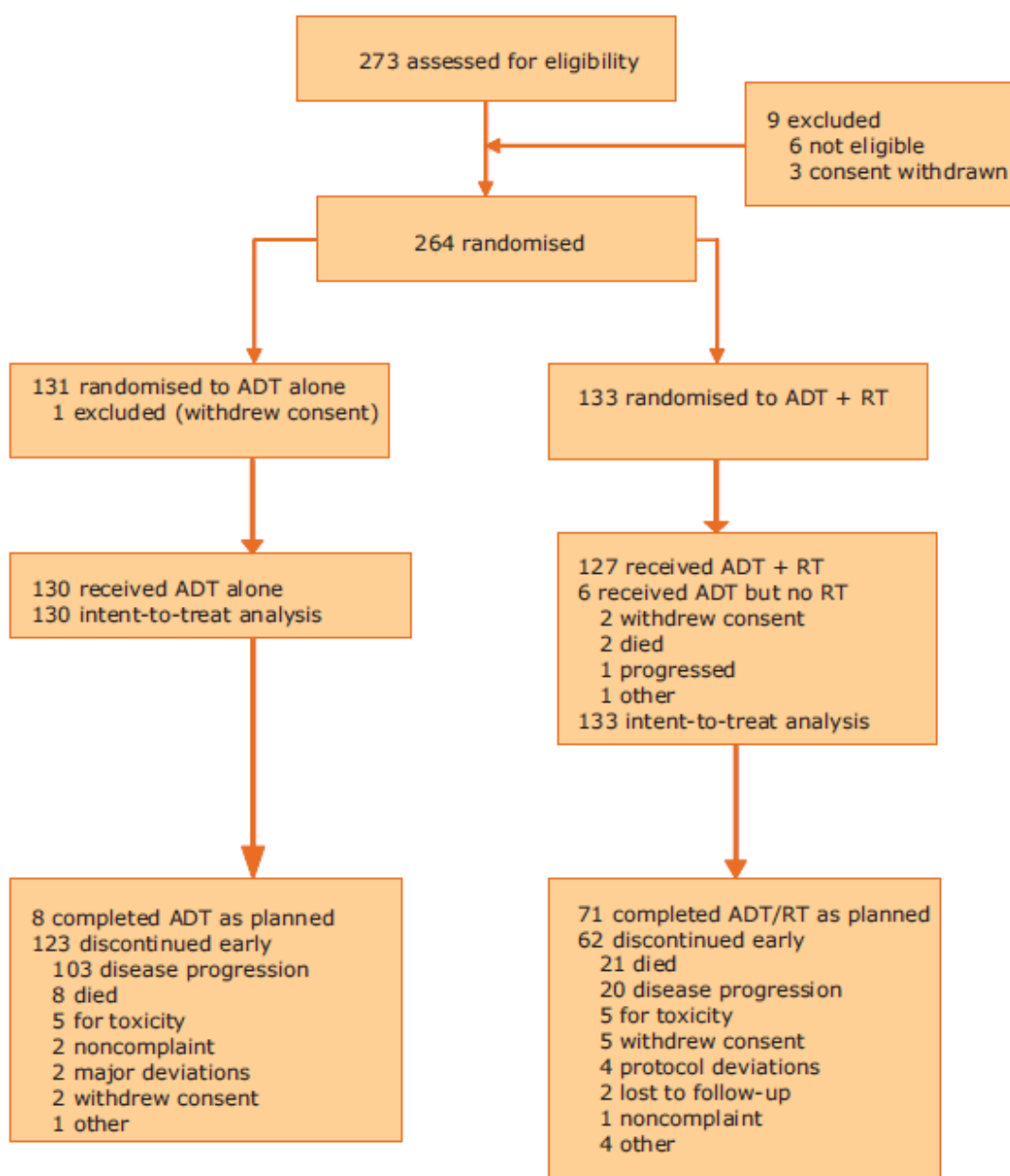


Fig. 1 – Flowchart of study participants. ADT = androgen-deprivation therapy; RT = radiotherapy.

Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie EORTC 22991 (Bolla et al., 2016) (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung:</b> Die Bestimmung der Wirksamkeit von gleichzeitiger adjuvanter ADT mit Goserelin in Kombination mit Radiotherapie mit drei Strahlendosen, die durch die Studienzentren gewählt werden (70 Gy, 74 Gy oder 78 Gy)
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1: 1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 15 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤ 80 Jahre</li> <li>• Histologisch verifiziertes Prostata-Adenokarzinom <ul style="list-style-type: none"> <li>• T1b-T2a) mit PSA-Spiegel &gt; 10 ng / mL oder <i>Gleason Score</i> ≥ 7 oder T2a)</li> </ul> </li> </ul> oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b-T4 mit PSA-Spiegel von bis zu 12,5mal der oberen Grenze des Normalwerts</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Beteiligung von Beckenlymphknoten</li> <li>• Keine Hinweise auf Metastasen</li> <li>• WHO-Performance-Status ≤ 2</li> <li>• Keine Bestrahlung des Beckens oder radikale Prostatektomie</li> <li>• Keine vorangegangene Hormontherapie</li> <li>• Keine andere Malignität in den letzten 5 Jahren (Ausnahme behandeltes Basalzellkarzinom)</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• k. A.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 37 Studienzentren in 14 Ländern (13 in Europa und 1 in Israel)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlungsphase:</u></p> <p><b>A: Radiotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Externe Radiotherapie (dreidimensional, konform oder intensitätsmoduliert) auf Prostata Samenbläschen: einmal täglich, 5 Tage / Woche für 7-7,5 Wochen, 5 Fraktionen pro Tag mit 2 Gy pro Woche, mit einer Gesamtdosis von 70, 74 oder 78 Gy abhängig von der Vorgehensweise des Studienzentrums.</li> </ul> <p><b>B: Radiotherapie + ADT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Externe Radiotherapie (dreidimensional, konform oder intensitätsmoduliert) auf Prostata Samenbläschen: einmal täglich, 5 Fraktionen pro Tag mit 2 Gy pro Woche, mit einer Gesamtdosis von 70, 74 oder 78 Gy abhängig von der Vorgehensweise des Studienzentrums.</li> <li>• LHRH-Analagon beginnend mit Radiotherapie (alle 3 Monate, subkutane Goserelin-Injektion für 6 Monate)</li> <li>• Ein Monat vor Goserelin-Gabe Verabreichung eines Antiandrogens (Bicalutamid; 50 mg / Tag, oral)</li> </ul> <p><u>Follow-Up-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 Jahre lang alle 6 Monate Nachbeobachtung, danach jährlich</li> </ul>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biochemisches und klinisch krankheitsfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch krankheitsfreies Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Lokoregionäre Kontrolle</li> <li>• Akute Toxizität</li> <li>• Späte Toxizität</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b></p> <p><u>Biochemisches und klinisch krankheitsfreies Überleben</u></p> <p>Definiert als Zeit vom Studieneintritt bis zum PSA-Rezidiv und klinischem Rezidiv (durch bildgebende Verfahren bestimmt: (1) Vergrößerung um <math>\geq 25\%</math> der Prostata (2) Harnröhrenobstruktion oder (3) Metastasen)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		oder Tod jeglicher Ursache <u>Klinisch krankheitsfreies Überleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum klinischen Rezidiv <u>Gesamtüberleben</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl (800 Patienten) wurde so gewählt, dass eine HR von 0,714 (278 Ereignisse) für das biochemische und klinisch krankheitsfreie Überleben mit einer <i>Power</i> von 80% und einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (zweiseitig) erreicht wurde.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden gemäß Studienprotokoll 2 Sicherheitszwischenanalysen am 05.09.2003 und 04.05.2004 durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand der Minimierungstechnik nach Pocock <sup>b</sup> .
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1 <b>Stratifizierung nach:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Institut</li> <li>• Tumorstadium (T1b-c vs. T2a)</li> <li>• <i>Gleason Score</i> (2-6 vs. 7-10)</li> <li>• PSA-Spiegel (2,5mal der oberen Grenze des Normalwerts, 2,5-4mal der oberen Grenze des Normalwerts und &gt; 4mal der oberen Grenze des Normalwerts)</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<b>Randomisierung:</b> Zentrale Durchführung an EORTC-Standorten <b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Endpunkte erfassten und die Daten analysierten waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet. <b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
11	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip und unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. <u>Biochemisches und klinisch krankheitsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Vergleich der Überlebensdauer durch <i>Log-Rank</i>-Test stratifiziert nach Strahlungsdosis</li> <li>• Rezidiv-Raten wurden anhand der kumulativen Inzidenz geschätzt und anhand des <i>Gray</i> Tests verglichen</li> </ul> <u>Gesamtüberleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> <li>• Vergleich der Überlebensdauer durch <i>Log-Rank</i>-Test stratifiziert nach Strahlungsdosis</li> </ul> <u>Lebensqualität</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderungen von <i>Baseline</i> wurden mittels linearer Modelle mit gemischten Effekten verglichen.</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative Analysen wurden durchgeführt, um die Homogenität der Ergebnisse zwischen den Subgruppen mit verschiedenen Strahlendosen zu bestimmen.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: Radiotherapie</b> a) n = 409 b) n = 407 c) n = 409 <b>B: Radiotherapie + ADT</b> a) n = 410 b) n = 403 c) n = 410
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung	<b>A: Radiotherapie (n = 2)</b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	mit Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapie verweigert (n = 1)</li> <li>• Metastasen nicht behandelt (n = 1)</li> <li><b>B:</b> Radiotherapie + ADT (n = 6)</li> <li>• Nur Radiotherapie bekommen (n = 3)</li> <li>• Metastasen nicht behandelt (n = 1)</li> <li>• Therapie verweigert (n = 3)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 21.09.2001 Ende der Studienaufnahme: 24.04.2008
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.
a: nach CONSORT 2010. b: Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. <i>Biometrics</i> 1975; 31: 103–15. ADT: Androgenentzugstherapie ( <i>Androgen Deprivation Therapy</i> ); ca.: zirka; EORTC: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Gy: <i>Gray</i> ; ITT: <i>Intention-To-Treat</i> ; k A.: keine Angaben; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon ( <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ); mg: Milligramm; mL: Milliliter; n: Anzahl; ng: Nanogramm; PSA: Prostataspezifisches Antigen; T-Klassifikation: T (Tumor); vs.: Versus; WHO: <i>World Health Organization</i>		

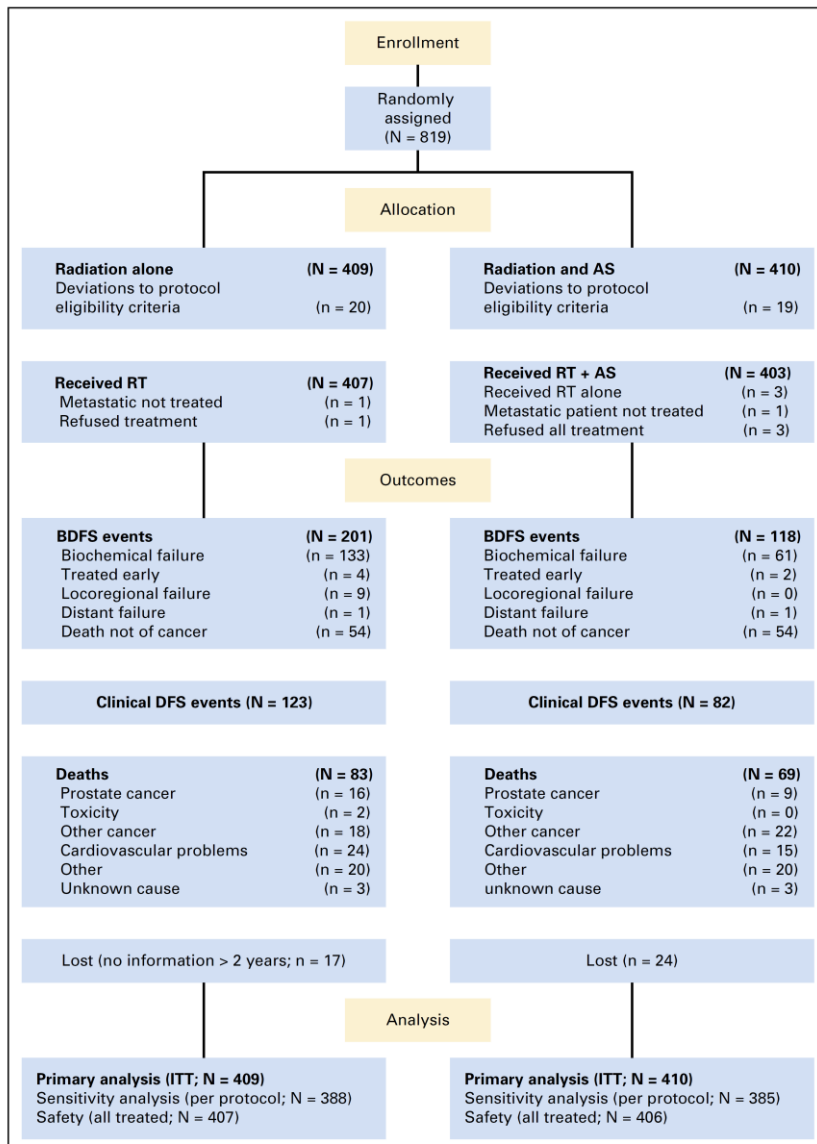


Fig 1. CONSORT diagram. AS, androgen suppression; BDFS, biochemical progression-free survival; DFS, disease-free survival; ITT, intent to treat; RT, radiotherapy.

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Chin et al., 2012 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung des Gesamtüberlebens einer Kryoablation (CRYO) vs. einer externen Radiotherapie (EBRT)
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 1:1) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 9 Jahre <b>Design:</b> zweiarmig, parallel <b>Studienorganisation:</b> monozentrisch <b>Phase:</b> k. A.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein- / Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein- / Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch verifiziertes Prostatakarzinom</li> <li>• Stadium T2c, T3a oder T3b</li> <li>• M0</li> <li>• PSA-Spiegel &lt; 25 ng / dL,</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorausgegangene Radiotherapie oder Hormontherapie</li> <li>• Prostatavolumen &gt; 75 ml</li> <li>• <i>American Society of Anesthesiologists</i> Risikokategorie &gt; 3</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Monozentrisch
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<b>Screeningphase:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten erhielten 3 Monate ADT durch ein LHRH (Goserelin)</li> </ul> <b>Behandlungs-Phase:</b> <b>A: CRYO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 Gefrier-Auftau-Zyklen</li> <li>• ADT (Goserelin, 3 Monate, beginnend nach Start der Cryoablation)</li> </ul> <b>B: EBRT</b>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Radiotherapie: 66 Gy in 33 Fraktionen mit 2 Gy / Tag, 5 Tage pro Woche für 6,5 Wochen</li> <li>ADT (Goserelin, 3 Monate, beginnend nach Start der Radiotherapie)</li> </ul> <p><u>Follow-Up-Phase:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>9 Jahre</li> <li>Serum PSA-Spiegel alle 3 Monate in Jahr 1, danach alle 6 Monate</li> <li>Biopsien: 3, 6, 18, 24 Monate (CRYO); 18, 24 Monate (EBRT)</li> </ul>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Klinische Progression</li> <li>Biochemisches krankheitsfreies Überleben</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b> k. A.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	k. A.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k. A.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k. A.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> k. A.</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> k. A.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden / Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden / Patienten den Gruppen zu?	k. A.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	<p>a) nicht verblindet</p> <p>b) nicht verblindet</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) k. A.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse erfolgte unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05. <u>Gesamtüberleben, klinische Progression und biochemisches krankheitsfreies Überleben</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schätzung der Überlebenszeitkurven mittels Kaplan-Meier-Methode</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung / Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>A: CRYO</b> a) n =32 b) n =32 c) n =31 <b>B: EBRT</b> a) n =31 b) n =31 c) n = 31
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>A: CRYO (n = 1)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Weggezogen (n = 1)</li> </ul>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studienaufnahme: 1999 Ende der Studienaufnahme: 2002
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k. A.
a: nach CONSORT 2010. ADT: Androgenentzugstherapie ( <i>Androgen Deprivation Therapy</i> ); ca.: zirka; CRYO: Kryoablation ( <i>Cryoblation</i> ); dL: Deziliter; EBRT: externen Radiotherapie ( <i>external beam radiotherapy</i> ); Gy: Gray; k. A.: keine Angaben; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon ( <i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i> ); mL: Milliliter; mmol: Millimol; n: Anzahl; ng: Nanogramm; PSA: Prostataspezifisches Antigen; TM-Klassifikation: T (Tumor), M (Metastasen); vs.: Versus; WHO: <i>World Health Organization</i>		

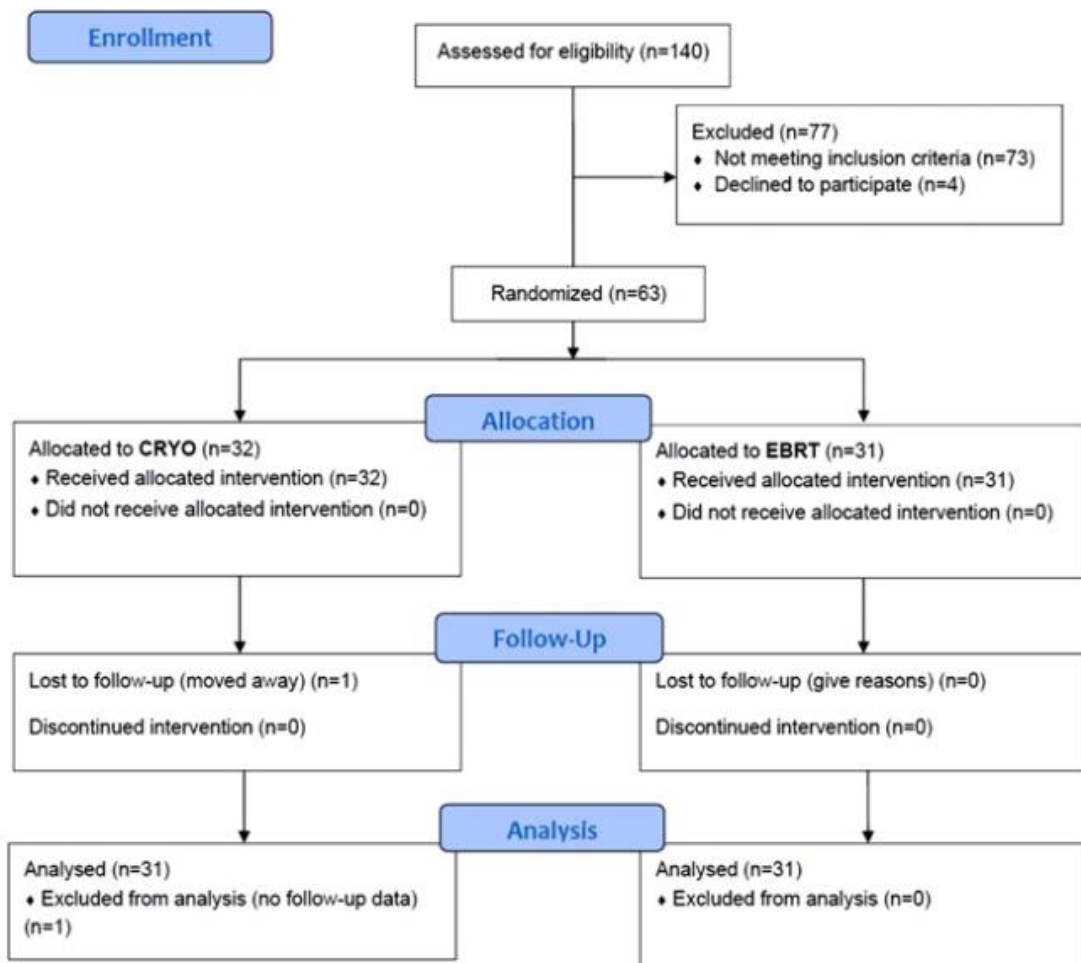


Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie von Denham et al., 2018 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<b>Zielsetzung und Fragestellung:</b> Untersuchung ob eine Dauer von 6, 18 oder 36 Monaten Androgenentzugstherapie (ADT) in Kombination mit Radiotherapie das beste Gleichgewicht zwischen Wirksamkeit und unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom liefert.
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<b>Allokation:</b> randomisiert (Zuteilungsverhältnis: 2x2 faktorielles Design) <b>Randomisierungseinheit:</b> Studienteilnehmer <b>Verblindung:</b> offen <b>Studienhorizont:</b> ca. 14 Jahre <b>Design:</b> dreiarstig, parallel <b>Studienorganisation:</b> multizentrisch <b>Phase:</b> III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k. A.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Histologisch verifiziertes Prostata-Adenokarzinom ohne Lymphknoten- oder systemische Metastasen</li> <li>• Entweder Stadium cT2b–4 mit beliebigem <i>Gleason Score</i> und beliebigem <i>Baseline</i> PSA-Spiegel oder Stadium cT2a mit <i>Gleason Score</i> <math>\geq 7</math> und einem <i>Baseline</i> PSA-Spiegel von 10 <math>\mu\text{g/L}</math></li> <li>• ECOG-<i>Performance-Status</i> von 0 oder 1</li> <li>• Keine Krankheiten, die höchstwahrscheinlich das 5-Jahres-Überleben verschlechtern</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Androgenentzugstherapie</li> <li>• Vorherige Prostatektomie</li> <li>• Vorherige Radiotherapie des Beckens</li> <li>• Vorherige Bisphosphonat-Therapie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Glukokortikoid-Therapie (&gt; 10 mg Prednison für &gt; 6 Monate)</li> <li>• Maligne Erkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre (außer Hautkrebs, der kein Melanom war)</li> <li>• Osteoporose mit Spinalfraktur</li> <li>• Lebererkrankung</li> <li>• Serum-Kreatinin-Spiegel &gt; 2mal der oberen Grenze des Normalwerts</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch (in 23 Studienzentren in Australien und Neuseeland)
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Behandlungs-Phase:</u></p> <p><b>A: STAS + Radiotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Monate neoadjuvante ADT mit Leuprorelin (22,5 mg intramuskulär alle 3 Monate)</li> <li>• 5 Monate nach Randomisierung Radiotherapie auf Prostata und Samenbläschen nach Dosis-Erhöungs-Programm (entweder 66 Gy, 70 Gy und 74 Gy mit 2 Gy fraktionellen Inkrements/Tag externe Radiotherapie oder 46 Gy in 2 Gy Fraktionen externe Radiotherapie gefolgt von einem <i>Boost</i> hohen Dosis Brachytherapie von 19,5 Gy in 3 Fraktionen von 6,5 Gy)</li> </ul> <p><b>B: ITAS + Radiotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Monate neoadjuvante ADT mit Leuprorelin (22,5 mg intramuskulär alle 3 Monate)</li> <li>• 5 Monate nach Randomisierung Radiotherapie auf Prostata und Samenbläschen nach Dosis-Erhöungs-Programm (entweder 66 Gy, 70 Gy und 74 Gy mit 2 Gy fraktionellen Inkrements/Tag externe Radiotherapie oder 46 Gy in 2 Gy Fraktionen externe Radiotherapie gefolgt von einem <i>Boost</i> hohen Dosis Brachytherapie von 19,5 Gy in 3 Fraktionen von 6,5 Gy)</li> <li>• 12 Monate adjuvante ADT mit Leuprorelin (22,5 mg intramuskulär alle 3 Monate)</li> </ul> <p><b>C: STAS + Radiotherapie + Zoledronsäure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Monate neoadjuvante ADT mit Leuprorelin (22,5 mg intramuskulär alle 3 Monate)</li> <li>• 5 Monate nach Randomisierung Radiotherapie auf Prostata und Samenbläschen nach Dosis-Erhöungs-Programm (entweder 66 Gy, 70 Gy und 74 Gy mit 2 Gy fraktionellen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inkrement/Tag externe Radiotherapie oder 46 Gy in 2 Gy Fraktionen externe Radiotherapie gefolgt von einem <i>Boost</i> hohen Dosis Brachytherapie von 19,5 Gy in 3 Fraktionen von 6,5 Gy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 Monate Zoledronsäure (4 mg intramuskulär alle 3 Monate)</li> </ul> <p><b>D:</b> ITAS + Radiotherapie + Zoledronsäure</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 Monate neoadjuvante ADT mit Leuprorelin (22,5 mg intramuskulär alle 3 Monate)</li> <li>• 5 Monate nach Randomisierung Radiotherapie auf Prostata und Samenbläschen nach Dosis-Erhöungs-Programm (entweder 66 Gy, 70 Gy und 74 Gy mit 2 Gy fraktionellen Inkrement/Tag externe Radiotherapie oder 46 Gy in 2 Gy Fraktionen externe Radiotherapie gefolgt von einem <i>Boost</i> hohen Dosis Brachytherapie von 19,5 Gy in 3 Fraktionen von 6,5 Gy)</li> <li>• 12 Monate adjuvante ADT mit Leuprorelin (22,5 mg intramuskulär alle 3 Monate)</li> <li>• 18 Monate Zoledronsäure (4 mg intramuskulär alle 3 Monate)</li> </ul> <p>Es wurde allen Patienten empfohlen, sekundäre Behandlungen bis zum Auftreten einer klinischen Progression oder einem Anstieg des PSA-Spiegels auf 20 µg/L zu verschieben.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primäres Zielkriterium:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prostatakarzinom-spezifische Mortalität</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA Progression</li> <li>• Lokale Progression</li> <li>• Entfernte Progression</li> <li>• Knochen-Progression</li> <li>• Weichgewebe Progression</li> <li>• Zeit bis zu sekundärer therapeutischer Intervention</li> <li>• Gesamtmortalität</li> </ul> <p><b>Erhebungsmethoden und -zeitpunkte:</b>  <u>Prostatakarzinom-spezifische Mortalität</u>  Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod durch Prostatakarzinom im Kontext einer progressiven metastasierten Erkrankung oder rezidivierenden</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krebserkrankungen mit Harnabflussstörungen ohne angemessene Alternativen</p> <p><u>PSA-Progression</u> Durch das <i>Central Trials Office</i> nach Phoenix Methode (PSA-Anstieg von 2 µg/L über den <i>post-treatment</i> Nadir) berechnet.</p> <p><u>Lokale Progression</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Rezidiv von Prostatamasse bestimmt durch digitale, rektale Bestimmung oder bildgebende Verfahren.</p> <p><u>Entfernte Progression</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Auftreten von Metastasen an Körperstellen außerhalb der Prostataregion (Knochen, Lymphknoten und andere Stellen) diagnostiziert durch Knochen Szintigraphie, CT-Scan oder Radiologie</p> <p><u>Knochen-Progression</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Auftreten nicht-knöchernen Metastasen, wie Lymphknoten, Pleura, Lunge, Leber Gehirn.</p> <p><u>Weichgewebe Progression</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Auftreten von Metastasen</p> <p><u>Zeit bis zu sekundärer therapeutischer Intervention</u> Definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur Behandlung, welche nach der Protokoll-Behandlung auf ein Krebs-Rezidiv folgt (meist ADT).</p> <p><u>Gesamtmortalität:</u> k. A.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k. A.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die ursprüngliche Fallzahl (1000 Patienten) wurde so gewählt, dass über einen Zeitraum von 5 Jahren ein Unterschied von 15% im PSA-Rückfall-freien Überleben zwischen den beiden Armen mit Kurzzeit-ADT und den beiden Armen mit zusätzlicher mittlerer Dauer von ADT mit einer Power von 99,6% einer Typ-I-Fehler-Wahrscheinlichkeit von 0,05 (2-seitig) identifiziert werden konnte <sup>b</sup> .
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k. A.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte anhand der Minimierungstechnik
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p><b>Randomisierungsverhältnis:</b> 1:1:1:1</p> <p><b>Stratifizierung nach:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungszentrum</li> <li>• <i>Baseline</i> PSA-Spiegel (&lt; 10 µg/L vs. 10–20 µg/L vs. &gt; 20 µg/L)</li> <li>• <i>Gleason Score</i> (≤ 6 vs. ≥ 7)</li> <li>• T-Stadium (T2 vs. T3–4)</li> <li>• Studienzentrum</li> </ul>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p><b>Randomisierung:</b> Zentrale Durchführung an <i>Central Trials Office</i> in Newcastle, Australien</p> <p><b>Allocation Concealment:</b> Patienten, Ärzte und Individuen, die die Outcomes erfassen und die Daten analysieren waren gegenüber der Behandlungszuteilung nicht verblindet.</p> <p><b>Durchführung der Zuteilung:</b> k. A.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt ( <i>Central Trials Office</i> in Newcastle, Australien)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) nicht verblindet b) nicht verblindet c) nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	k. A.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse erfolgte nach dem ITT-Prinzip und unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von 0,05.</p> <p>Nach dem Datenschnitt am 31.08.2017 wurden in Omnibustests für Interaktionen keine signifikanten Interaktionen zwischen den vier Behandlungsarmen beobachtet. Daher war es möglich die Studienfaktoren einzeln zu vergleichen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vergleich STAS (mit oder ohne Zoledronsäure) vs. ITAS (mit oder ohne Zoledronsäure)</li> <li>2. Zoledronsäure (STAS oder ITAS) vs.</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>keine Zoledronsäure (STAS oder ITAS)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Multivariate Modelle wurden adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren: <i>Baseline</i> PSA-Spiegel (&lt; 10 µg/L vs. 10–20 µg/L vs. &gt; 20 µg/L), T-Stadium (T2 vs. T3–4) und <i>Gleason Score</i> Bewertungsgruppe (≤ 6 vs. 3+4 vs. 4+3 vs. 8 vs. 9–10 (bei <i>Gleason Score</i> wurden die Gruppen nach Randomisierung modifiziert, keine Adjustierung für Studienzentrum)</li> <li>Für jeden Endpunkt wurden 10-Jahres adjustierte kumulative Inzidenzraten und 95 % Konfidenzintervalle in multivariaten konkurrierenden Risikomodellen mit Fine- und Gray-Methode und direkter Adjustierungsmethode zur Bestimmung von Sub-HRs und 95 % Konfidenzintervallen für Behandlungsfaktoreffekte berechnet.</li> <li>Für die Gesamtmortalität wurden HRs und 95 % KI durch Cox Regressionsmodelle ermittelt.</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k. A.
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>A: STAS</b> a) n = 268 b) n = 264 c) n = 268</p> <p><b>B: ITAS</b> a) n = 268 b) n = 221 c) n = 268</p> <p><b>C: STAS + Zoledronsäure</b> a) n = 268 b) n = 198 c) n = 268</p> <p><b>D: ITAS + Zoledronsäure</b> a) n = 267 b) n = 201 c) n = 267</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>A: STAS (n = 14)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ungeeignet (n = 5)</li> <li>Keine Behandlung nach Protokoll (n = 4)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einwilligung zurückgezogen (n = 3)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 2)</li> <li><b>B: ITAS (n = 66)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeeignet (n = 9)</li> <li>• Keine Behandlung nach Protokoll (n = 47)</li> <li>• Einwilligung zurückgezogen (n = 9)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 1)</li> </ul> </li> <li><b>C: STAS + Zoledronsäure (n = 83)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeeignet (n = 3)</li> <li>• Keine Behandlung nach Protokoll (n = 70)</li> <li>• Einwilligung zurückgezogen (n = 7)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 3)</li> </ul> </li> <li><b>D: ITAS + Zoledronsäure (n = 85)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungeeignet (n = 3)</li> <li>• Keine Behandlung nach Protokoll (n = 66)</li> <li>• Einwilligung zurückgezogen (n = 12)</li> <li>• <i>Lost to follow-up</i> (n = 4)</li> </ul> </li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Beginn der Studie: 10/2003 Beendigung der Studie: 08/2017
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete regulär.
<p>a: nach CONSORT 2010.            b: Denham JW, Joseph D, Lamb DS, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. <i>Lancet Oncol</i> 2014; 15: 1076–89.</p> <p>ADT: Androgenentzugstherapie (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>); ca.: circa; CT: Computertomographie; ECOG: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>; Gy: Gray; HR: <i>Hazard Ratio</i>; ITAS: <i>intermediate-term androgen suppression</i>; k. A.: keine Angaben; L: Liter; mg: Milligramm; µg: Mikrogramm; STAS: <i>short-term androgen suppression therapy</i>; TNM-Klassifikation: T (Tumor), N (lat. <i>Nodus</i>; Lymphknoten), M (Metastasen); PSA: Prostataspezifisches Antigen; vs.: Versus</p>		

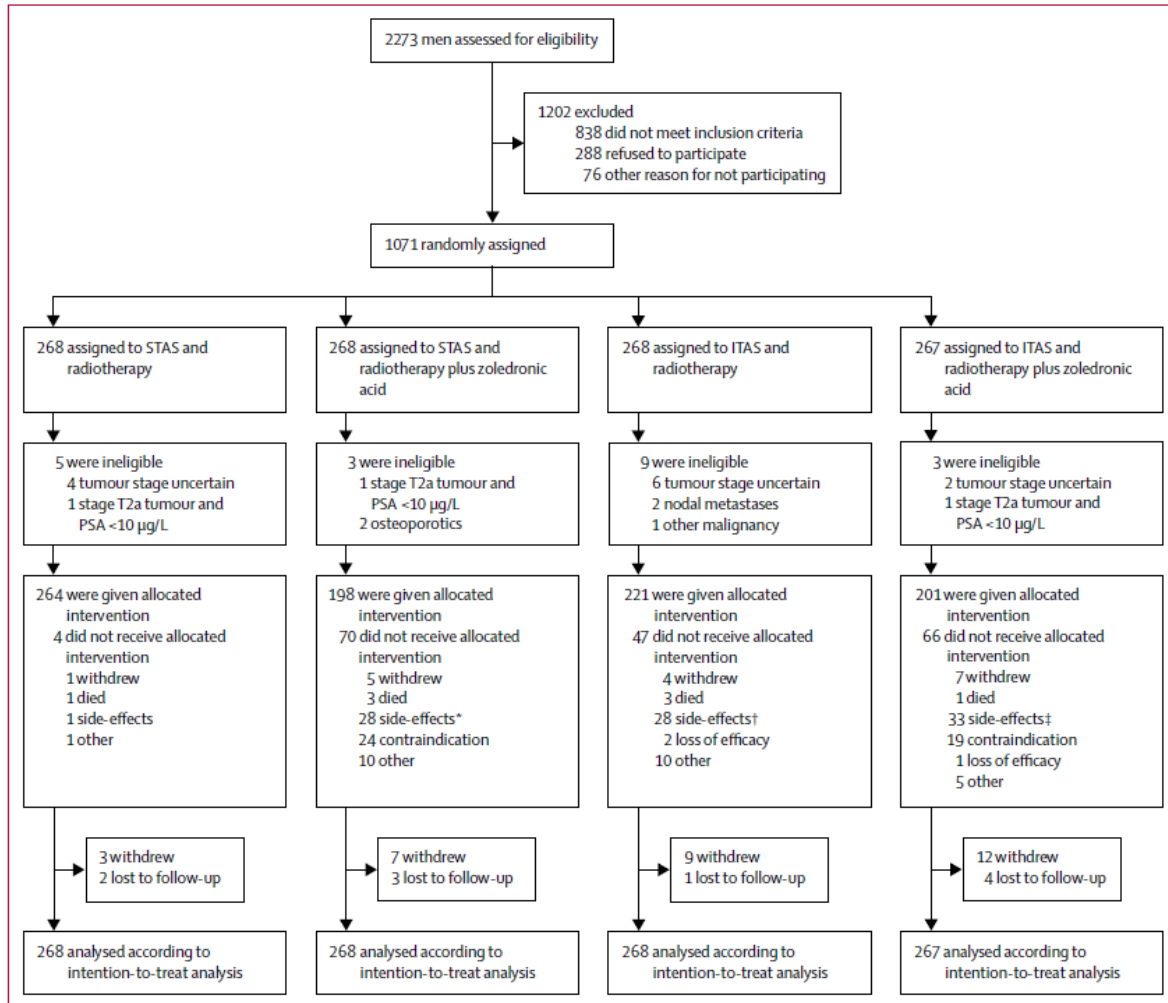


Figure 1: Trial profile

STAS=short-term (6 months) androgen suppression therapy. ITAS=intermediate-term (18 months) androgen suppression. \*All 28 side-effects in this group were attributable to zoledronic acid (none were due to STAS). †Patients in the ITAS and radiotherapy group had many more side-effects than those in the STAS and radiotherapy group because they received an additional 12 months of androgen suppression. ‡Patients in this group had the highest number of side effects because they received both experimental treatments (ie, an extra 12 months of androgen suppression plus 18 months of zoledronic acid).

**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. Quellspezifische 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 155 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie SPARTAN (ARN-509-003)

### Studie: SPARTAN (ARN-509-003)

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (11)	A
Statistischer Analyseplan (18) (	B
Studienprotokoll (148)	C

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

A, B, C: Die Studie SPARTAN ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von Apalutamid in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie im Vergleich zu Placebo 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, C: Für die Studie SPARTAN geeignete Patienten wurden mittels *eines Interactive Voice Response System (IVRS)* einer zentralen 2:1 Randomisierung entweder der Intervention Apalutamid und ADT oder der Kontrolle Placebo und ADT zugeordnet. Zudem erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach PSADT ( $\leq 6$  Monate vs.  $> 6$  Monate), Gebrauch knochenerhaltender Substanzen (ja vs. nein), lokoregionäre Erkrankung (N0 vs. N1). Um eine akkurate und konsistente Bestimmung der PSADT zu erhalten, wurde ebenfalls auf ein IVRS, welches PSADT-Kalkulationen zur Verfügung stellt (lineares Regressionsmodell des natürlichen Logarithmus von PSA und Zeit), herangezogen, basierend auf den PSA-Werten, welche vor Randomisierung bei den Prüfarzten eingegangen sind. Faktoren, die mit dem Einsatz knochenschonender Wirkstoffe und lokalregionaler Erkrankungen zusammenhängen, waren zum Zeitpunkt der Randomisierung vom Studienpersonal erfasst.

---

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2.**

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Da es sich bei der Studie SPARTAN um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Die Verblindung erfolgte mit Hilfe eines IVRS.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Da es sich bei der Studie SPARTAN um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen verblindet. Die Verblindung erfolgte mit Hilfe eines IVRS.

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja    unklar    nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja    nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Ein Studienzentrum in den Vereinigten Staaten und 18 Studienzentren in Kanada, welche Informationen zur Studienmedikation erhalten haben (Kanada: Proforma-Rechnungen und Packlisten; Vereinigte Staaten: Packlisten), beinhalteten das Potenzial, das Studienpersonal und/oder Studienüberwacher hinsichtlich der Behandlung der jeweiligen Patienten zu entblinden. Kontrollbesuche in den Studienzentren vor Ort sind anschließend von Sponsoren, welche nicht persönlich an der Studie teilgenommen haben, durchgeführt worden, um die entsprechenden Dokumente der potentiell betroffenen Studienzentren zu versiegeln. Dabei ist kein Personal der potentiell gefährdeten Studienzentren als entblindet identifiziert worden. Zudem wurden für den Endpunkt *MFS* entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Ausschluss von 47 Studienteilnehmern), um einen möglichen Einfluss dieser potentiellen Entblindung zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen jedoch keinen Unterschied in den Daten. Folglich ist nicht von einer endpunktübergreifenden Verzerrung auszugehen. Ergänzend dazu wurden 152 (13,0%) der Studienteilnehmer aufgrund einer inkorrekten Stratifizierung durch das IVRS zu Studienbeginn nachträglich korrekt stratifiziert. Dazu wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt *MFS* sowohl mit US als auch Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensierung durchgeführt. Die Ergebnisse der IVRS Stratifizierung und der korrekten Stratifizierung sind konsistent, sodass keine endpunktübergreifende Verzerrung vorliegt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig    hoch

Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Die Studie SPARTAN ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Diskussion einer möglichen Verzerrung erfolgt auf Endpunktebene. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Auf Studienebene ergibt der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es werden keine sonstigen formalen oder inhaltlichen Aspekte identifiziert, die zu einer verzerrenden Darstellung der Ergebnisse führen. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN ist somit als niedrig anzusehen. Die Studie SPARTAN ist geeignet, Ergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit zu liefern

---

**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, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Das OS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund + 1 Tag. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN ist auf Studienebene niedrig. Da beim Endpunkt OS von einem objektivierten Endpunkt ausgegangen werden kann, und eine Verblindung vorgelegen hat, gilt die Verblindung des Endpunkterhebers als adäquat umgesetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja    unklar    nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt OS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt OS somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja    unklar    nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**



**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum OS werden verblindet erhoben. Der Endpunkt OS wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt OS somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt OS ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

### Endpunkt: Zeit bis zur Metastasierung (TTM)

#### Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN ist auf Studienebene niedrig. Der Endpunkt TTM wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastase, bestätigt durch ein *Blinded Independent Central Review* (BICR) + 1 Tag. Dadurch, dass der Endpunkterheber verblindet und die radiographische Evidenz durch einen unabhängigen dritten Anbieter erfolgte, gilt die Verblindung des Endpunkterhebers als adäquat umgesetzt.

---

#### 1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt TTM wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt TTM somit adäquat umgesetzt.

---

#### 2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zur *TTM* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *TTM* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *TTM* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *TTM* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *TTM* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

**Endpunkt: Metastatenfreies Überleben (MFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN ist auf Studienebene niedrig. Das *MFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus der Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt einer Fernmetastasierung oder dem Tod + 1 Tag. Die Feststellung der Fernmetastasierung erfolgt anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer radiographisch nachweisbaren Fernmetastase, bestätigt durch ein BICR. Dadurch das der Endpunkterheber verblindet und die radiographische Evidenz durch einen unabhängigen dritten Anbieter erfolgte, gilt die Verblindung des Endpunkterhebers als adäquat umgesetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B: Der Endpunkt *MFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MFS* somit adäquat umgesetzt.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Jedoch haben in einem Studienzentrum in den Vereinigten Staaten und in 18 Studienzentren in Kanada, das Studienpersonal und/oder Studienüberwacher Informationen zur Studienmedikation erhalten (Kanada: Proforma-Rechnungen und Packlisten; Vereinigte Staaten: Packlisten), die das Potenzial beinhalteten die jeweiligen Patienten hinsichtlich der Behandlung zu entblinden. Kontrollbesuche in den Studienzentren vor Ort sind anschließend von Sponsoren, welche nicht persönlich an der Studie teilgenommen haben, durchgeführt worden, um die entsprechenden Dokumente der potentiell betroffenen Studienzentren zu versiegeln. Dabei ist kein Personal der potentiell gefährdeten Studienzentren als entbindet identifiziert worden. Zudem wurden für den Endpunkt *MFS* entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt (Ausschluss von 47 Studienteilnehmern), um einen möglichen Einfluss dieser potentiellen Entblindung zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen jedoch keinen Unterschied in den Daten, sodass insgesamt von keiner Verzerrung auszugehen ist. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Ergänzend dazu wurden 152 (13,0%) der Studienteilnehmer aufgrund einer inkorrekten Stratifizierung durch das IVRS zu Studienbeginn nachträglich korrekt stratifiziert. Dazu wurde eine Sensitivitätsanalyse für den primären Endpunkt *MFS* sowohl mit US als auch Ex-US regulatorischen Leitlinien der Zensurierung durchgeführt. Die Ergebnisse der IVRS Stratifizierung und der korrekten Stratifizierung sind konsistent, sodass keine endpunktübergreifende Verzerrung vorliegt.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN

auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zur *MFS* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *MFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *MFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *MFS* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *MFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

## Endpunkt: Radiographisches Progressionsfreies Überleben (rPFS)

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *rPFS* ist ein kombinierter Endpunkt bestehend aus dem Eintritt einer lokoregionären Progression, einer Fernmetastasierung oder dem Tod. Die Feststellung der radiographischen Progression und der Fernmetastasierung erfolgt neben den definierten RECIST-Kriterien anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer radiographisch nachweisbaren Progression oder Fernmetastase, bestätigt durch ein BICR + 1 Tag. Dadurch, dass der Endpunkterheber verblindet und die radiographische Evidenz durch einen unabhängigen dritten Anbieter erfolgte, gilt die Verblindung des Endpunkterhebers als adäquat umgesetzt.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt *rPFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *rPFS* somit adäquat umgesetzt.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zur *rPFS* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *rPFS* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *rPFS* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *rPFS* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *rPFS* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

**Endpunkt: Zeit bis zur symptomatischen Progression**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist ein Endpunkt, welcher aus den drei einzelnen Ereignissen, skelettbezogene Ereignisse, Schmerzprogression und klinisch signifikante Symptome aufgrund lokoregionärer Tumorprogression, besteht. Die Feststellung der symptomatischen Progression erfolgt anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Evidenz einer symptomatischen Progression + 1 Tag. Dadurch, dass der Endpunkterheber verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar                       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja    unklar    nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig    hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zur *Zeit bis zur symptomatischen Progression* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur symptomatischen Progression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

**Endpunkt: Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja    unklar    nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist ein Endpunkt wird anhand der Zeit von der Randomisierung bis zur Dokumentation einer neuen, zytotoxischen Chemotherapie für das Prostatakarzinom, die dem Patienten verabreicht wird + 1 Tag gewertet. Es besteht

kein Hinweis darauf, dass Faktoren bestanden, die einen ausschlaggebenden Einfluss auf den Zeitpunkt des Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie gegeben haben. Dadurch, dass der Endpunkterheber verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* somit adäquat umgesetzt.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zur *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der

Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

**Endpunkt: EQ-5D (VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* wird zur Baseline, sowie anschließend bei jeder geplanten Visite sowie während der Langzeit-Nachbeobachtungsphase für ein Jahr nach Behandlungsende erhoben. Um die Aussagekraft des Endpunktes *EQ-5D (VAS)* weiter einschätzen zu können, werden die Rücklaufquoten des Instruments berichtet. Dadurch, dass der Endpunkterheber verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D (VAS)* somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die *EQ-5D (VAS)* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *EQ-5D (VAS)* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *EQ-5D (VAS)* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *EQ-5D (VAS)* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

**Endpunkt: PSA-Ansprechrage**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *PSA-Ansprechrage* wird in der Studie SPARTAN definiert als Anteil an Probanden, die einen mindestens 50%-igen Rückgang des PSA-Werts zum Baseline-Wert gemäß den Kriterien der PCWG2 vorweisen. Zudem wird die offizielle Bestätigung für den Endpunkt *PSA-Ansprechrage* durch ein Zentrallabor gegeben. Dadurch, dass der Endpunkterheber verblindet war und die Berechnung durch ein Zentrallabor durchgeführt wurde, gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt *PSA-Ansprechrage* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PSA-Ansprechrage* somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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:

---

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die *PSA-Ansprechrates* wird verblindet erhoben. Der *PSA-Ansprechrates* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PSA-Ansprechrates* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PSA-Ansprechrates* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PSA-Ansprechrates* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

**Endpunkt: Zeit bis zur PSA-Progression****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* wird in der Studie SPARTAN Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien für eine PSA-Progression gemäß PCWG2 + 1 Tag . Dadurch,

dass neben dem verblindeten Endpunkterheber die PSA-Progression durch ein Zentrallabor berechnet wurde, gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* somit adäquat umgesetzt.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

## Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die *Zeit bis zur PSA-Progression* wird verblindet erhoben. Die *Zeit bis zur PSA-Progression* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Zeit bis zur PSA-Progression* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *Zeit bis zur PSA-Progression* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

**Endpunkt: PFS2****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt *PFS2* wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Dokumentation einer Progression (PSA, radiographisch, symptomatisch, oder jegliche Kombination), bewertet durch den Prüfarzt, während der ersten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie oder durch den Eintritt des Tods (aus jeglichem Grund) vor dem Start einer zweiten nachfolgenden Anti-Tumorthherapie, je nachdem, welches Ereignis früher eingetreten ist + 1 Tag. Dadurch das der Endpunkterheber verblindet war, gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt *PFS2* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS2* somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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:

A, B: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig                       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Daten zum *PFS2* werden verblindet erhoben. Der Endpunkt *PFS2* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *PFS2* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *PFS2* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *PFS2* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

**Endpunkt: FACT-P**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *FACT-P* wird zur Baseline, sowie anschließend zur Behandlungsphase bei jeder geplanten Visite sowie während der Langzeit-Nachbeobachtungsphase für ein Jahr nach Behandlungsende erhoben. Dadurch, dass der Endpunkterheber verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt *FACT-P* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *FACT-P* somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis 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: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Der *FACT-P* wird verblindet erhoben. Der Endpunkt *FACT-P* wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt *FACT-P* somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich von Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan, Studienbericht und den Angaben in Studienregistern ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *FACT-P* ist als niedrig anzusehen. Der Endpunkt *FACT-P* ist mit einer hohen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

#### Endpunkt: Verträglichkeit

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Bei dieser Studie war die Zuordnung der Behandlungsgruppen gegenüber Patienten, Prüfpersonal sowie den Mitarbeitern des Studiensponsors verblindet. Im Endpunkt Verträglichkeit werden alle UE berücksichtigt, die ab Beginn der Behandlung bis 28 Tage nach Ende der Behandlung aufgetreten sind. Der Endpunkterheber dokumentiert die UE gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Dadurch, dass der Endpunkterheber verblindet war gilt die Verblindung als adäquat umgesetzt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja    unklar    nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

A, B, C: Der Endpunkt Verträglichkeit wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population (N=1207) und Safety-Population (N=1201) beträgt für den Interventionsarm Apalutamid und ADT 0,37% ((806-803)/806) und für den Kontrollarm Placebo und ADT 0,75% ((401-398)/401). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Verträglichkeit somit adäquat umgesetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja    unklar    nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

- ja    nein - *Jegliche UE*  
 ja    nein - *Schwerwiegende UE*  
 ja    nein - *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*  
 ja    nein - *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen*  
 ja    nein - *UE, die zum Tod führen*

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C: Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es werden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Wird jedoch der Zeitpunkt des Auftretens der UE zur Verträglichkeit in Betracht gezogen, besteht ein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial der einzelnen Hauptkategorien der Verträglichkeit, sodass sich ein anderes Bild ergibt.

Bei *Jegliche UE* ist die mediane Zeit bis zum Ereignis mit 0,56 Monate (Gruppe: Apalutamid und ADT) bzw. mit 0,75 Monate (Gruppe: Placebo und ADT) deutlich kürzer als die mediane Therapiedauer dar, welche im Interventionsarm 16,9 Monate und im Kontrollarm 11,2 Monate ausmacht. Daher ist bei *Jegliche UE* kein Einfluss einer informativen Zensierung zu erwarten.

Bei *Schwerwiegenden UE* beträgt die mediane Zeit bis zum Ereignis im Kontrollarm 35,24 Monate, wohingegen sie im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde und ist somit deutlich länger als die mediane Therapiedauer. Daher kann eine informative Zensierung bei *Schwerwiegenden UE* nicht ausgeschlossen werden.

Das gleiche gilt für *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )* bei welchen die Zeit bis zum Ereignis 22,44 Monate (Gruppe: Apalutamid und ADT) bzw. 24,15 Monate (Gruppe: Placebo und ADT) beträgt, sodass die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses deutlich länger als die mediane Therapiedauer ist und auch hier eine informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann.

Bei *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* liegt die mediane Zeit bis zum Ereignis bei 36,8 Monaten (Gruppe: Placebo und ADT), wohingegen sie im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann hier ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

Die *UE, die zum Tod führen* ist die mediane Zeit bis zum Ereignis weder unter der Gabe von Apalutamid und ADT noch unter der Gabe von Placebo und ADT erreicht worden. Eine Verzerrung durch informative Zensierung kann demzufolge auch hier nicht ausgeschlossen werden.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

- |   |  |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> niedrig | <input type="checkbox"/> hoch - <i>Jegliche UE</i>   |
| <input type="checkbox"/> niedrig            | <input checked="" type="checkbox"/> hoch - <i>Schwerwiegende UE</i>  |
| <input type="checkbox"/> niedrig            | <input checked="" type="checkbox"/> hoch - <i>Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i>              |
| <input type="checkbox"/> niedrig            | <input checked="" type="checkbox"/> hoch - <i>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</i> |
| <input type="checkbox"/> niedrig            | <input checked="" type="checkbox"/> hoch - <i>UE, die zum Tod führen</i>                                   |

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPARTAN handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Das Verzerrungspotenzial der Studie SPARTAN auf Studienebene ist niedrig. Die Endpunkterheber sind verblindet. Der behandelnde Arzt dokumentiert die UE der Verträglichkeit gemäß NCI CTCAE, woraus sie anschließend MedDRA kodiert werden. Der Endpunkt Verträglichkeit wird innerhalb der Safety-Population ausgewertet. Die Abweichung zwischen ITT-Population (N=1207) und Safety-Population (N=1201) beträgt für den Interventionsarm Apalutamid und ADT 0,37% ((806-803)/806) und für den Kontrollarm Placebo und ADT 0,75% ((401-398)/401). Diese Abweichung liegt weit unterhalb der gemäß Anhang 4-F tolerierbaren Abweichung in Höhe von 5% von der ITT-Population. Das ITT-Prinzip wird für den Endpunkt Verträglichkeit somit adäquat umgesetzt. Der Abgleich zwischen Studienprotokoll, Statistischem Analyseplan und Studienbericht ergibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Der Patientenfluss ist transparent und nachvollziehbar dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird maßgeblich durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten bzw. dem Zeitpunkt des Auftretens



der UE zur Verträglichkeit beeinflusst. Für *Jegliche UE* ergibt sich kein Einfluss einer informativen Zensierung, hingegen sich für *Schwerwiegende UE*, *Schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*, *UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen* und *UE, die zum Tod führeneine* Verzerrung durch informative Zensierung nicht ausgeschlossen werden kann. Insgesamt ist der Endpunkt Verträglichkeit mit einer mäßigen Ergebnissicherheit assoziiert.

---

Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten

Tabelle 4-156 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EORTC 22863 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** EORTC 22863

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (EORTC 22863) External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Bolla et al. Lancet Oncol. 2010 Nov;11(11):1066-73 (129)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral in der EORTC-Zentrale anhand der Minimierungstechnik nach Pocock. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt. Stratifiziert wurde nach Institut, Krankheitsstadium (T1-2 WHO-Grad 3 vs. T3-4 WHO-Grad 1-3), Lymphknotenstadium (N0 vs. N1) und Ausbreitung der Bestrahlungsfelder (erweitert vs. beschränkt).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastasenfreies Überleben****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**

**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt konnte trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben werden. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-157 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie SPARTAN (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** SPARTAN

Siehe Tabelle 4-136.

Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie PROSPER (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** PROSPER

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (PROSPER) Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. Hussain et al. N Engl J Med 2018; 378:2465-2474 (130)	A
Studienprotokoll (PROSPER) PROSPER: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Protocol Amendment 3, 11. August 2017	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand des interaktiven *Online*-Instrumentes IXRS, das eine Probandennummer und eine verblindete Nummer für die Prüfsubstanzflasche zuwies. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war verdeckt. Stratifiziert wurde nach PSA-Verdopplungszeit (< 6 Monate vs. ≥ 6 Monate) und nach vorheriger oder aktueller Einnahme von Substanzen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen (ja vs. nein).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Patienten sind demnach verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A,B

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der verdeckten Gruppenzuteilung, des doppelblinden Studiendesigns und fehlender Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstiger endpunktübergreifender Aspekte, die zu Verzerrungen führen könnten, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastasenfreies Überleben****9. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes gewährleistet war. Zudem wurde der Endpunkt zentral durch einen unabhängigen, verblindeten Radiologen beurteilt. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfreies Überleben wird demnach als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign. Die Endpunkterheber sind demnach verblindet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**                       **unklar**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**                       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**

**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Erhebung des Endpunkts erfolgte verblindet. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie STAMPEDE (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** STAMPEDE

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (STAMPEDE) Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. Sydes et al. Ann Oncol. 2018 May 1;29(5):1235-1248 (131)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral mittels Minimierung mit einem zufälligen Element über eine Anzahl an bestimmten Stratifizierungsfaktoren unter Verwendung einer ungleichmäßigen Zuordnung. Zu den Stratifizierungsfaktoren wurden keine näheren Angaben gemacht.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Laut Angaben in der Studienpublikation weichen die *Baseline*-Charakteristika von denen vorheriger Publikation ab. Die Gründe dafür können nicht nachvollzogen werden. Es ist nicht auszuschließen, dass daraus eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse resultiert.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**             **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns und sonstiger Aspekte (Abweichungen zu vorherigen Publikationen) ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Metastasenfreies Überleben**

**13. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****9. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**

**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt konnte trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben werden. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie MRC RT01 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** MRC RT01

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (MRC RT01) Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Dearnaley et al. Lancet Oncol. 2014 Apr;15(4):464-73 (132)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral anhand eines computerbasierten Minimierungsalgorithmus. Die telefonische Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt. Stratifiziert wurde nach Risiko für die Invasion der Samenbläschen und nach Studienzentrum.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastasenfreies Überleben****17. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

**18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****13. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**

**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie DART01/05 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: DART01/05

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (DART01/05) High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. Zapatero et al. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):320-7 (133)	A

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral mit Hilfe von SAS (Version 9.1) und IVRS durch den Koordinator. Die Prüfarzte wurden unverblindet per Fax über die Nummer und die zugeteilte Behandlung informiert. Stratifiziert wurde nach T1-T2 mit *Gleason Score* 7, PSA-Wert 10-20 ng/mL oder beides (mittleres Risiko), nach T3 mit *Gleason Score* 8-10, PSA-Wert > 20 ng/mL oder beides (hohes Risiko) und nach Studienzentrum.

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastasenfreies Überleben****21. Verblindung der Endpunkterheber** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Das Auftreten von Metastasen wurde mittels bildgebender Verfahren bestimmt. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja  unklar  neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja  neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****17. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**18. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**19. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**20. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt konnte trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben werden. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RTOG 9902 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** RTOG 9902

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (RTOG 9902) A Phase 3 Trial of 2 Years of Androgen Suppression and Radiation Therapy With or Without Adjuvant Chemotherapy for High-Risk Prostate Cancer: Final Results of Radiation Therapy Oncology Group Phase 3 Randomized Trial NRG Oncology RTOG 9902. Rosenthal et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015 Oct 1;93(2):294-302 (134)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand permutierter Blockrandomisierung nach Zelen. Weitere Angaben zur Geheimhaltung und Durchführung der Randomisierung gibt es nicht. Stratifiziert wurde nach PSA-Wert ( $\leq 10$  vs.  $> 10$  bis  $\leq 100$  ng/mL), Tumorstadium (T1-2 vs. T3-4), *Gleason Score* (7 vs. 8-10) und vorheriger Hormontherapie (nein vs. ja).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Aufgrund der Intervention ist von Kenntnis der Gruppenzuteilung auszugehen.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

Die Studie musste aufgrund von Nebenwirkungen im Chemotherapie-Arm frühzeitig abgebrochen werden. Folglich wurden nur 152 der 340 Todesereignisse, die für eine ausreichende statistische Power nötig gewesen wären, beobachtet. Dieser Aspekt könnte zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse führen.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns und sonstiger potentiell verzerrender Aspekte (frühzeitiger Studienabbruch) ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt: Metastasenfreies Überleben**

**25. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet.

---

**26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**28. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Aufgrund der fehlenden Verblindung und sonstiger potentiell verzerrender Aspekte (frühzeitiger Studienabbruch) wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****21. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**22. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**23. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**             **unklar**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**24. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**             **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Aufgrund der fehlenden Verblindung und sonstiger potentiell verzerrender Aspekte (frühzeitiger Studienabbruch) wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben als hoch eingestuft.

---



Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EORTC 22863 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** EORTC 22961

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (EORTC 22961) Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer Bolla et al. N Engl J Med 2009; 360:2516-2527 (135)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral in der EORTC-Zentrale anhand der Minimierungstechnik nach Pocock. Eine Verdeckung der Gruppenzuteilung war nicht gewährleistet. Stratifiziert wurde nach Institut, klinischem Tumorstadium ( $\leq$  T2b oder  $>$  T2c), Lymphknotenstadium (N0, pN1 oder pN2), *Baseline*-PSA-Wert ( $\leq$  5-fach,  $>$ 5-10-fach oder  $>$ 10-fach über der Obergrenze des Normbereichs) und *Gleason Score* (2-7 oder 8-10).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Aufgrund der Intervention ist von Kenntnis der Gruppenzuteilung auszugehen.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** **niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastasenfreies Überleben****29. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Das Auftreten von Metastasen wurde mittels bildgebender Verfahren bestimmt. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**30. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**31. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**32. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja**       **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Gesamtüberleben****25. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

**26. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**27. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

**28. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RTOG 9202 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: RTOG 9202

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (RTOG 9202) Duration of Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 9202. Lawton et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2017 Jun 1;98(2):296-303 (136)	A
Publikation (TROG9601) Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer Horwitz et al. J Clin Oncol. 2008 May 20;26(15):2497-504 (137)	B

#### 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 und B

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand des Zuteilungsschemas nach Zelen. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt. Stratifiziert wurde nach Krankheitsstadium (T2c vs. T3 vs. T4), PSA-Wert aus Vorbehandlung ( $\leq 30$  vs.  $> 30$  mg / mL), Grad (2-5, 6, 7, 8-10) und Nodus-Status (NX-2).

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Aufgrund der Intervention ist von Kenntnis der Gruppenzuteilung auszugehen.

---

**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 und B

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

 ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:  
A und B

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastasenfreies Überleben <sup>16</sup>****33. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Die Bestimmung des Auftretens von Metastasen ist nicht klar beschrieben. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

**34. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B**35. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B<sup>16</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.



---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**36. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****29. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**30. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

---

**31. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**32. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RTOG 9408 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: RTOG 9408

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (RTOG 9408) Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. Jones et al. 2011 (138)	A

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand permutierter Block-Methode nach Zelen. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt. Stratifiziert wurde nach PSA-Konzentration (< 4 vs 4-20 ng/mL), Tumorstadium (gut, moderat oder gering abgegrenzt) und chirurgischer vs. klinischer Dokumentation eines negativen regionalen Lymphknotenstatus.

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

 Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Aufgrund der Intervention ist von Kenntnis der Gruppenzuteilung auszugehen.
 

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

 Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.
 

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

 Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.
 

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

 Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.
 

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastatenfreies Überleben<sup>17</sup>****37. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Das Auftreten von Metastasen wurde mittels bildgebender Verfahren bestimmt. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**38. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**39. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**40. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

---

<sup>17</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

**33. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**34. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**35. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**36. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie TROG9601 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: TROG9601

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (TROG9601) Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Denham et al. Lancet Oncol. 2011 May;12(5):451-9 (140)	A
Publikation (TROG9601) Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. Denham et al. Lancet Oncol. 2005 Nov;6(11):841-50 (139)	B

#### 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 und B

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral in dem TROG *Central Trials Office* anhand der Minimierungstechnik. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt. Stratifiziert wurde nach Alter (< 70 vs. 70-80 vs. ≥ 80 Jahre), Krankheitsstadium (T2b und T2 vs. T3 und T4), Tumor Differenzierung (gut vs. moderat vs. gering) und initialem PSA-Wert (< 20 µg / L vs. ≥ 20 µg / L).

1.

##### für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

##### für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:



---

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt.

---

**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 und B

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

A und B

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A und B

---

Aufgrund der Endpunkterhebung durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee, wird trotz fehlender Verblindung das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastatenfreies Überleben<sup>18</sup>****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

---

Mortalität und das Auftreten von Metastasen wurden durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee erhoben.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**       **nein**

---

<sup>18</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfreies Überleben als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Der Endpunkt wurde durch ein verblindetes und unabhängiges Komitee erhoben.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**

**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A und B

---

Der Endpunkt wurde objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie ICORG 97-01 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** ICORG 97-01

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation ICORG 97-01 A Randomized Trial (Irish Clinical Oncology Group 97-01) Comparing Short Versus Protracted Neoadjuvant Hormonal Therapy Before Radiotherapy For Localized Prostate Cancer Armstrong et al. Radiation Oncology Biol. Phys. 2011 Vol. 81, No. 1 (35-45) (145)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, Phase III-Studie, die in einem Studienzentrum durchgeführt wurde. Die Randomisierung erfolgte zentral. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt. Die Einteilung erfolgte Risiko-stratifiziert nach intermediärem Risiko (1 Risikofaktor) und Hochrisiko ( $\geq 2$  Risikofaktoren), wobei eine PSA-Konzentration  $> 20$  ng/mL, ein *Gleason-Score*  $\geq 7$  und das Krankheitsstadium (T3 oder T4 des Primärtumors) Risikofaktoren darstellten.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Anhand der Unterlagen (Studienpublikation) geht nicht klar hervor, ob die Randomisierungssequenz der Studie adäquat erzeugt wurde.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Es werden keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung gemacht. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Aufgrund der Intervention ist von Kenntnis der Gruppenzuteilung auszugehen.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten waren demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen waren demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Aus den Unterlagen (Studienpublikation) kann nicht eindeutig abgeleitet werden, ob die Berichterstattung ergebnisunabhängig ist.

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastasenfreies Überleben <sup>19</sup>****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Aus der Publikation geht nicht hervor, wie das Auftreten von Metastasen bestimmt wurde. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Der Endpunkt wurde nicht auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag bei &gt; 5 %.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       nein

<sup>19</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

#### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A und B

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
A und B

---

Es kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden, ob der Endpunkt objektiv erhoben wurde. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben wird als hoch eingestuft.

---

#### Endpunkt: Gesamtüberleben

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

##### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A

---

Der Endpunkt wurde nicht auf Basis der ITT-Population ausgewertet. Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag bei > 5 %.

---

##### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
A



---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht abschließend eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Trotz der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben aufgrund der Objektivität des Eintretens des Todes als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie PR.3/UK PR07 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

Studie: PR.3/UK PR07

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (EORTC 22863) Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Warde et al. Lancet 2011; 378: 2104–11 (143)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral in der EORTC-Zentrale anhand der Minimierungstechnik nach Pocock. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt. Stratifiziert wurde nach Zentrum, PSA-Spiegel zum Zeitpunkt der Diagnose, Typ der ADT (Orchiectomie, LHRH-Agonist), neoadjuvante ADT und Gleason-Score.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastatenfreies Überleben<sup>20</sup>****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Das Auftreten von Metastasen wurde mittels bildgebender Verfahren bestimmt. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

<sup>20</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A und B

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfreies Überleben als hoch eingestuft.

**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie RTOG 94-13 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** RTOG 94-13

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (RTOG 94-13) An Update of the Phase III Trial Comparing Whole-Pelvic (WP) to Prostate Only (PO) Radiotherapy and Neoadjuvant to Adjuvant Total Androgen Suppression (TAS): Updated Analysis of RTOG 94-13, with Emphasis on Unexpected Hormone/Radiation Interactions Lawton et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 November 1; 69(3): 646–655. (142)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte multizentrische Phase III-Studie. Zur Erzeugung der Randomisierung werden keine Angaben gemacht. Stratifiziert wurde nach Krankheitsstadium (T1c, T2a vs. T1b, T2b vs. T2c bis T4), PSA-Wert (< 30 vs. ≥ 30 ng / ml) und Gleason-Score (GS < 7 vs. 7–10).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastatenfreies Überleben <sup>21</sup>****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Aus der Publikation geht nicht hervor, wie das Auftreten von Metastasen bestimmt wurde. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

<sup>21</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A und B

---

Es kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden, ob der Endpunkt objektiv erhoben wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist unklar. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben wird als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A,

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist unklar. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie von Mottet et al., 2012 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation Addition of Radiotherapie to Long-Term Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: An Open Randomised Phase 3 Trial. Mottet et al. European Urology. 2012 (62):213-219 (141)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung zu den Behandlungsarmen erfolgte im Verhältnis 1:1. Aus den Unterlagen (Studienpublikation) geht nicht hervor, ob die Randomisierung zentral erfolgte oder ob die Zuteilung zu den Behandlungsarmen verdeckt war. Zudem ist aus den Unterlagen nicht erkennbar, ob bei der Randomisierung Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Anhand der Angaben der Publikation geht nicht klar hervor, ob die Randomisierungssequenz der Studie adäquat erzeugt wurde.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastatenfreies Überleben<sup>22</sup>****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Das Auftreten von Metastasen wurde mittels bildgebender Verfahren bestimmt. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A und B

<sup>22</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A und B

---

Es kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden, ob der Endpunkt objektiv erhoben wurde. Die Umsetzung des ITT-Prinzips ist unklar. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfreies Überleben wird als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht abschließend eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Trotz der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes OS aufgrund der Objektivität des Eintretens des Todes als niedrig eingestuft.

---



Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie EORTC 22991 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** EORTC 22991

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (EORTC 22991) Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. Bolla et al. J Clin Oncol. 2016 May 20;34(15):1748-56 (144)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral in der EORTC-Zentrale anhand der Minimierungstechnik nach Pocock. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt. Stratifiziert wurde nach Institut, Tumorstadium (T1b-c vs. T2a), Gleason Score (2-6 vs. 7-10) und PSA-Spiegel (2,5mal der oberen Grenze des Normalwerts, 2,5-4mal der oberen Grenze des Normalwerts und > 4mal der oberen Grenze des Normalwerts).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen war nicht verdeckt.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastatenfreies Überleben<sup>23</sup>****5. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Das Auftreten von Metastasen wurde mittels bildgebender Verfahren bestimmt. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

<sup>23</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Alle Patienten und das untersuchende Personal waren bezüglich der Behandlung nicht verblindet, sodass eine verblindete Erhebung und Beurteilung des Endpunktes nicht gewährleistet wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****9. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Chin et al 2012 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** Chin et al 2012

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (EORTC 22863) Extended Followup Oncologic Outcome of Randomized Trial Between Cryoablation and External Beam Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer (T2c-T3b). Chin et al. J Urology Vol. 188, 1170-1175, October 2012 (146)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, monozentrische Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastatenfreies Überleben<sup>24</sup>****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Aus der Publikation geht nicht hervor, wie das Auftreten von Metastasen bestimmt wurde. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

<sup>24</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Es kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden, ob der Endpunkt objektiv erhoben wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben wird als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

**ja**             **unklar**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

**ja**             **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**

**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-173 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Denham et al., 2018 (Studien für die Validierung von Surrogatendpunkten)

**Studie:** Denham et al., 2018

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Publikation (TROG 03.04 RADAR) Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial Denham et al. Lancet Oncol. 2018 Dec 19 . pii: S1470-2045(18)30757-5. (147)	A

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

A

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die Patienten sind demnach nicht verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Es handelt sich um ein offenes Studiendesign. Die behandelnden Personen sind demnach nicht verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

A

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Metastatenfreies Überleben<sup>25</sup>****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Das Auftreten von Metastasen wurde mittels bildgebender Verfahren bestimmt. Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen eine Einschätzung nicht zu.

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

<sup>25</sup> Das Verzerrungspotential des zusammengesetzten Endpunkts wird auf Basis der Einzelaspekte, Entwicklung von Metastasen und Tod, bewertet.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig  hoch

Begründung für die Einstufung:

A

---

Es kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden, ob der Endpunkt objektiv erhoben wurde. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes metastasenfrees Überleben wird als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die Endpunkterheber waren gegenüber der Intervention nicht verblindet. Dennoch ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium und kann ohne jegliche Subjektivität festgestellt werden.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja  unklar  nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---

Die vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) lassen keine Beurteilung zu.

---

**8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja  nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**

**hoch**

Begründung für die Einstufung:

A

---

Der Endpunkt wurde trotz fehlender Verblindung objektiv erhoben. Das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann anhand der vorliegenden Unterlagen (Studienpublikation) nicht eingeschätzt werden. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, sind nicht bekannt. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft.

---

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 potentiell 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:

---

---

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 potentiell 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:** \_\_\_\_\_

5. 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:

---

---

## 6. 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 Gruppeneinteilung 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 Guidelinekonform, 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:

---

---

#### 7. 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:

---

---

#### 8. 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:

---

---

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

**Anhang 4-G: Ergänzende Analysen zur Verträglichkeit**

Tabelle 4-174: Hauptkategorien Verträglichkeit ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%- KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p- Wert <sup>d</sup>
<b>Jegliche UE (Any TEAE)</b>											
SPARTAN	803	775 (96,5%)	0,56 [0,46; 0,72]	398	371 (93,2%)	0,76 [0,53; 0,92]	2,03 [1,17; 3,51] p=0,0174	1,04 [1,01; 1,07] p=0,0100	3,30% [0,50%; 6,10%] p=0,0196	1,13 [1,00; 1,28] p=0,0568	0,0463
<b>Schwerwiegende UE (SAE)</b>											
SPARTAN	803	197 (24,5%)	NA [NA; NA]	398	88 (22,1%)	35,25 [35,25; NA]	1,15 [0,86; 1,53] p=0,3863	1,11 [0,89; 1,38] p=0,3477	2,50% [- 2,60%; 7,50%] p=0,3410	0,82 [0,64; 1,06] p=0,1330	0,1323
<b>Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>											
SPARTAN	803	365 (45,5%)	22,57 [18,46; 29,31]	398	132 (33,2%)	24,18 [19,42; NA]	1,68 [1,31; 2,16] p<0,0001	1,37 [1,17; 1,61] p<0,0001	12,30% [6,60%; 18,10%] p<0,0001	1,15 [0,95; 1,41] p=0,1265	0,1253
<b>UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen</b>											
SPARTAN	803	85 (10,6%)	NA [NA; NA]	398	27 (6,8%)	NA [NA; NA]	1,64 [1,04; 2,58] p=0,0366	1,57 [1,04; 2,37] p=0,0310	3,80% [0,60%; 7,10%] p=0,0205	1,39 [0,90; 2,15] p=0,1404	0,1385



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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>UE, die zum Tode führen</b>											
SPARTAN	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,96 [0,63; 38,93] p=0,1529	4,96 [0,63; 38,93] p=0,0893	1,00% [0,10%; 1,90%] p=0,0330	3,53 [0,45; 27,87] p=0,2323	0,2030
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)											

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

Tabelle 4-175: Jegliche UE ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT ≥5%)

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>											
Gesamte SOC	803	467 (58,2%)	7,82 [5,85; 10,15]	398	232 (58,3%)	5,68 [2,92; 8,05]	1,00 [0,78; 1,27] p=1,0000	1,00 [0,90; 1,10] p=0,9752	-0,10% [-6,00%; 5,80%] p=0,9751	0,89 [0,76; 1,05] p=0,1612	0,1545
Diarrhoe	803	163 (20,3%)	NA [NA; NA]	398	60 (15,1%)	NA [NA; NA]	1,44 [1,04; 1,99] p=0,0328	1,35 [1,03; 1,77] p=0,0285	5,20% [0,70%; 9,70%] p=0,0222	1,24 [0,92; 1,67] p=0,1531	0,1517
Übelkeit	803	144 (17,9%)	NA [NA; NA]	398	63 (15,8%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,84; 1,61] p=0,3993	1,14 [0,87; 1,49] p=0,3547	2,10% [-2,30%; 6,60%] p=0,3464	1,10 [0,82; 1,48] p=0,5263	0,5236
Obstipation	803	87 (10,8%)	NA [NA; NA]	398	52 (13,1%)	NA [NA; NA]	0,81 [0,56; 1,17] p=0,3052	0,83 [0,60; 1,15] p=0,2623	-2,20% [-6,10%; 1,70%] p=0,2743	0,66 [0,47; 0,94] p=0,0194	0,0185
Abdominalschmerz	803	64 (8,0%)	NA [NA; NA]	398	34 (8,5%)	NA [NA; NA]	0,93 [0,60; 1,43] p=0,8143	0,93 [0,63; 1,39] p=0,7360	-0,60% [-3,90%; 2,80%] p=0,7387	0,86 [0,56; 1,30] p=0,4689	0,4677
Dyspepsie	803	58 (7,2%)	NA [NA; NA]	398	22 (5,5%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,80; 2,20] p=0,3260	1,31 [0,81; 2,10] p=0,2691	1,70% [-1,20%; 4,60%] p=0,2496	1,24 [0,76; 2,02] p=0,4014	0,3998
Schmerzen Oberbauch	803	44 (5,5%)	NA [NA; NA]	398	32 (8,0%)	NA [NA; NA]	0,66 [0,41; 1,07] p=0,1192	0,68 [0,44; 1,06] p=0,0895	-2,50% [-5,60%; 0,60%] p=0,1081	0,62 [0,39; 0,98] p=0,0415	0,0394

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Erbrechen	803	43 (5,4%)	NA [NA; NA]	398	24 (6,0%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,53; 1,49] p=0,7393	0,89 [0,55; 1,45] p=0,6493	-0,60% [-3,40%; 2,20%] p=0,6547	0,79 [0,47; 1,30] p=0,3481	0,3468
Abdominale Beschwerden	803	37 (4,6%)	NA [NA; NA]	398	22 (5,5%)	NA [NA; NA]	0,82 [0,48; 1,42] p=0,5708	0,83 [0,50; 1,39] p=0,4847	-0,90% [-3,60%; 1,70%] p=0,4961	0,76 [0,45; 1,30] p=0,3191	0,3167
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	399 (49,7%)	14,82 [11,27; 23,98]	398	157 (39,4%)	23,72 [14,75; NA]	1,51 [1,18; 1,92] p=0,0011	1,26 [1,09; 1,45] p=0,0009	10,10% [4,20%; 16,10%] p=0,0008	1,20 [1,00; 1,45] p=0,0497	0,0485
Ermüdung	803	244 (30,4%)	NA [NA; NA]	398	84 (21,1%)	NA [33,18; NA]	1,62 [1,22; 2,15] p=0,0009	1,43 [1,15; 1,78] p=0,0008	9,20% [4,00%; 14,30%] p=0,0005	1,41 [1,10; 1,81] p=0,0064	0,0060
Asthenie	803	88 (11,0%)	NA [NA; NA]	398	33 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,90; 2,08] p=0,1738	1,32 [0,90; 1,94] p=0,1463	2,70% [-0,80%; 6,10%] p=0,1290	1,17 [0,78; 1,75] p=0,4413	0,4406
Ödem peripher	803	69 (8,6%)	NA [NA; NA]	398	28 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,79; 1,96] p=0,4158	1,22 [0,80; 1,86] p=0,3526	1,60% [-1,60%; 4,70%] p=0,3366	1,01 [0,65; 1,58] p=0,9487	0,9485
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	369 (46,0%)	18,27 [14,78; 23,66]	398	155 (38,9%)	17,51 [14,75; NA]	1,33 [1,04; 1,70] p=0,0246	1,18 [1,02; 1,36] p=0,0212	7,00% [1,10%; 12,90%] p=0,0198	1,05 [0,87; 1,27] p=0,5870	0,5865

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%- KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%- KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log- rank p- Wert <sup>d</sup>
Arthralgie	803	126 (15,7%)	NA [NA; NA]	398	29 (7,3%)	NA [NA; NA]	2,35 [1,54; 3,58] p<0,0001	2,14 [1,46; 3,15] p<0,0001	8,40% [4,80%; 12,00%] p<0,0001	1,86 [1,24; 2,79] p=0,0026	0,0022
Rückenschmerzen	803	101 (12,6%)	NA [NA; NA]	398	57 (14,3%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,61; 1,22] p=0,4592	0,88 [0,65; 1,19] p=0,4081	-1,70% [- 5,80%; 2,40%] p=0,4159	0,71 [0,51; 0,99] p=0,0429	0,0420
Schmerz in einer Extremität	803	73 (9,1%)	NA [NA; NA]	398	20 (5,0%)	NA [NA; NA]	1,90 [1,14; 3,17] p=0,0143	1,82 [1,12; 2,94] p=0,0125	4,10% [1,20%; 7,00%] p=0,0060	1,42 [0,86; 2,34] p=0,1679	0,1654
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	342 (42,6%)	22,31 [18,56; 27,50]	398	146 (36,7%)	21,52 [17,18; 25,95]	1,28 [1,00; 1,64] p=0,0568	1,16 [1,00; 1,35] p=0,0497	5,90% [0,10%; 11,80%] p=0,0471	0,96 [0,79; 1,17] p=0,7075	0,7093
Nasopharyngitis	803	78 (9,7%)	NA [NA; NA]	398	25 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,60 [1,00; 2,56] p=0,0558	1,54 [1,00; 2,38] p=0,0466	3,40% [0,30%; 6,60%] p=0,0331	1,28 [0,81; 2,02] p=0,2815	0,2802
Harnwegsinfektion	803	63 (7,8%)	NA [NA; NA]	398	38 (9,5%)	34,96 [NA; NA]	0,81 [0,53; 1,23] p=0,3768	0,82 [0,56; 1,21] p=0,3214	-1,70% [- 5,10%; 1,70%] p=0,3342	0,61 [0,41; 0,92] p=0,0193	0,0182
Infektion der oberen Atemwege	803	44 (5,5%)	NA [NA; NA]	398	21 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,04 [0,61; 1,78] p=0,9989	1,04 [0,63; 1,73] p=0,8804	0,20% [- 2,50%; 2,90%] p=0,8799	0,81 [0,47; 1,36] p=0,4206	0,4198

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	319 (39,7%)	NA [24,74; NA]	398	117 (29,4%)	NA [29,47; NA]	1,58 [1,22; 2,05] p=0,0005	1,35 [1,14; 1,61] p=0,0005	10,30% [4,70%; 16,00%] p=0,0003	1,29 [1,04; 1,59] p=0,0204	0,0192
Hypertonie	803	199 (24,8%)	NA [NA; NA]	398	79 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,99; 1,78] p=0,0659	1,25 [0,99; 1,57] p=0,0575	4,90% [0,00%; 9,80%] p=0,0506	1,11 [0,86; 1,45] p=0,4268	0,4244
Hitzewallung	803	113 (14,1%)	NA [NA; NA]	398	34 (8,5%)	NA [NA; NA]	1,76 [1,17; 2,63] p=0,0064	1,65 [1,15; 2,37] p=0,0058	5,50% [1,90%; 9,20%] p=0,0029	1,58 [1,07; 2,31] p=0,0204	0,0190
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>											
Gesamte SOC	803	316 (39,4%)	34,00 [32,66; NA]	398	64 (16,1%)	NA [NA; NA]	3,35 [2,47; 4,53] p<0,0001	2,45 [1,92; 3,12] p<0,0001	23,30% [18,30%; 28,20%] p<0,0001	2,56 [1,95; 3,35] p<0,0001	<0,0001
Ausschlag	803	87 (10,8%)	NA [NA; NA]	398	13 (3,3%)	NA [NA; NA]	3,59 [1,98; 6,50] p<0,0001	3,32 [1,87; 5,88] p<0,0001	7,60% [4,80%; 10,30%] p<0,0001	3,10 [1,73; 5,55] p=0,0001	<0,0001
Pruritus	803	50 (6,2%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,83; 10,19] p=0,0001	4,16 [1,80; 9,63] p=0,0002	4,80% [2,70%; 6,80%] p<0,0001	3,78 [1,62; 8,85] p=0,0021	0,0010

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Ausschlag makulo-papulös	803	43 (5,4%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	11,27 [2,71; 46,80] p<0,0001	10,72 [2,60; 44,10] p<0,0001	4,90% [3,20%; 6,60%] p<0,0001	10,44 [2,53; 43,08] p=0,0012	<0,0001
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	288 (35,9%)	NA [NA; NA]	398	90 (22,6%)	NA [26,28; NA]	1,93 [1,46; 2,55] p<0,0001	1,59 [1,30; 1,94] p<0,0001	13,30% [8,00%; 18,50%] p<0,0001	1,53 [1,21; 1,94] p=0,0005	0,0004
Kopfschmerz	803	76 (9,5%)	NA [NA; NA]	398	25 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,56 [0,98; 2,50] p=0,0723	1,51 [0,98; 2,34] p=0,0600	3,20% [0,10%; 6,30%] p=0,0449	1,38 [0,88; 2,17] p=0,1627	0,1606
Schwindelgefühl	803	75 (9,3%)	NA [NA; NA]	398	25 (6,3%)	NA [NA; NA]	1,54 [0,96; 2,46] p=0,0875	1,49 [0,96; 2,30] p=0,0725	3,00% [-0,10%; 6,20%] p=0,0551	1,33 [0,84; 2,09] p=0,2243	0,2225
Geschmacksstörung	803	57 (7,1%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,96 [2,12; 11,59] p<0,0001	4,70 [2,04; 10,82] p<0,0001	5,60% [3,40%; 7,70%] p<0,0001	4,66 [2,01; 10,81] p=0,0003	<0,0001
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>											
Gesamte SOC	803	272 (33,9%)	NA [NA; NA]	398	81 (20,4%)	NA [NA; NA]	2,01 [1,51; 2,67] p<0,0001	1,67 [1,34; 2,07] p<0,0001	13,60% [8,40%; 18,70%] p<0,0001	1,61 [1,26; 2,07] p=0,0002	0,0001

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Appetit vermindert	803	99 (12,3%)	NA [NA; NA]	398	35 (8,8%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,97; 2,19] p=0,0776	1,41 [0,97; 2,03] p=0,0657	3,60% [0,00%; 7,20%] p=0,0522	1,30 [0,88; 1,91] p=0,1848	0,1833
Hypercholesterinämie	803	49 (6,1%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	4,32 [1,83; 10,19] p=0,0002	4,07 [1,76; 9,41] p=0,0003	4,60% [2,60%; 6,70%] p<0,0001	3,44 [1,47; 8,07] p=0,0044	0,0024
Hyperglykämie	803	46 (5,7%)	NA [NA; NA]	398	15 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,55 [0,85; 2,80] p=0,1866	1,52 [0,86; 2,69] p=0,1479	2,00% [-0,50%; 4,40%] p=0,1215	1,30 [0,73; 2,35] p=0,3736	0,3720
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>											
Gesamte SOC	803	245 (30,5%)	NA [31,28; NA]	398	139 (34,9%)	29,90 [20,37; NA]	0,82 [0,63; 1,05] p=0,1346	0,87 [0,74; 1,03] p=0,1177	-4,50% [-10,10%; 1,20%] p=0,1210	0,68 [0,55; 0,83] p=0,0003	0,0002
Hämaturie	803	65 (8,1%)	NA [NA; NA]	398	39 (9,8%)	NA [NA; NA]	0,80 [0,53; 1,22] p=0,3599	0,82 [0,56; 1,20] p=0,3065	-1,80% [-5,20%; 1,70%] p=0,3204	0,61 [0,41; 0,91] p=0,0164	0,0154
Pollakisurie	803	46 (5,7%)	NA [NA; NA]	398	33 (8,3%)	NA [NA; NA]	0,67 [0,42; 1,07] p=0,1188	0,69 [0,45; 1,06] p=0,0896	-2,60% [-5,70%; 0,60%] p=0,1081	0,53 [0,34; 0,83] p=0,0062	0,0054
Dysurie	803	42 (5,2%)	NA [NA; NA]	398	21 (5,3%)	NA [NA; NA]	0,99 [0,58; 1,69] p=1,0000	0,99 [0,59; 1,65] p=0,9657	-0,10% [-2,70%; 2,60%] p=0,9657	0,81 [0,48; 1,38] p=0,4433	0,4425

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Harninkontinenz	803	42 (5,2%)	NA [NA; NA]	398	15 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,77; 2,58] p=0,3318	1,39 [0,78; 2,47] p=0,2649	1,50% [-1,00%; 3,90%] p=0,2387	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8705	0,8705
Harninkontinenz	803	42 (5,2%)	NA [NA; NA]	398	15 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,41 [0,77; 2,58] p=0,3318	1,39 [0,78; 2,47] p=0,2649	1,50% [-1,00%; 3,90%] p=0,2387	1,05 [0,58; 1,91] p=0,8705	0,8705
Nykturie	803	39 (4,9%)	NA [NA; NA]	398	28 (7,0%)	NA [NA; NA]	0,68 [0,41; 1,11] p=0,1617	0,69 [0,43; 1,11] p=0,1228	-2,20% [-5,10%; 0,80%] p=0,1456	0,59 [0,36; 0,96] p=0,0324	0,0305
Harnretention	803	34 (4,2%)	NA [NA; NA]	398	32 (8,0%)	35,22 [NA; NA]	0,50 [0,30; 0,83] p=0,0106	0,52 [0,33; 0,84] p=0,0060	-3,80% [-6,80%; -0,80%] p=0,0125	0,40 [0,24; 0,65] p=0,0002	0,0001
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>											
Gesamte SOC	803	227 (28,3%)	NA [NA; NA]	398	70 (17,6%)	NA [NA; NA]	1,85 [1,37; 2,50] p<0,0001	1,61 [1,26; 2,04] p<0,0001	10,70% [5,80%; 15,50%] p<0,0001	1,31 [1,00; 1,71] p=0,0511	0,0503
Sturz	803	125 (15,6%)	NA [NA; NA]	398	36 (9,0%)	NA [NA; NA]	1,86 [1,26; 2,75] p=0,0018	1,73 [1,22; 2,46] p=0,0017	6,60% [2,80%; 10,30%] p=0,0007	1,38 [0,95; 2,01] p=0,0909	0,0894



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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Untersuchungen</b>											
Gesamte SOC	803	221 (27,5%)	40,51 [40,51; NA]	398	62 (15,6%)	NA [NA; NA]	2,06 [1,50; 2,81] p<0,0001	1,76 [1,37; 2,27] p<0,0001	11,90% [7,20%; 16,60%] p<0,0001	1,64 [1,23; 2,17] p=0,0007	0,0006
Gewicht erniedrigt	803	129 (16,1%)	NA [NA; NA]	398	24 (6,0%)	NA [NA; NA]	2,99 [1,89; 4,71] p<0,0001	2,66 [1,75; 4,04] p<0,0001	10,00% [6,50%; 13,40%] p<0,0001	2,37 [1,53; 3,68] p=0,0001	<0,0001
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>											
Gesamte SOC	803	221 (27,5%)	NA [NA; NA]	398	79 (19,8%)	NA [NA; NA]	1,54 [1,15; 2,06] p=0,0041	1,39 [1,11; 1,74] p=0,0036	7,70% [2,70%; 12,70%] p=0,0024	1,20 [0,92; 1,55] p=0,1729	0,1720
Dyspnoe	803	65 (8,1%)	NA [NA; NA]	398	16 (4,0%)	NA [NA; NA]	2,10 [1,20; 3,68] p=0,0091	2,01 [1,18; 3,43] p=0,0082	4,10% [1,40%; 6,80%] p=0,0031	1,64 [0,94; 2,85] p=0,0784	0,0754
Husten	803	58 (7,2%)	NA [NA; NA]	398	28 (7,0%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,64; 1,65] p=1,0000	1,03 [0,67; 1,59] p=0,9035	0,20% [-2,90%; 3,30%] p=0,9029	0,85 [0,54; 1,33] p=0,4746	0,4741
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	144 (17,9%)	NA [NA; NA]	398	53 (13,3%)	NA [NA; NA]	1,42 [1,01; 1,99] p=0,0516	1,34 [1,00; 1,80] p=0,0446	4,60% [0,30%; 8,80%] p=0,0361	1,18 [0,86; 1,62] p=0,3000	0,2990

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%- KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%- KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%- KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log- rank p- Wert <sup>d</sup>
Schlaflosigkeit	803	54 (6,7%)	NA [NA; NA]	398	21 (5,3%)	NA [NA; NA]	1,29 [0,77; 2,17] p=0,4008	1,27 [0,78; 2,08] p=0,3319	1,40% [- 1,40%; 4,20%] p=0,3125	1,07 [0,65; 1,79] p=0,7812	0,7811
<b>Herzerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	98 (12,2%)	NA [NA; NA]	398	33 (8,3%)	NA [NA; NA]	1,54 [1,02; 2,34] p=0,0466	1,48 [1,01; 2,15] p=0,0396	3,90% [0,40%; 7,50%] p=0,0286	1,15 [0,77; 1,72] p=0,4834	0,4830
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>											
Gesamte SOC	803	84 (10,5%)	NA [NA; NA]	398	32 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,33 [0,87; 2,04] p=0,2198	1,30 [0,88; 1,91] p=0,1851	2,40% [- 1,00%; 5,80%] p=0,1670	1,06 [0,70; 1,60] p=0,7878	0,7877
Anämie	803	50 (6,2%)	NA [NA; NA]	398	16 (4,0%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,90; 2,84] p=0,1396	1,56 [0,90; 2,70] p=0,1113	2,20% [- 0,30%; 4,80%] p=0,0868	1,29 [0,73; 2,27] p=0,3828	0,3815
<b>Augenerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	74 (9,2%)	NA [39,92; NA]	398	29 (7,3%)	NA [NA; NA]	1,30 [0,83; 2,03] p=0,2995	1,27 [0,84; 1,92] p=0,2521	2,00% [- 1,30%; 5,20%] p=0,2341	1,08 [0,70; 1,66] p=0,7314	0,7313
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>											
Gesamte SOC	803	74 (9,2%)	NA [41,92; NA]	398	24 (6,0%)	NA [NA; NA]	1,59 [0,98; 2,56] p=0,0691	1,53 [0,98; 2,39] p=0,0574	3,20% [0,10%; 6,30%] p=0,0418	1,14 [0,71; 1,81] p=0,5901	0,5898

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>											
Gesamte SOC	803	68 (8,5%)	NA [NA; NA]	398	32 (8,0%)	NA [NA; NA]	1,06 [0,69; 1,65] p=0,8778	1,06 [0,71; 1,58] p=0,7833	0,50% [-2,80%; 3,70%] p=0,7813	0,89 [0,58; 1,35] p=0,5796	0,5793
<b>Endokrine Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	55 (6,8%)	NA [NA; NA]	398	8 (2,0%)	NA [NA; NA]	3,65 [1,71; 7,78] p=0,0002	3,42 [1,65; 7,08] p=0,0004	4,90% [2,60%; 7,10%] p<0,0001	2,90 [1,38; 6,11] p=0,0050	0,0033
Hypothyreose	803	49 (6,1%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	5,21 [2,05; 13,24] p<0,0001	4,87 [1,96; 12,09] p=0,0001	4,90% [2,90%; 6,80%] p<0,0001	4,09 [1,63; 10,30] p=0,0028	0,0012
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>											
Gesamte SOC	803	46 (5,7%)	NA [NA; NA]	398	11 (2,8%)	NA [NA; NA]	2,14 [1,10; 4,17] p=0,0267	2,08 [1,09; 3,97] p=0,0222	3,00% [0,70%; 5,30%] p=0,0103	1,74 [0,90; 3,37] p=0,1001	0,0959
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)											

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

Tabelle 4-176: Schwerwiegende UE ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT ≥1%)

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	47 (5,9%)	NA [NA; NA]	398	9 (2,3%)	NA [NA; NA]	2,69 [1,31; 5,54] p=0,0056	2,60 [1,28; 5,25] p=0,0054	3,60% [1,40%; 5,80%] p=0,0012	1,82 [0,89; 3,75] p=0,1035	0,0985
Harnwegsinfektion	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,66 [0,45; 6,07] p=0,6540	1,65 [0,46; 5,99] p=0,4390	0,50% [-0,70%; 1,60%] p=0,4003	1,11 [0,30; 4,12] p=0,8776	0,8775
Pneumonie	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,25 [0,48; 10,51] p=0,4738	2,23 [0,49; 10,28] p=0,2897	0,60% [-0,40%; 1,60%] p=0,2271	1,29 [0,27; 6,32] p=0,7499	0,7492
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>											
Gesamte SOC	803	40 (5,0%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	4,19 [1,64; 10,74] p=0,0010	3,99 [1,59; 10,02] p=0,0013	3,80% [1,90%; 5,60%] p<0,0001	2,99 [1,17; 7,61] p=0,0217	0,0160

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>											
Gesamte SOC	803	39 (4,9%)	NA [NA; NA]	398	35 (8,8%)	35,25 [35,25; NA]	0,53 [0,33; 0,84] p=0,0121	0,55 [0,35; 0,85] p=0,0072	-4,00% [-7,10%; -0,80%] p=0,0137	0,41 [0,25; 0,65] p=0,0002	<0,0001
Hämaturie	803	13 (1,6%)	NA [NA; NA]	398	7 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,36; 2,29] p=1,0000	0,91 [0,36; 2,26] p=0,8330	-0,20% [-1,70%; 1,40%] p=0,8352	0,71 [0,28; 1,81] p=0,4764	0,4745
Harnretention	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	15 (3,8%)	35,25 [35,25; NA]	0,29 [0,13; 0,67] p=0,0057	0,30 [0,13; 0,68] p=0,0021	-2,60% [-4,60%; -0,60%] p=0,0099	0,21 [0,09; 0,48] p=0,0003	<0,0001
Akute Nierenschädigung	803	6 (0,7%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,74 [0,21; 2,64] p=0,8670	0,74 [0,21; 2,60] p=0,6390	-0,30% [-1,40%; 0,90%] p=0,6551	0,50 [0,14; 1,80] p=0,2868	0,2776
Hydronephrose	803	4 (0,5%)	NA [NA; NA]	398	8 (2,0%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,07; 0,81] p=0,0340	0,25 [0,08; 0,81] p=0,0126	-1,50% [-3,00%; -0,10%] p=0,0418	0,18 [0,05; 0,62] p=0,0063	0,0023

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Herzerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	29 (3,6%)	NA [NA; NA]	398	10 (2,5%)	NA [NA; NA]	1,46 [0,70; 3,02] p=0,4034	1,44 [0,71; 2,93] p=0,3107	1,10% [-0,90%; 3,10%] p=0,2812	1,02 [0,49; 2,12] p=0,9485	0,9483
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>											
Gesamte SOC	803	25 (3,1%)	NA [NA; NA]	398	14 (3,5%)	NA [NA; NA]	0,88 [0,45; 1,72] p=0,8383	0,89 [0,47; 1,69] p=0,7193	-0,40% [-2,60%; 1,80%] p=0,7240	0,62 [0,32; 1,21] p=0,1618	0,1583
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	21 (2,6%)	NA [NA; NA]	398	9 (2,3%)	NA [NA; NA]	1,17 [0,53; 2,57] p=0,8638	1,17 [0,54; 2,52] p=0,6977	0,40% [-1,50%; 2,20%] p=0,6904	0,84 [0,38; 1,87] p=0,6765	0,6762
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	20 (2,5%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	2,52 [0,86; 7,40] p=0,1195	2,48 [0,85; 7,23] p=0,0834	1,50% [0,00%; 2,90%] p=0,0454	1,58 [0,54; 4,67] p=0,4077	0,4038

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	17 (2,1%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	4,27 [0,98; 18,52] p=0,0482	4,21 [0,98; 18,09] p=0,0348	1,60% [0,40%; 2,80%] p=0,0092	3,65 [0,84; 15,82] p=0,0837	0,0639
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>											
Gesamte SOC	803	12 (1,5%)	NA [NA; NA]	398	7 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,33; 2,17] p=0,9034	0,85 [0,34; 2,15] p=0,7338	-0,30% [-1,80%; 1,30%] p=0,7404	0,60 [0,23; 1,56] p=0,2956	0,2910
<b>Gefäßerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	12 (1,5%)	NA [NA; NA]	398	7 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,85 [0,33; 2,18] p=0,9053	0,85 [0,34; 2,15] p=0,7354	-0,30% [-1,80%; 1,30%] p=0,7413	0,74 [0,29; 1,89] p=0,5298	0,5284
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>											
Gesamte SOC	803	11 (1,4%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,43; 4,32] p=0,8153	1,37 [0,44; 4,27] p=0,5894	0,40% [-0,90%; 1,60%] p=0,5700	0,91 [0,28; 2,92] p=0,8679	0,8679

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>											
Gesamte SOC	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,01 [0,50; 32,26] p=0,2887	3,96 [0,50; 31,46] p=0,1583	0,70% [-0,10%; 1,60%] p=0,0835	3,51 [0,44; 28,13] p=0,2376	0,2078
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>											
Gesamte SOC	803	5 (0,6%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,62 [0,17; 2,32] p=0,6950	0,62 [0,17; 2,31] p=0,4749	-0,40% [-1,50%; 0,70%] p=0,5082	0,48 [0,13; 1,82] p=0,2792	0,2692
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)											



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

Tabelle 4-177: Schwere UE (CTCAE ≥ Grad 3) ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT ≥1%)

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Gefäßerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	122 (15,2%)	NA [NA; NA]	398	50 (12,6%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,88; 1,78] p=0,2487	1,21 [0,89; 1,64] p=0,2157	2,70% [-1,40%; 6,70%] p=0,2020	1,00 [0,72; 1,40] p=0,9777	0,9776
Hypertonie	803	115 (14,3%)	NA [NA; NA]	398	47 (11,8%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,87; 1,80] p=0,2611	1,21 [0,89; 1,67] p=0,2259	2,50% [-1,40%; 6,50%] p=0,2117	1,01 [0,72; 1,43] p=0,9426	0,9423
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	53 (6,6%)	NA [NA; NA]	398	12 (3,0%)	NA [NA; NA]	2,28 [1,21; 4,33] p=0,0107	2,19 [1,19; 4,06] p=0,0096	3,60% [1,20%; 6,00%] p=0,0033	1,54 [0,82; 2,92] p=0,1804	0,1766
Harnwegsinfektion	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,24 [0,39; 3,99] p=0,9639	1,24 [0,39; 3,93] p=0,7160	0,20% [-1,00%; 1,50%] p=0,7059	0,78 [0,24; 2,55] p=0,6791	0,6784
Pneumonie	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,40; 5,56] p=0,7953	1,49 [0,41; 5,46] p=0,5471	0,40% [-0,80%; 1,50%] p=0,5192	0,88 [0,23; 3,46] p=0,8587	0,8587

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Sepsis	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,00% [0,30%; 1,70%] p=0,0044	NA [NA; NA] NA	0,0780
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>											
Gesamte SOC	803	50 (6,2%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	27,67 [3,68; 208,18] p<0,0001	24,77 [3,43; 178,91] p<0,0001	6,00% [4,20%; 7,70%] p<0,0001	23,48 [3,24; 170,03] p=0,0018	<0,0001
Ausschlag makulopapulös	803	15 (1,9%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	1,90% [0,90%; 2,80%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0073
Ausschlag	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,87 [0,62; 38,28] p=0,1646	4,87 [0,61; 38,53] p=0,0958	1,00% [0,10%; 1,90%] p=0,0362	4,35 [0,55; 34,19] p=0,1619	0,1268
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	38 (4,7%)	NA [NA; NA]	398	11 (2,8%)	NA [NA; NA]	1,75 [0,88; 3,48] p=0,1353	1,72 [0,89; 3,32] p=0,1043	2,00% [-0,20%; 4,10%] p=0,0756	1,29 [0,65; 2,54] p=0,4624	0,4611

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Synkope	803	17 (2,1%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	2,14 [0,72; 6,42] p=0,2421	2,12 [0,72; 6,24] p=0,1642	1,10% [-0,30%; 2,50%] p=0,1160	1,54 [0,51; 4,62] p=0,4408	0,4368
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>											
Gesamte SOC	803	36 (4,5%)	NA [NA; NA]	398	35 (8,8%)	NA [NA; NA]	0,48 [0,30; 0,78] p=0,0049	0,51 [0,32; 0,79] p=0,0026	-4,30% [-7,50%; -1,20%] p=0,0064	0,39 [0,24; 0,63] p=0,0001	<0,0001
Hämaturie	803	13 (1,6%)	NA [NA; NA]	398	7 (1,8%)	NA [NA; NA]	0,89 [0,35; 2,26] p=0,9779	0,89 [0,36; 2,24] p=0,8088	-0,20% [-1,70%; 1,40%] p=0,8122	0,73 [0,29; 1,86] p=0,5151	0,5136
Akute Nierenschädigung	803	7 (0,9%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,57 [0,19; 1,72] p=0,4687	0,58 [0,20; 1,70] p=0,3141	-0,60% [-2,00%; 0,70%] p=0,3571	0,42 [0,14; 1,26] p=0,1214	0,1106
Harnretention	803	7 (0,9%)	NA [NA; NA]	398	9 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,14; 1,03] p=0,0965	0,39 [0,15; 1,03] p=0,0496	-1,40% [-3,00%; 0,20%] p=0,0895	0,31 [0,11; 0,84] p=0,0218	0,0156
Hydronephrose	803	5 (0,6%)	NA [NA; NA]	398	10 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,08; 0,71] p=0,0148	0,25 [0,09; 0,71] p=0,0052	-1,90% [-3,50%; -0,30%] p=0,0225	0,19 [0,07; 0,57] p=0,0030	0,0010

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Harnretention	803	7 (0,9%)	NA [NA; NA]	398	9 (2,3%)	NA [NA; NA]	0,38 [0,14; 1,03] p=0,0965	0,39 [0,15; 1,03] p=0,0496	-1,40% [-3,00%; 0,20%] p=0,0895	0,31 [0,11; 0,84] p=0,0218	0,0156
Hydronephrose	803	5 (0,6%)	NA [NA; NA]	398	10 (2,5%)	NA [NA; NA]	0,24 [0,08; 0,71] p=0,0148	0,25 [0,09; 0,71] p=0,0052	-1,90% [-3,50%; -0,30%] p=0,0225	0,19 [0,07; 0,57] p=0,0030	0,0010
Harnwegsobstruktion	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,25 [0,05; 1,35] p=0,1958	0,25 [0,05; 1,35] p=0,0807	-0,80% [-1,80%; 0,30%] p=0,1546	0,23 [0,04; 1,25] p=0,0886	0,0629
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>											
Gesamte SOC	803	32 (4,0%)	NA [NA; NA]	398	8 (2,0%)	NA [NA; NA]	2,04 [0,93; 4,47] p=0,0928	1,99 [0,93; 4,28] p=0,0702	2,00% [0,10%; 3,90%] p=0,0432	1,66 [0,76; 3,62] p=0,2016	0,1968
Hyperglykämie	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	2,00 [0,42; 9,44] p=0,6001	1,99 [0,42; 9,37] p=0,3720	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3183	1,73 [0,37; 8,21] p=0,4878	0,4824
Hyperkaliämie	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,00 [0,50; 32,01] p=0,2882	3,97 [0,50; 31,57] p=0,1582	0,70% [-0,10%; 1,60%] p=0,0833	3,06 [0,38; 24,78] p=0,2952	0,2710

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RD [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	HR [95%-KI] p-Wert <sub>c</sub>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>											
Gesamte SOC	803	31 (3,9%)	NA [NA; NA]	398	15 (3,8%)	NA [NA; NA]	1,03 [0,55; 1,93] p=1,0000	1,03 [0,56; 1,89] p=0,9230	0,10% [-2,20%; 2,40%] p=0,9227	0,79 [0,42; 1,48] p=0,4588	0,4578
Diarrhoe	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	2 (0,5%)	NA [NA; NA]	1,99 [0,42; 9,41] p=0,6050	1,98 [0,42; 9,28] p=0,3753	0,50% [-0,50%; 1,50%] p=0,3218	1,48 [0,31; 7,13] p=0,6228	0,6203
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>											
Gesamte SOC	803	31 (3,9%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	2,65 [1,10; 6,43] p=0,0313	2,58 [1,09; 6,12] p=0,0250	2,40% [0,60%; 4,20%] p=0,0093	1,98 [0,82; 4,78] p=0,1278	0,1207
Sturz	803	14 (1,7%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	2,36 [0,67; 8,26] p=0,2570	2,33 [0,68; 8,06] p=0,1670	1,00% [-0,20%; 2,20%] p=0,1137	2,08 [0,60; 7,27] p=0,2499	0,2395
<b>Herzerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	30 (3,7%)	NA [NA; NA]	398	12 (3,0%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,63; 2,48] p=0,6411	1,24 [0,64; 2,40] p=0,5175	0,70% [-1,40%; 2,90%] p=0,5020	0,92 [0,47; 1,82] p=0,8086	0,8086

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
Vorhofflimmern	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	3 (0,8%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,40; 5,54] p=0,7957	1,49 [0,41; 5,45] p=0,5473	0,40% [-0,80%; 1,50%] p=0,5204	1,11 [0,30; 4,13] p=0,8806	0,8805
<b>Untersuchungen</b>											
Gesamte SOC	803	21 (2,6%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	2,12 [0,79; 5,66] p=0,1789	2,09 [0,79; 5,48] p=0,1257	1,40% [-0,20%; 2,90%] p=0,0847	1,65 [0,62; 4,41] p=0,3157	0,3107
Gewicht erniedrigt	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,52 [0,57; 35,69] p=0,2074	4,48 [0,57; 35,08] p=0,1168	0,90% [0,00%; 1,80%] p=0,0514	3,10 [0,39; 24,68] p=0,2846	0,2596
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	19 (2,4%)	NA [NA; NA]	398	11 (2,8%)	NA [NA; NA]	0,86 [0,40; 1,81] p=0,8185	0,86 [0,41; 1,79] p=0,6851	-0,40% [-2,30%; 1,50%] p=0,6927	0,53 [0,25; 1,15] p=0,1069	0,1016
Rückenschmerzen	803	6 (0,7%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	0,49 [0,16; 1,55] p=0,3515	0,50 [0,16; 1,54] p=0,2172	-0,80% [-2,10%; 0,60%] p=0,2688	0,32 [0,10; 1,04] p=0,0575	0,0465

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RR [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	RD [95%-KI] p-Wert <sub>b</sub>	HR [95%-KI] p-Wert <sub>c</sub>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>											
Gesamte SOC	803	19 (2,4%)	NA [NA; NA]	398	7 (1,8%)	NA [NA; NA]	1,36 [0,56; 3,26] p=0,6495	1,35 [0,57; 3,17] p=0,4938	0,60% [-1,10%; 2,30%] p=0,4719	1,01 [0,42; 2,42] p=0,9803	0,9803
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	18 (2,2%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	9,16 [1,22; 68,71] p=0,0092	9,02 [1,20; 67,92] p=0,0091	2,00% [0,90%; 3,10%] p=0,0006	7,79 [1,04; 58,49] p=0,0461	0,0183
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>											
Gesamte SOC	803	17 (2,1%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,42 [0,56; 3,63] p=0,6232	1,41 [0,56; 3,55] p=0,4626	0,60% [-0,90%; 2,20%] p=0,4366	1,07 [0,41; 2,74] p=0,8947	0,8947
Anämie	803	6 (0,7%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	0,75 [0,21; 2,67] p=0,8812	0,75 [0,21; 2,64] p=0,6534	-0,30% [-1,40%; 0,90%] p=0,6680	0,63 [0,17; 2,24] p=0,4710	0,4672

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N <sup>a</sup>	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>c</sup>	Log-rank p-Wert <sup>d</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>											
Gesamte SOC	803	17 (2,1%)	NA [NA; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,43 [0,56; 3,65] p=0,6169	1,42 [0,56; 3,57] p=0,4576	0,60% [-0,90%; 2,20%] p=0,4302	1,00 [0,39; 2,59] p=0,9925	0,9925
<b>Augenerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	14 (1,7%)	NA [39,92; NA]	398	6 (1,5%)	NA [NA; NA]	1,16 [0,44; 3,05] p=0,9646	1,16 [0,45; 3,00] p=0,7566	0,20% [-1,30%; 1,70%] p=0,7506	0,85 [0,32; 2,26] p=0,7436	0,7434
Katarakt	803	11 (1,4%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,37 [0,44; 4,32] p=0,8126	1,37 [0,44; 4,26] p=0,5871	0,40% [-0,90%; 1,60%] p=0,5678	1,04 [0,33; 3,32] p=0,9405	0,9399
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)											



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

Tabelle 4-178: UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führten, ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT ≥1%)

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>											
Gesamte SOC	803	26 (3,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	3,20% [2,00%; 4,50%] p<0,0001	NA [NA; NA] NA	0,0003
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>											
Gesamte SOC	803	10 (1,2%)	NA [NA; NA]	398	4 (1,0%)	NA [NA; NA]	1,25 [0,39; 4,00] p=0,9553	1,25 [0,39; 3,95] p=0,7086	0,20% [-1,00%; 1,50%] p=0,6981	1,16 [0,36; 3,74] p=0,7981	0,7979
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,55 [0,57; 36,21] p=0,2074	4,51 [0,57; 35,78] p=0,1168	0,90% [0,00%; 1,80%] p=0,0509	4,17 [0,52; 33,09] p=0,1772	0,1427
Ermüdung	803	8 (1,0%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	4,05 [0,50; 32,64] p=0,2850	4,01 [0,50; 32,21] p=0,1564	0,80% [-0,10%; 1,60%] p=0,0814	3,66 [0,45; 29,46] p=0,2232	0,1921
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	9 (1,1%)	NA [NA; NA]	398	5 (1,3%)	NA [NA; NA]	0,90 [0,30; 2,70] p=1,0000	0,90 [0,30; 2,66] p=0,8487	-0,10% [-1,40%; 1,20%] p=0,8511	0,73 [0,24; 2,21] p=0,5799	0,5785

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert
ADT=Androgendeprivationstherapie, AE=Adverse Events, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall, N bzw. n= Anzahl, NA= nicht anwendbar bzw. nicht erreicht, OR=Odds Ratio, RD=Risikodifferenz (engl. Risk Difference), RR=Risk Ratio, SAE=Serious Adverse Events, UE=unerwünschte Ereignisse a: Safety-Population b: Odds Ratio, Relatives Risiko und Risikodifferenz (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) c: Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit Behandlung als einziger erklärenden Variablen stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1) d: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate), der Gebrauch von knochenerhaltenden Substanzen (Ja vs. Nein), die Existenz einer lokoregionären Erkrankung (N0 vs. N1)											

Tabelle 4-179: UE, die zum Tod führen, ohne tagesgleich mit symptomatischer Progression auftretende UE (SOC/PT)

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert
<b>Herzerkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	3 (0,4%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	1,49 [0,15; 14,38] p=1,0000	1,49 [0,15; 14,39] p=0,7292	0,10% [-0,50%; 0,80%] p=0,7115	1,34 [0,14; 12,98] p=0,7982	0,7974
Akuter Myokardinfarkt	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,4790

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

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert
Herz- und Atemstillstand	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	1 (0,3%)	NA [NA; NA]	0,50 [0,03; 7,91] p=1,0000	0,50 [0,03; 8,00] p=0,6140	-0,10% [-0,70%; 0,40%] p=0,6520	0,47 [0,03; 7,53] p=0,5935	0,5847
Myokardinfarkt	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5502
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>											
Gesamte SOC	803	3 (0,4%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,40% [0,00%; 0,80%] p=0,0821	NA [NA; NA] NA	0,2965
Sepsis	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,30% [-0,10%; 0,60%] p=0,1553	NA [NA; NA] NA	0,4080
Pneumonie	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5244

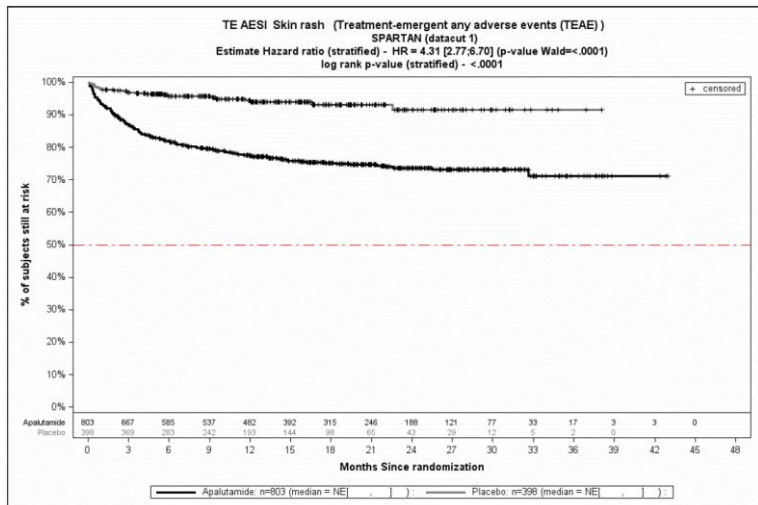
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>											
Gesamte SOC	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,10%; 0,60%] p=0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4912
Prostatakarzinom	803	2 (0,2%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,20% [-0,10%; 0,60%] p=0,1580	NA [NA; NA] NA	0,4912
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>											
Gesamte SOC	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5286
Multiorgandysfunktionssyndrom	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3176	NA [NA; NA] NA	0,5286
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>											
Gesamte SOC	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3192	NA [NA; NA] NA	0,6979

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

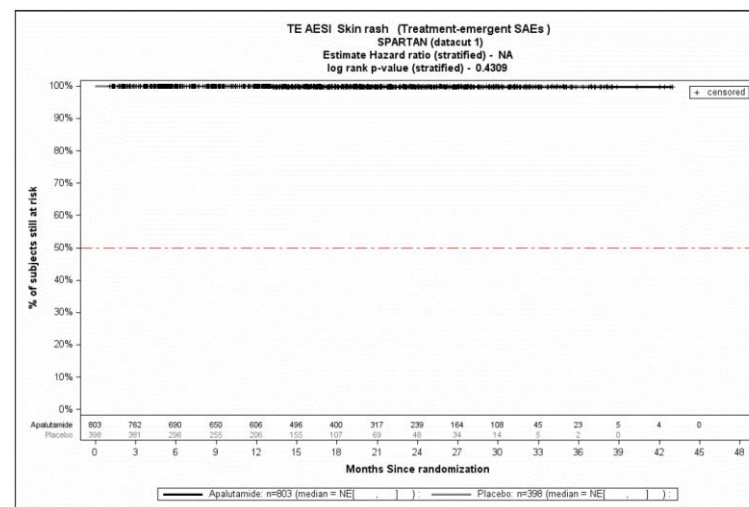
	Apalutamid+ADT			Placebo+ADT			Apalutamid+ADT vs. Placebo+ADT				
	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	N	Patienten n (%)	Median [95%-KI]	OR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	RD [95%-KI] p-Wert <sup>a</sup>	HR [95%-KI] p-Wert <sup>b</sup>	Log-rank p-Wert
Hirnblutung	803	1 (0,1%)	NA [NA; NA]	398	0 (0,0%)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	0,10% [-0,10%; 0,40%] p=0,3192	NA [NA; NA] NA	0,6979

**Anhang 4-H: Kaplan-Meier Kurven der UE von speziellem Interesse**



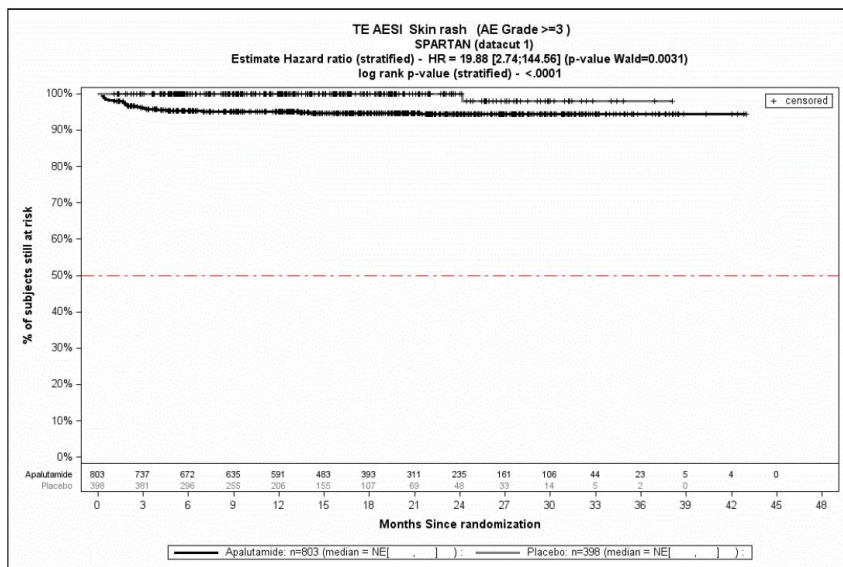
Quelle: (2)

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Hautausschlag



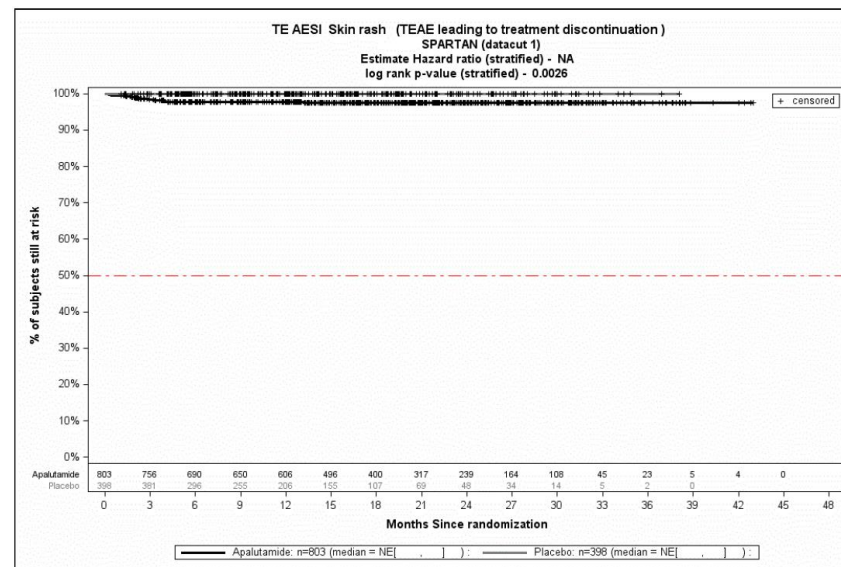
Quelle: (2)

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Hautausschlag



Quelle: (2)

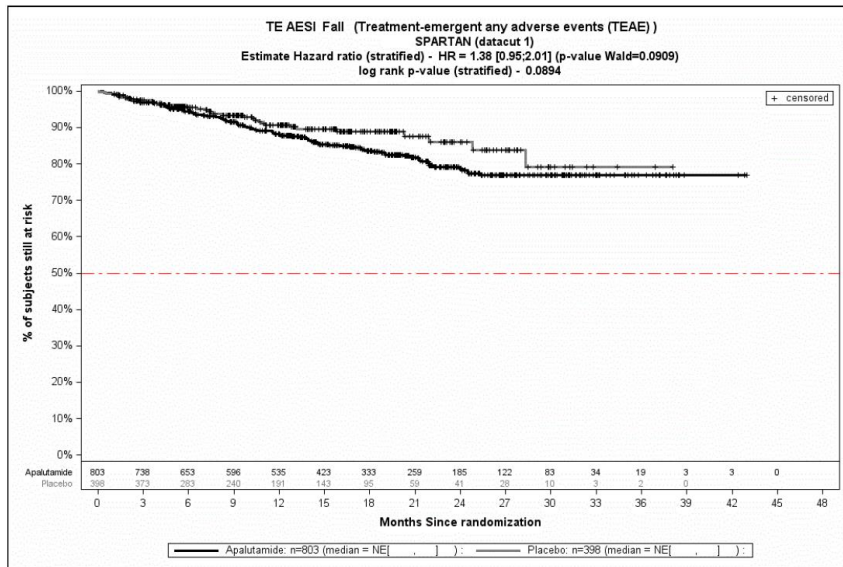
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (von speziellem Interesse) Hautausschlag



Quelle: (2)

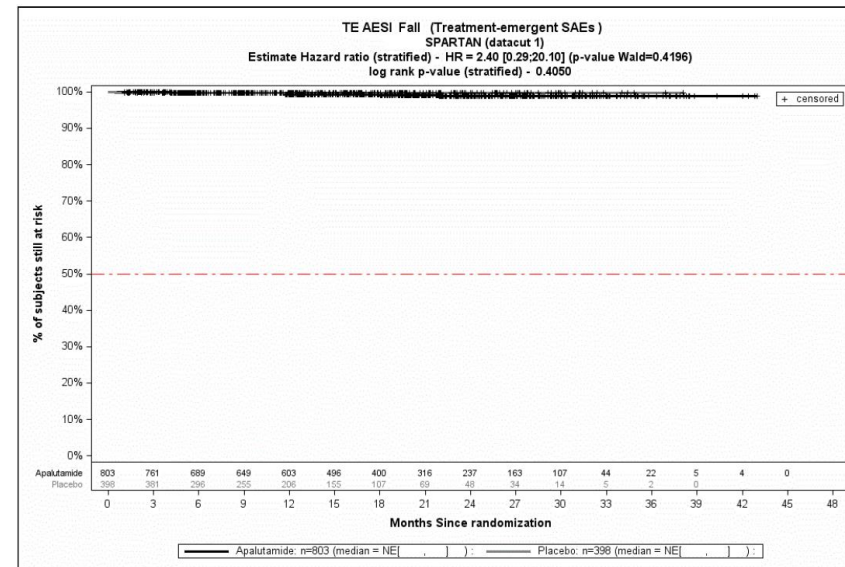
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Hautausschlag

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



Quelle: (2)

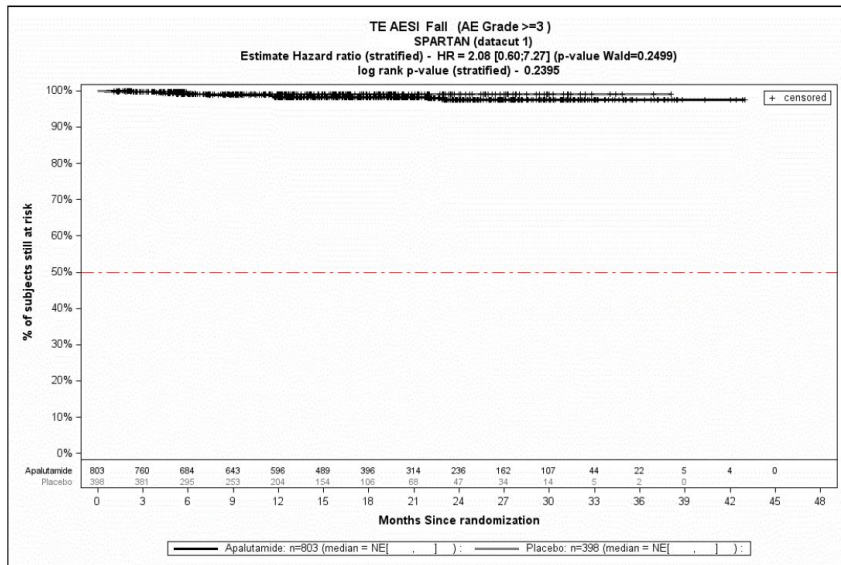
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Stürze



Quelle: (2)

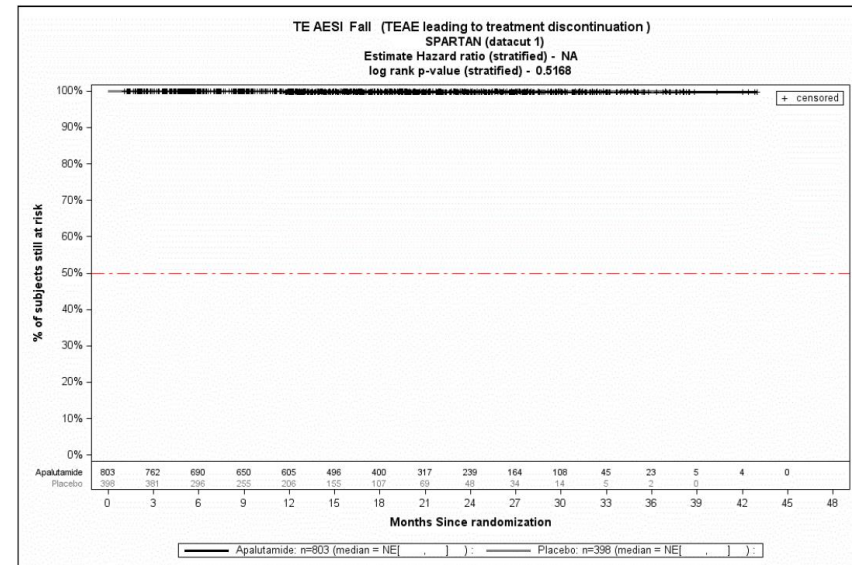
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Stürze





Quelle: (2)

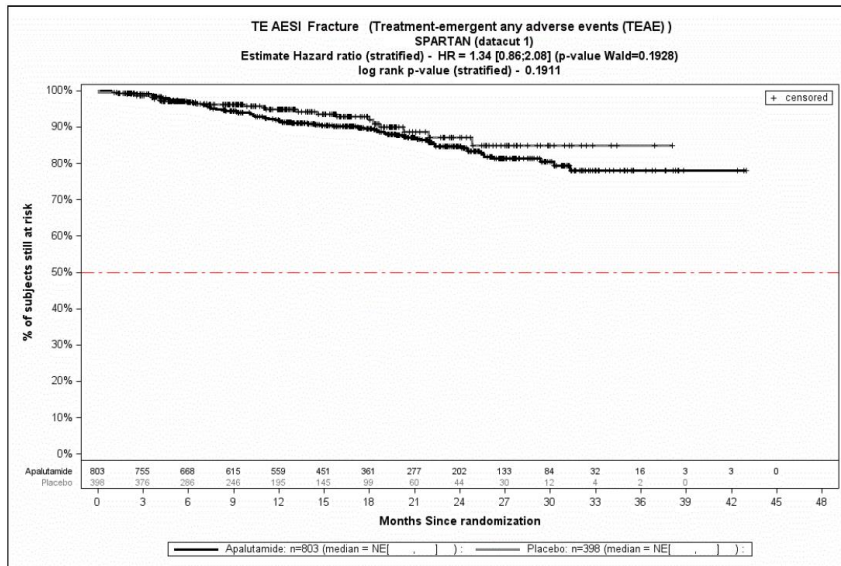
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (von speziellem Interesse) Stürze



Quelle: (2)

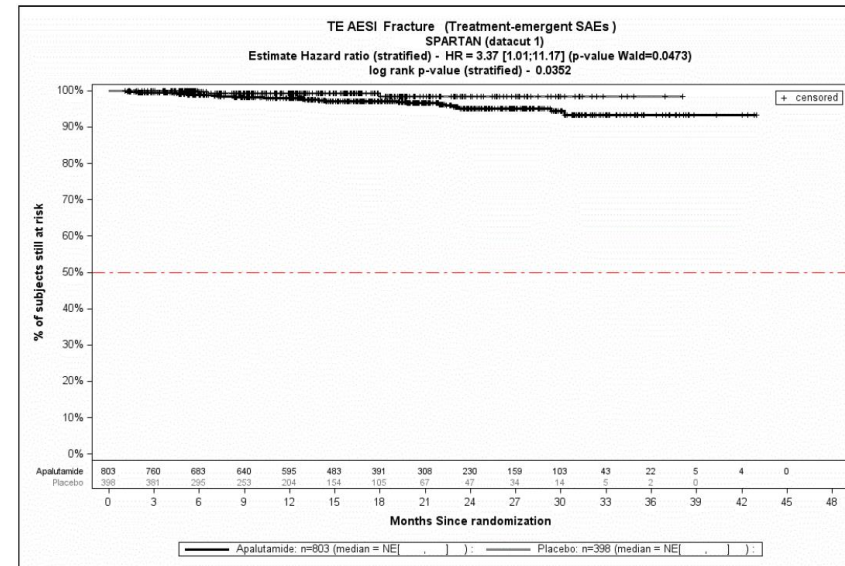
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Stürze

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



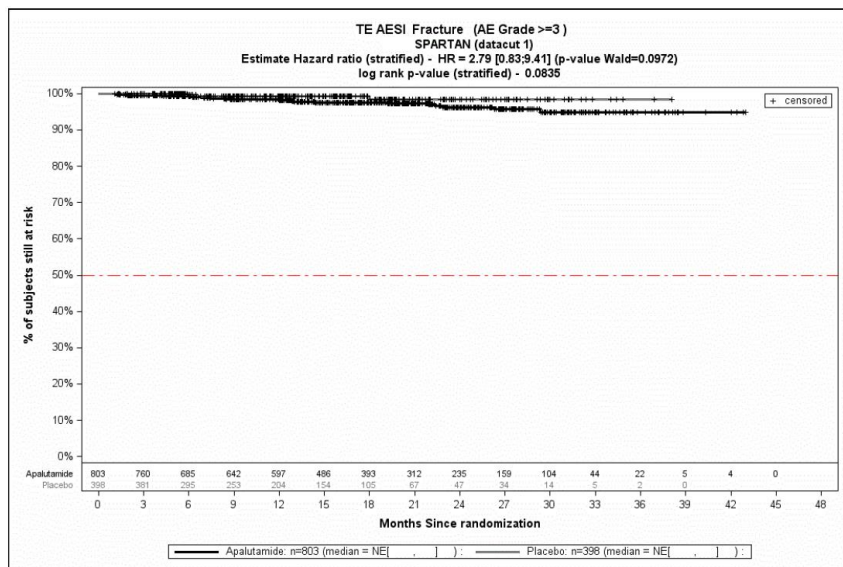
Quelle: (2)

Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Frakturen



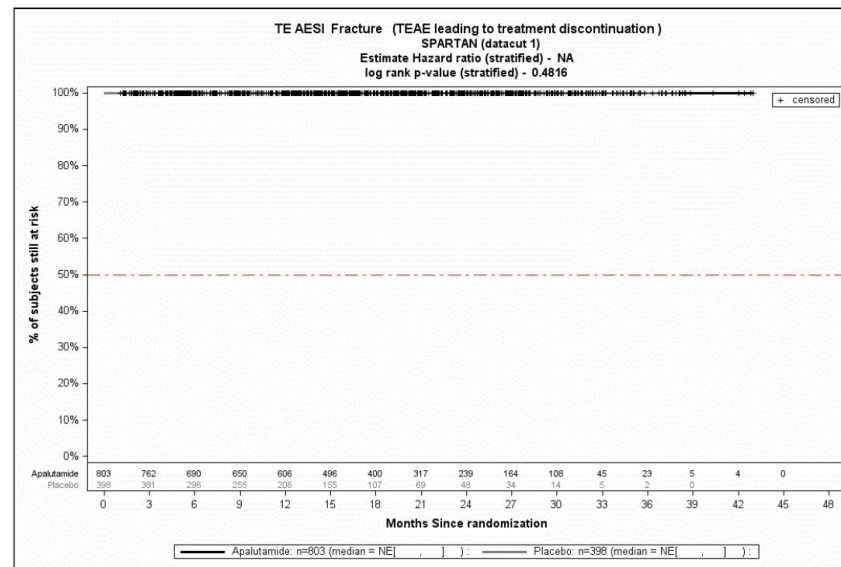
Quelle: (2)

Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Frakturen



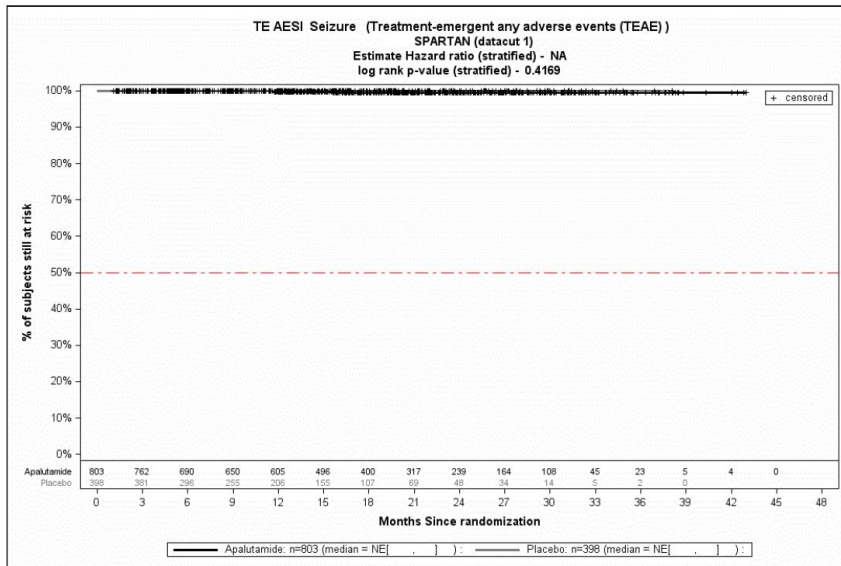
Quelle: (2)

Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (von speziellem Interesse) Frakturen



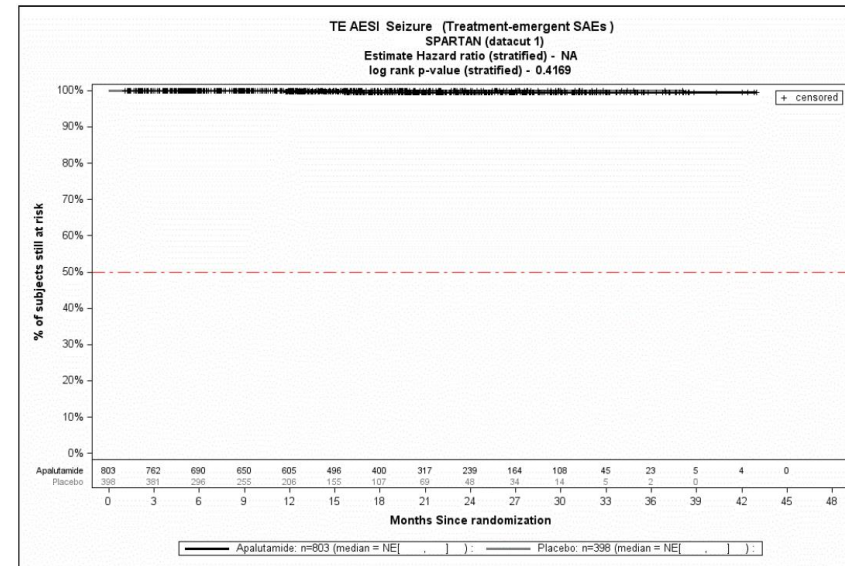
Quelle: (2)

Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Frakturen



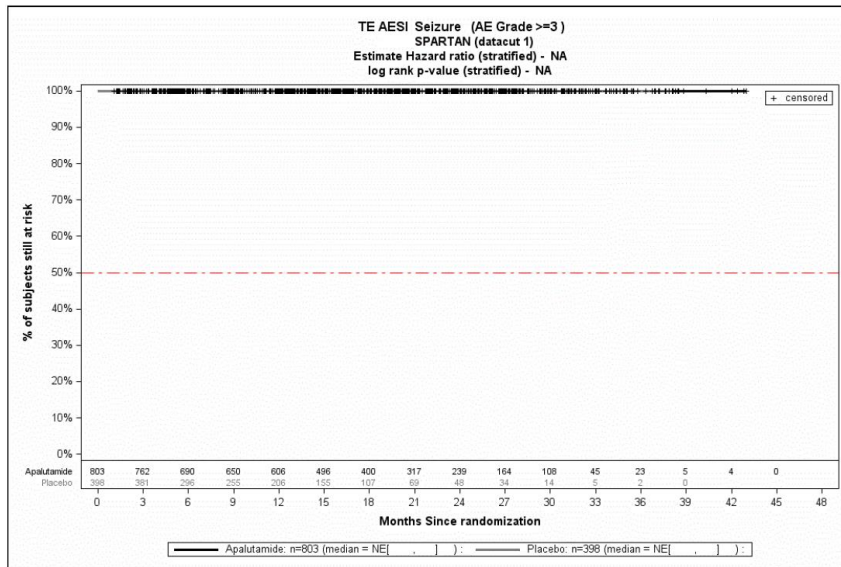
Quelle: (2)

Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Krampfanfälle



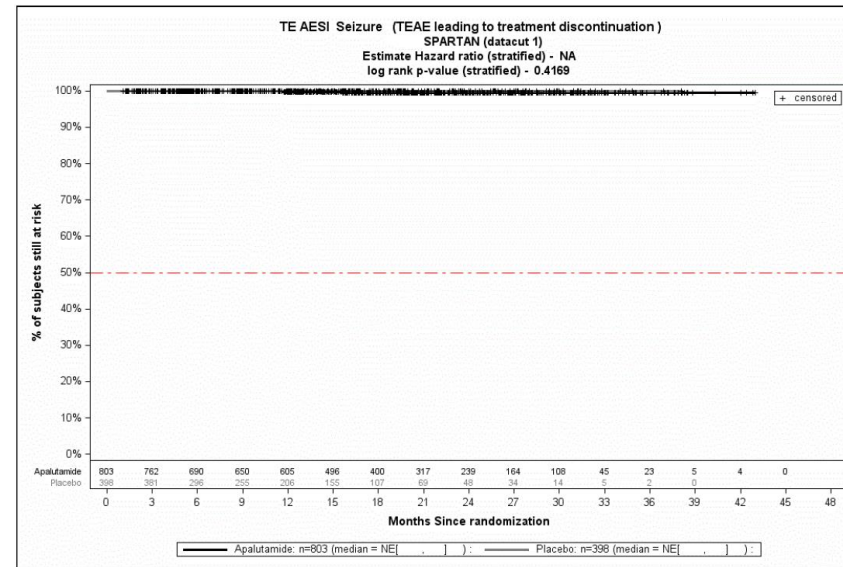
Quelle: (2)

Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Krampfanfälle



Quelle: (2)

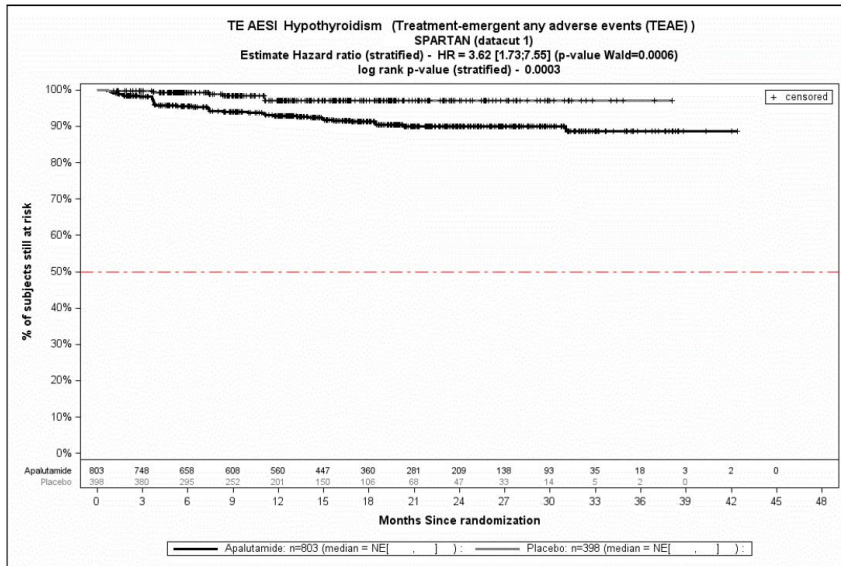
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (von speziellem Interesse) Krampfanfälle



Quelle: (2)

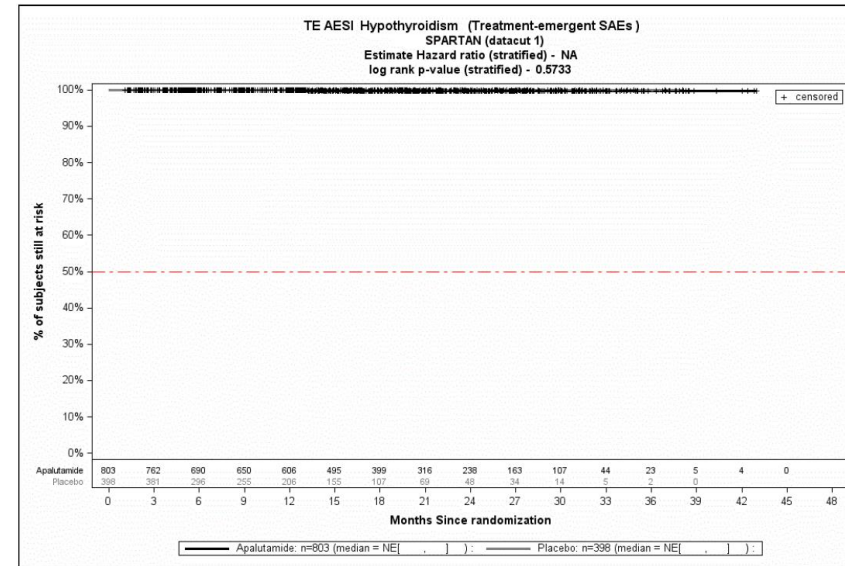
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Krampfanfälle

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



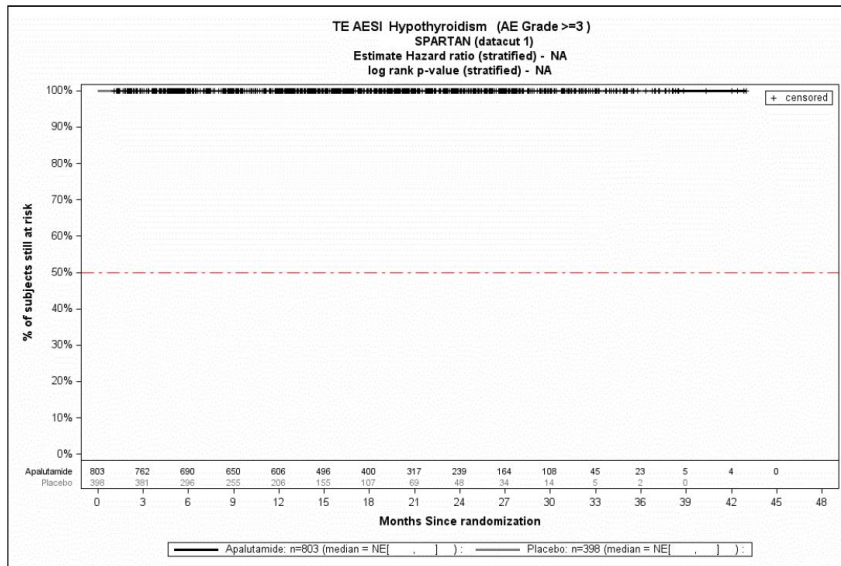
Quelle: (2)

Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve der Jeglichen UE (von speziellem Interesse) Hypothyreose



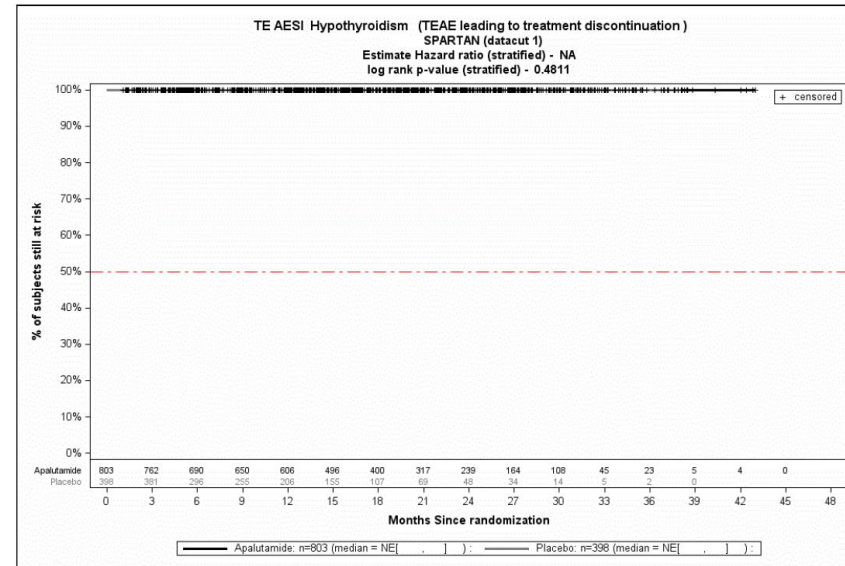
Quelle: (2)

Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve der Schwerwiegenden UE (von speziellem Interesse) Hypothyreose



Quelle: (2)

Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve der Schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) (von speziellem Interesse) Hypothyreose



Quelle: (2)

Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve der UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen (von speziellem Interesse) Hypothyreose

