Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cabazitaxel (JEVTANA®)

Sanofi Aventis

Modul 4 A

mHR Prostatakarzinom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 22.09.2011

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **8**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **10**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 11
4.2 Methodik 17
4.2.1 Fragestellung 17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 17
4.2.3 Informationsbeschaffung 20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 21
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 22
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 25
4.2.5.3 Meta-Analysen 27
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 28
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 31
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 32
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 33
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 33
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 33
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 34
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 36
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 37
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 46
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 47
4.3.1.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – RCT 48
4.3.1.3.2 Endpunkt progressionsfreie Überlebenszeit – RCT 52
4.3.1.3.3 Endpunkt Schmerz Progression und Ansprechrate – RCT 54
4.3.1.3.4 Endpunkt Tumorprogression und Ansprechrate – RCT 60
4.3.1.3.5 Endpunkt PSA-Progression und -Ansprechrate – RCT 63
4.3.1.3.6 Endpunkt Sicherheit – RCT 67

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT ... 74
4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 92
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 94
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 94
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 94
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 94
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 95
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 95
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 98
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 98
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 98
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 98
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 99
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 99
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 100
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 100
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 101
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 101
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 101
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 101
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 102
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 102
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 103
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 103
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 103
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 108
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ... 109
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 110
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 110
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 111
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 111
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 111
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 113
4.7 Referenzliste ... 114
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 118
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 122
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund ... 123
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien ... 124

Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien 125
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 129
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 145

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 33
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 34
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 36
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 37
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 38
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 40
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 40
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 47
Tabelle 4-10: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben 48
Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 49
Tabelle 4-12: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der Überlebenszeiten in beiden Studienarmen 51
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt Progressionsfreies Überleben 52
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
Tabelle 4-15: Ergebnisse für progressionsfreie Überlebenszeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzprogression 54
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzprogression und Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
Tabelle 4-18: Schmerzprogression 57
Tabelle 4-19: Operationalisierung vom Endpunkt Tumorprogression 60
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Tumorprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-21: Tumor-Progression 62
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PSA-Progression und -Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63

Tabelle 4-23: PSA-Progression ... 66
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit ... 67
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 67
Tabelle 4-26: Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (UE) * ... 68
Tabelle 4-27: Unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten, nach Organsystemen mit mehr als 10 Prozentpunkten Unterschied, alle Grade, zwischen Cabazitaxel und Mitoxantron (% der Patienten) ... 69
Tabelle 4-28: Unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten, bei Vorkommen in ≥5% der Patienten, Sicherheits-Population ... 70
Tabelle 4-29: Univariate Überlebenszeitanalyse der prognostischen Faktoren und deren Interaktion mit der Behandlung, ITT-Population ... 76
Tabelle 4-30: Multivariate Überlebenszeitanalyse der prognostischen Faktoren, ITT-Population ... 77
Tabelle 4-31: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit <225mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben ... 81
Tabelle 4-32: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der Überlebenszeiten der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten <225mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen ... 82
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Population Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) / bzw. des Komplements dieser Subgruppe ... 83
Tabelle 4-34: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts progressionsfreies Überleben ... 84
Tabelle 4-35: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der progressionsfreien Überlebenszeiten der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen ... 85
Tabelle 4-36: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts Schmerzprogression ... 86
Tabelle 4-37: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der Schmerzprogression der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten <225mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen ... 87
Tabelle 4-38: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts Tumorprogression ... 88

Tabelle 4-39: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der Tumorprogression der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen 89

Tabelle 4-40: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts PSA-Progression 90

Tabelle 4-41: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der PSA-Progression der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen 91

Tabelle 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 95

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 95

Tabelle 4-44: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 96

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 96

Tabelle 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 97

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 99

Tabelle 4-48: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 99

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 100

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 102

Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 108

Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 110

Tabelle 4-53 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel 124

Tabelle 4-54 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel 126

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie TROPIC 130

Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 145

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 35
Abbildung 2: Gesamtüberlebenszeit in der ITT-Population 50
Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben 53
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Schmerz-Progression – ITT-Population (Sanofi Aventis 2010b) 56
Abbildung 5: Veränderung des PPI-Scores 58
Abbildung 6: Durchschnittliche AUC des PPI-Scores für beide Behandlungsgruppen, Quelle: Studienbericht S.93 (Sanofi Aventis 2010b) 59
Abbildung 7: Durchschnittliche AUC des AS-Scores für beide Behandlungsgruppen, Quelle: Studienbericht S.94 (Sanofi Aventis 2010b) 59
Abbildung 8: Tumorprogression 61
Abbildung 9: PSA-Progression 65
Abbildung 10: Anzahl (%) der Patienten mit abnormalem Hämatologie Test – Sicherheitspopulation 73
Abbildung 11: Subgruppen-Ergebnisse – Hazard Ratios, Gesamtüberleben für Baseline-Werte, Cabazitaxel vs. Mitoxantron, ITT-Population 75
Abbildung 12: Subgruppen-Ergebnisse – Hazard Ratios, Gesamtüberleben, Taxotere-Dosis und Progression, Cabazitaxel vs. Mitoxantron, ITT-Population 75

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Analgesic Score
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Androgen Suppression Therapy
AUC	Area under the Curve, Fläche unter der Kurve
CBZ	Cabazitaxel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EF	Ejektionsfraktion
EG	Europäische Gemeinschaft
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-Stimulierender Faktor
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQR	Interquartilsrange
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interactive voice response system
KI	Konfidenzintervall
LH-RH-Agonist	Luteotropes Hormon Releasing Hormon Agonist
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mHRPC	metastasiertes hormonrefraktäres Prostatakarzinom
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison

MTX	Mitoxantron
NCI	National Cancer Institute
NNT	Number Needed to Treat
OS	Overall survival
PFS	Progression free Survival
PH	Proportional Hazards
PPI	Present Pain Intensity
PRED	Prednison
PSA	Prostata spezifisches Antigen
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SAP	Statistical Analysis Plan
SF-36	Short Form 36 Health Survey Questionnaire
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwert Differenz
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwere Unerwünschte Ereignisse
TROPIC	XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantron Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer
TTP	Time to Tumor Progression
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal
WHO	World Health Organization
WHOQOL	World Health Organization Quality of Life

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung ist die Nutzenbewertung einer 2nd-Line-Therapie mit Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron bei Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC) mit Progress während oder nach einer Docetaxel-Therapie hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitsprogression (Tumorprogression, Schmerzprogression), Patient Reported Outcomes (Schmerz), sowie Sicherheitsaspekten auf der Grundlage von RCTs.

Datenquellen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Zur Fragestellung existiert eine große (n=755) randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, welche die Grundlage für die Zulassung von Cabazitaxel in Deutschland und anderen Ländern darstellte:

„XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer“(TROPIC-Studie [ClinicalTrials.gov, NCT00417079]).

Teilergebnisse der Studie wurden im Lancet 2010 publiziert. (de Bono J.S. 2010) Grundlage für die vorliegende Nutzenbewertung war der Clinical Study Report zur Studie (Sanofi Aventis 2010b), der auch in den EPAR eingeflossen ist. (EMA 2011)

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

E1	Patientenpopulation (Indikation)	Patienten mit mHRPC, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind
E2	Intervention	Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
E3	Vergleichstherapie	Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
E4	Endpunkte	Gesamtüberleben, Krankheitsprogression (Tumorprogression, Schmerzprogression), progressionsfreies Überleben, Sicherheitskriterien
E5	Studientyp (Design)	Randomisiert-kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (auch Studienberichte)
E7	Studiendauer	Studienteilnahme bis zum Progress/Tod bzw. bis zum Therapieende (max. 10 Zyklen)

Für die Nutzenbewertung wurden – entsprechend der Zulassung - Studien mit erwachsenen Patienten mit einem mHRPC berücksichtigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. Zur Behandlung der Patienten kamen Cabazitaxel bzw. Mitoxantron jeweils in Kombination mit Prednisolon bzw. Prednison zum Einsatz – entsprechend der Zulassung.

Als Endpunkte wurden Zielkritierien gewählt, die auf der Basis verschiedener Quellen als anerkannt für die Verwendung der Nutzenbewertung in der Onkologie gelten. (EMA 2011; Gemeinsamer Bundesausschuss 2010; Glaeske 2010; Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein 2010; Paul-Ehrlich-Institut 2010)

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, in Analogie zur Vorgehensweise des IQWiG systematisch extrahiert und bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel basiert auf einer großen randomisierten Studie (TROPIC) zum direkten Vergleich von Cabazitaxel mit Mitoxantron als zweckmäßiger Vergleichstherapie, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden. Mitoxantron ist das derzeit am häufigsten eingesetzte und (neben Cabazitaxel selbst) in Leitlinien empfohlene Präparat für die 2nd-Line-Therapie von Patienten mit mHRPC. Als Endpunkte wurden Zielkritierien gewählt, die auf der Basis verschiedener Quellen als anerkannt für die Verwendung der Nutzenbewertung in der Onkologie gelten. (EMA 2011; Gemeinsamer Bundesausschuss 2010; Glaeske 2010; Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein 2010; Paul-Ehrlich-Institut 2010)

Neben der Gesamtpopulation profitieren im besonderen Maße Docetaxel-refraktäre Patienten, da für diese keine weitere lebensverlängernde Therapieoption zur Verfügung steht. Die Refraktärität bei Docetaxel-behandelten Patienten ist jedoch in der Praxis nicht scharf definiert. Das Vorliegen einer Refraktärität ist umso sicherer, je kürzer der Zeitraum zwischen letzter Docetaxelgabe und Progress ist. Im klinischen Versorgungsalltag wird von Refraktärität ausgegangen, wenn es innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach letzter Docetaxelgabe zum Progress kommt. (Heidenreich et al. 2010, Heidenreich 2011a) Im Design der TROPIC-Studie wurde eine präspezifizierte Subgruppenauswertung für die Patienten mit Progress während der ersten 3 Monate durchgeführt. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung wurde zusätzlich eine Subgruppenauswertung der TROPIC Studie durchgeführt, bei der eine extrem

konservative Definition von Refraktärität zugrunde gelegt wurde (Progress während der Therapie, das heisst innerhalb eines Therapiezyklus von 21 Tagen). Die Ergebnisse beider Subgruppenauswertung sind statistisch vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation und auch bei der sehr „harten" Definition von Refraktärität zeigte sich kein Unterschied zum Gesamtergebnis der Tropic Studie. In der Praxis sollte diese Entscheidung jedoch Patienten-individuell getroffen werden nach Erfolg und Dauer der Vortherapie, zeitlicher Abstand zur Vortherapie, Dynamik der Erkrankung, Verträglichkeit und Allgemeinzustand des Patienten.

In die TROPIC-Studie wurden 755 mHRPC Patienten mit Progress während oder nach einer Docetaxel-Behandlung eingeschlossen. Die Patienten erhielten 10 mg Prednisolon bzw. Prednison oral pro Tag und wurden randomisiert auf entweder 12 mg/m^2 Mitoxantron (n=377) oder 25 mg/m^2 Cabazitaxel (n=378) alle 3 Wochen für maximal 10 Zyklen. Die Behandlung erfolgte bis zum Progress der Erkrankung, die maximale Behandlungsdauer wurde auf 10 Zyklen festgelegt. Wegen früherer Progredienz wurden im Mittel Median 4 Zyklen Mitoxantron bzw. 6 Zyklen Cabazitaxel appliziert. Durch Amendment wurden Patienten, die < 3 Zyklen (< 225 mg/m²).Docetaxel erhalten hatten, nicht weiter eingeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt waren 59 dieser Pat rekrutiert und sind Teil der Auswerung (ITT). Das Amendment war wegen Novellierung der Leitlinien nötig geworden, nach denen Docetaxel-Refraktärität erst nach 3 Zyklen Docetaxel sicher beurteilt werden kann (sogenanntes Flare-Phänomen). (Scher et al. 2008)

TROPIC zeigt eine signifikante Verbesserung des primären Endpunktes Gesamtüberleben (Log-rank Test: p<0,0001; Cox-Proportional-Hazards Regression: Hazard Ratio=0,70 [95%-KI: 0,59–0,83]). Die Kaplan-Meier-Kurve findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1. Die Differenz der Überlebenszeiten zu Gunsten von Cabazitaxel beträgt nach Kaplan-Meier im 25.Perzentil 2,1, im 50.Perzentil (Median) 2,4 (15,1 Monate versus 12,7 Monate), und im 75. Perzentil 9,7 Monate.

Zusätzlich zum medianen wurde explorativ das mittlere Überleben berechnet. Dazu wurden Weibull-Überlebenszeitmodelle an die Kaplan-Meier-Kurven angepasst. (Pamar 1995) Es ergaben sich folgende mittlere Überlebenszeiten: Mitoxantron 14,0 Monate (95%-KI: 13,1-14,9); Cabazitaxel 18,2 Monate (95%-KI: 17,0-19,4); Differenz 4,2 Monate (95%-KI: 2,7-5,7).

Die absolute Reduktion der Mortalität durch Cabazitaxel beträgt nach der Beobachtungszeit von 6 Monaten 5 Prozentpunkte, nach 12 und 18 Monaten jeweils 11 Prozentpunkte, nach 24 Monaten 17 Prozentpunkte und am Studienende 8 Prozentpunkte. Die NNT (Number Needed to Treat), um mit Cabazitaxel im Zeitraum von einem Jahr einen Todesfall zu vermeiden, beträgt 9 (95% KI: 6–17). Nach 6, 18 und 24 Monaten betragen die entsprechenden NNT-Werte 20, 9 und 6. Die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle ergeben sich nach 6 Monaten zu $[-\infty - -317] \cup [10 - +\infty]$, nach 18 Monaten zu [6 – 28] und nach 24 Monaten zu [4 – 11]. (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.)

Ebenso gilt die Überlegenheit von Carbazitaxel gegenüber Mitoxantron beim Gesamtüberleben in vergleichbarem Maße unter Berücksichtigung des prädiktiven Faktors

„mit Schmerz/ ohne Schmerz zu Studienbeginn“. Beide Gruppen waren in TROPIC etwa gleich stark repräsentiert. Die Hazard Ratio beträgt in der Gruppe der Patienten mit Schmerz „at baseline“ HR=0,76 (95%-KI: 0,59-0,98) und in der Gruppe ohne Schmerz „at baseline“ ist HR=0,57 (95%-KI: 0,43-0,77). Der p-Wert der Interaktion Behandlung*Subgruppe (Schmerz ja/nein) beträgt p=0,1305. (DeBono 2010)

Ein objektives Tumoransprechen wurde bei 4,4% (95%-KI: 1,6-7,2(und 14,4% (95%-KI: 9,6-19,3) der Patienten mit zur Baseline meßbarer Erkrankung in der Mitoxantron- bzw. der Cabazitaxel-Gruppe erreicht (p=0,0005), eine relevante Schmerzreduktion in 7,7% (95%-KI: 3,7-11,8) und 9,2% (95%-KI: 4,9-13,5) der Patienten, die zur Baseline einen medianen PPS≥2 und/oder einen mittlerem Analgetika-Score≥10 Punkte hatten.

Bei 57,4% der Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe (95%-KI: 52,4-62,5) vs. 39,4% Patienten in der Mitoxantron-Gruppe (95%-KI: 34,4-44,4) kam es in der Behandlungsphase (≤ 30 Tage nach Ende der Behandlung) zu unerwünschten Ereignissen mit Schweregrad 3 oder höher. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die behandlungsassoziiert auftraten und zu deren Abbruch führten, waren in der Gruppe unter Cabazitaxel Neutropenie (2,4%), Hämaturie (1,3%), Diarrhoe, Fatigue, akutes Nierenversagen (jeweils 1,1%), sowie abdominelle Schmerzen, febrile Neutropenie, Sepsis und Nierenversagen (jeweils 0,8%). In der Gruppe unter Mitoxantron waren dies folgende Ereignisse: Asthenie, Rückenschmerzen, Lungenembolie, Kardiotoxizität sowie eine Verminderung der Herzleistung (jeweils 0,5%).

Die Mortalität ist im Sinne eines Nettonutzens ins Gesamtüberleben einbezogen. Der Anteil der Patienten, die unter der Therapie (bis 30 Tage nach letzter Gabe) verstarben, beträgt in der Cabazitaxel-Gruppe 4,9% (95%-KI: 3,1-7,4) vs. 2,4% (95%-KI: 1,2-4,4) in der Mitoxantron-Gruppe. Eine zeitnahe Analyse dieser Todesfälle während der Studie durch das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) befand, dass sieben der Fälle auf Komplikationen im Zusammenhang mit einer Neutropenie zurückzuführen waren, die in den meisten Fällen im ersten Behandlungszyklus auftraten. Das IDMC gab daraufhin einen auf der ASCO-guideline basierenden Algorithmus zur Behandlung von Neutropenien an die Studienzentren heraus. Im weiteren Verlauf der Studie traten darufhin keine weiteren neutropeniebedingten Todesfälle auf. Dass diese präventiven Maßnahmen geeignet sind Neutropeniekomplikationen unter Cabazitaxel nachhaltig zu reduzieren wird durch die Ergebnisse des Härtefallprogramms ausdrücklich belegt (s.o.).

Eine Interimanalyse des „Compassionate Use Programmes“ mit Cabazitaxel, an dem neben Deutschland noch 4 weitere Länder teilgenommen haben, (Heidenreich et al. 2011) zeigte trotz eines im Vergleich zur TROPIC-Studienpopulation deutlich intensiver vorbehandelten Patientenkolletivs ein geringer ausgeprägtes Toxizitätsprofil. In die Auswertung eingeschlossen wurden die ersten 123 Patienten, die an diesem Programm partizipieren und bis zum Zeitzpunkt der Auswertung bis zu zwei Zyklen Cabazitaxel erhalten hatten. Das mediane Alter betrug 67 Jahre (63-71 Jahre), 93% der Patienten hatten einen ECOG Performance status 0-1, 7% einen PS von 2. Die Patienten hatten im Vorfeld eine mediane kumulative Docetaxel-Dosis von 750 mg/m² (525-1200 mg/m²) sowie eine mediane Zykluszahl von 10 (6-15) erhalten. 46% der Patienten erlitten während der Docetaxel-

Behandlung einen Progress. Die mediane Zeit zwischen letzter Docetaxel-Gabe und Progress betrug 1,4 Monate. Die mediane Zeit zwischen letzter Docetaxel-gabe und Einschluss in das Compassionate-Use-Programm betrug 3,2 Monate. Die Rate hämatologischer Grad 3/4 Toxizitäten betrug für Neutropenie 4%, febrile Neutropenie 4% und Leukopenie 2%. Die prophylaktische und therapeutische Gabe von G-CSF war erlaubt. Nicht-hämatologische Toxizitäten (>10% der Patienten) waren Übelkeit mit einer Häufigkeit von 18%, Diarrhoen mit 16% und Fatigue mit 14%. Insgesamt wurden zwei Todesfälle berichtet, die mit der Behandlung assoziiert waren (eine Myelosuppression mit Komplikationen sowie ein spontaner Todesfall).

Heidenreich et al. schlussfolgerten, dass die Interimanalyse des „Compassionate Use Programmes“ zusätzliche Sicherheitsinformationen über Cabazitaxel zur Behandlung docetaxelvorbehandelter Patienten mit mHRPC in einer repräsentativen Real-Life-Patienten-Population liefere. (Heidenreich et al. 2011) Teil des Compassionate Use Programmes ist das deutsche Härtefallprogramm. Erste Auswertungen zeigen, dass bei sorgfältigem Umgang hierzulande Nebenwirkungen und Mortalität deutlich geringer sind: Grad 3 oder 4-Nebenwirkungen für febrile Neutropenie bei 2 von 111 Patienten, für Diarrhoe bei 1 von 111 Patienten, für Mortalität bei 2 von 111 Patienten.

Die Patienten, die bei maximal konservativer Auslegung sicher Docetaxel-refraktär waren (Progress innerhalb des Docetaxel-Therapiezyklus, d.h. ≤ 20 Tage nach letzter Gabe mit Ausnahme der Patienten < 225 mg/m^2 Docetaxel Vortherapie) zeigen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, die konsistent ist zum gesamten TROPIC- Studienpopulation (Interaktionsterm p= 0,793). Die Verbesserung des Gesamtüberlebens für diese Patienten beträgt HR 0,68 (95% KI: 0,52-0,89; p=0,006) gegenüber HR 0,70 (95% KI 0,59-0,83; p<0,0001), für die TROPIC Gesamtpopulation. Gleiches gilt für die Subgruppe mit Progress während der ersten 3 Monate nach letzter Docetaxel-Gabe mit HR 0,7 (95% KI: 0,55-0,91).

Der signifikante Überlebensvorteil und die Vorteile hinsichtlich der sekundären Endpunkte der Gesamtpopulation stellen einen erheblichen patientenrelevanten Nutzen für Cabazitaxel dar. Die statistisch signifikanten, zur Gesamtpopulation vergleichbaren Vorteile für die Docetaxel-refraktären Patienten stellen den maßgeblichen therapeutisch bedeutsamen patientenrelavanten Zusatznutzen dar, da es insbesondere für diese Patienten bisher keine lebensverlängernde Therapie gab.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Der ganz überwiegende Anteil der Patienten mit einem mHRPC entwickelt nach einer 1st-Line-Chemotherapie mit Docetaxel im Krankheitsverlauf einen Progress. (Heidenreich 2010)

Mitoxantron und andere Chemotherapeutika, die in der 2nd-Line-Therapie eingesetzt werden, haben einen rein palliativen Effekt. Eine Lebensverlängerung konnte bislang mit keiner 2nd-Line-Chemotherapie erreicht werden.

Der zweckmäßige Einsatz von Cabazitaxel erfolgt bei Patienten, die nach dem allgemein anerkannten Stand der medzinischen Erkenntnis von Docetaxel nicht oder nicht mehr profitieren. Dies sind die Patienten, die docetaxelrefraktär sind sowie solche, die eine Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel aufweisen. Bei docetaxelrefraktären Patienten stehen dem fehlenden Nutzen die nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungen einer erneuten Docetaxeltherapie gegenüber, so dass ein negatives Nutzen-Risikoverhältnis besteht.

Die Refraktärität bei Docetaxel-behandelten Patienten ist jedoch in der Praxis nicht scharf definiert. Von der Fachwelt diskutiert werden Zeiträume bis 3 oder 6 Monaten nach letzter D-Gabe. Im Design der TROPIC-Studie wurde eine präspezifizierte Subgruppenauswertung für die Patienten mit Progress während der ersten 3 Monate durchgeführt. Für die frühe Nutzenbewertung wurde eine sehr konservative Annahme gewählt. Es wurden nur Patienten als refraktär bezeichnet, die innerhalb eines Therapiezyklus von 21 Tagen einen Tumorprogress hatten. In der Praxis wird die Entscheidung zur Therapieumstellung individuell gemeinsam von Patient und Arzt getroffen. Die Ergebnisse beider Subgruppenauswertung sind statistisch vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation. Dieser Ansatz ist insofern als konservativ einzuschätzen, als dass für die entsprechende Patientengruppe keinesfalls eine erneute Docetaxeltherapie, sondern nur noch Mitoxantron als Palliativtherapie in Frage käme.

Cabazitaxel ist die erste in Deutschland zugelassene Therapieoption, die einen Effekt auf das Gesamtüberleben zeigt. Neben einem signifikantem Vorteil in Bezug auf Gesamtüberleben und Tumorprogression zeigt sich ein positiver Trend bezüglich Schmerz und Schmerzprogression im Vergleich zu Mitoxantron, welcher wiederum einen statistisch signifikanten Schmerz- und Lebensqualitätsvorteil gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Kortison und Supportivtherapie gezeigt hat. (Tanock 1996; Kantoff 1999)

Der Zusatznutzen von Cabazitaxel ist damit erheblich, denn es wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V erzielt.

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

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ziel der vorliegenden Aufarbeitung ist die Nutzenbewertung einer 2nd-Line-Therapie mit Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron bei Patienten mit mHRPC mit Progress während oder nach einer Docetaxel-Therapie hinsichtlich der Endpunkte Gesamtüberleben, Krankheitsprogression (Tumorprogression, Schmerzprogression), Patient Reported Outcomes (Schmerz) sowie Sicherheitsaspekten auf der Grundlage von RCTs.

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.

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

E1	Patientenpopulation (Indikation)	Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.
E2	Intervention	Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
E3	Vergleichstherapie	Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon
E4	Endpunkte (Patienten-relevant)	Gesamtüberleben, Krankheitsprogression (Tumorprogression, Schmerzprogression), Sicherheitskriterien
E5	Studientyp (Design)	Randomisiert-kontrollierte Studien
E6	Vollpublikation verfügbar	Ja (auch Studienberichte)
E7	Studiendauer	Studienteilnahme bis zum Progress/Tod bzw. bis zum Therapieende (max. 10 Zyklen)

Patientenpopulation: Für die Nutzenbewertung wurden – entsprechend der Zulassung - Studien mit erwachsenen Patienten mit mHRPC berücksichtigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

Die zu prüfende **Intervention** ist Cabazitaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Rahmen der in Deutschland für die Behandlung des mHRPC geltenden Zulassung.

Als **Vergleichsintervention** wurde eine Behandlung mit Mitoxantron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon definiert (siehe auch Modul 3, Kapitel 3.1.2). Auch die Vergleichsintervention wurde im Rahmen der in Deutschland geltenden Zulassung bzw. der medizinischen Praxis betrachtet.

Endpunkte: Bevorzugter Endpunkt zur Nutzenbeurteilung von onkologischen Therapien ist das Gesamtüberleben. (Glaeske 2010; Paul-Ehrlich Institut 2010) (Glaeske G 2010 ; Paul-Ehrlich-Institut 2010).

Daneben wird als Surrogat-Endpunkt für die Beurteilung des Nutzens einer Therapie häufig das progressionsfreie Überleben erfasst. Dieser Parameter liefert auch mit möglichst wenigen Patienten bereits nach relativ kurzer Beobachtungsdauer – d. h. mit geringstmöglicher Belastung von Patienten – valide Ergebnisse (Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein 2010) und wird in Fachkreisen, sowie Institutionen, wie dem PEI akzeptiert. (Paul-Ehrlich-Institut 2010) Der Gemeinsame Bundesausschuss merkt hierzu an: „Von den verschiedenen….Parametern eignet sich in erster Linie das „progressionsfreie Überleben.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss 2010)

Die Beurteilung sollte auf der Basis etablierter Kriterien stattfinden: „Disease progression and recurrence are typically assessed based on objective radiological findings. Whenever possible, the definition of progression should follow established response evaluation criteria (e.g., RECIST or WHO criteria, EBMT criteria). (EMA 2011) In der hier ausgewerteten TROPIC-Studie wurde die Tumorprogression auf der Basis der RECIST-Kriterien beurteilt.

In besonderen Fällen empfiehlt die EMA die Verwendung weiterer objektiver Messparameter: "However, it is acknowledged that, depending on the type of agent, the site and type of lesion, and the objectives of the trial, modified criteria might be more appropriate. For instance, additional objective clinical and biochemical or radiological criteria may be used to assess progression. In all cases, it is important that the criteria for definition of a progression event are as objective as possible, and that the definitions be clearly and prospectively defined in the protocol." (EMA 2011) Der PSA wurde als objektivierbarer Laborparameter in der TROPIC-Studie erfasst und ausgewertet.

Weitere aussagekräftige Endpunkte - besonders in der palliativen Therapie fortgeschrittener, medikamentös vorbehandelter maligner Erkrankungen - sind Lebensqualität, Symptomkontrolle und Toxizität. (Glaeske 2010) Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wird hierzu angemerkt: „Von den verschiedenen….Parametern eignet sich in erster Linie das „progressionsfreie Überleben. …… Auch ist bei der Erhebung dieses Endpunktes bedeutsam, dass die Symptomatik bei den Patientinnen und Patienten verbessert und nicht ausschließlich die Bildgebung herangezogen wird." (Gemeinsamer Bundesausschuss 2010)

Schmerz wird als ein wichtiger Parameter der patientenberichteten Lebensqualität gesehen und ist eine Domäne in den meisten gängigen Fragebögen zur Lebensqualität, zum Beispiel im Short Form-36 Health Survey/ SF-36 oder dem World Health Organisation Quality of Life Questionnaire/ WHOQOL. (Power 1999) Insbesondere bei Tumorerkrankungen und speziell auch beim Prostatakarzinom ist der Schmerz als ein Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von bedeutender klinischer Relevanz. (Kohlmann 2011; Ramiah 2008)

In der TROPIC Studie wurde das Symptom „Schmerz" mittels anerkannter Skalen erfasst: Die beiden verwendeten Scores (McGill-Melzack PPI-Skala und Analgesic Score) sind Standardmaße zur Erhebung von Schmerz. Beim McGill Pain Questionnaire handelt es sich um einen international anerkannten Fragebogen zur Erhebung von patientenberichteten Outcomes. Der Analgesic Score, der ebenfalls häufig in Studien verwendet wird, gibt Auskunft darüber, wieviel Schmerzmittel ein Patient durchschnittlich verbraucht und damit indirekt über die Intensität der Schmerzen. (Kohlmann 2011)

Die Toxizität wurde – wie von verschiedenen Seiten gefordert (Heyll 2011) – anhand der international anerkannten NCI-Skala beurteilt.

Es resultieren insgesamt die folgenden, hier erfassten Endpunkte:

- Überleben
- Progressionsfreies Überleben
- Schmerz
- Tumorprogression

- PSA
- Sicherheit

Studiendesign: Für die untersuchte Indikation und die Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Es wurden daher nur randomisierte, kontrollierte Studien einbezogen.

Studiendauer: Die Patienten nahmen bis zur Krankheitsprogression, dem Tod, einer unakzeptablen Toxizität oder einem Maximum von 10 Behandlungszyklen teil (maximal 30 Wochen bei einer Zykluslänge von 3 Wochen). Alle Patienten wurden entweder bis zum Tod oder bis zum Studienende nachverfolgt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die bibliographische Suche wurde am 18.2.2011 in MEDLINE, EMBASE sowie den Cochrane-Datenbanken durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine eigene, adaptierte Suchstrategie verwendet. Pro Datenbank wurde eine Suche zu klinischen Studien mit Cabazitaxel beim Prostatakarzinom durchgeführt. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen. Zum Zeitpunkt der Suche wurde eine laufende Studie identifiziert welche den Einschlusskriterien entsprach (siehe Anhang 4-E), kurz vor Eingabe des Dossiers wurde der Status der Studie überprüft (noch rekrutierend am 05.09.2011).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Durchsucht wurden die Studienregister clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org und das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP, Suchportal der WHO). Die Suchstrategie richtete sich nach der jeweiligen Suchplattform – als Suchstrategie wurden die Intervention („Cabazitaxel“) sowie die Indikation („Prostatakarzinom“) eingesetzt. Es wurde keine zeitliche Einschränkung der Suche vorgenommen. Eine erste Recherche erfolgte am 18.2.2011. Um die Aktualität der Angaben zu gewährleisten, wurde im ICTRP eine zweite Recherche am 15.3.2011 durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Recherche wurde eine laufende Studie identifiziert welche den Einschlusskriterien entsprach (siehe Anhang 4-E), kurz vor Eingabe des Dossiers wurde der Status der Studie überprüft (noch rekrutierend am 05.09.2011). Außerdem wurde firmenintern nach entsprechenden laufenden Studien recherchiert.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Liste der Treffer wurde aufgrund der prädefinierten Selektionskriterien von mindestens zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgesehen. Publikationen, die eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der potentiell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Auszuschließende Publikationen wurden mit Angabe des Ausschlussgrundes aufgelistet. Im Fall von Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diese diskutiert und im Konsens gelöst.

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-G):

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 des Behandlers
– 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu wurden folgende, endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A. Aspekte des Verzerrungspotentials der Ergebnisse auf Studienebene:

- Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

B. Aspekte des Verzerrungspotentials der Ergebnisse von Endpunkten:

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
- Verblindung der Endpunkterheber
- Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte

Das Verzerrungspotenzial wurde jeweils in zwei Kategorien als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. In einem ersten Schritt wurde das Verzerrungspotenzial gesamthaft pro Studie an Hand der unter A aufgeführten Aspekte als „hoch“ oder „niedrig“ bewertet.

Bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind.

Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt separat ebenfalls in den Kategorien „niedrig“ oder „hoch“ bestimmt.

Die Bewertung des ITT-Prinzips wurde nach folgenden Regeln vorgenommen: Gingen mehr als 30% der behandelten Patienten nicht in die Auswertung ein, wurden die Ergebnisse des jeweiligen Endpunkts nicht dargestellt. Fehlten mehr als 15% der Auswertungspopulation oder betrug die Differenz der zwischen den Behandlungsarmen in der Auswertungspopulation fehlenden Patientendaten mehr als 5%, wurden die Studien als potenziell hoch verzerrt bewertet. (IQWIG 2009)

Wurden weitere Aspekte, die ein Verzerrungspotential für einzelne Zielparameter aufweisen, identifiziert, wurden diese bei der Ergebnisdarstellung zur jeweiligen Studie mitberichtet.

Dabei hatte die Beurteilung des Verzerrungspotentials keinen Einfluss auf den Einschluss einer Studie für die Nutzenbewertung. So wurden „hoch“ verzerrte Studien nicht ausgeschlossen, die Einstufung dient jedoch als Diskussionsgrundlage für heterogene Ergebnisse und die Einschätzung der Sicherheit einer Aussage.

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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Auf der Basis der Angaben im Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die vorgegebene Tabelle (Item 2b-14b) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben von CONSORT für jede Studie separat ausgefüllt, alle Ergebnisdaten werden im Modul 4.3 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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] 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.

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Im Bericht werden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Durchführung, primäre und sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wird die krankheitsspezifische Therapie in den eingeschlossenen Studien dargestellt.

Die Studienpopulationen werden durch die wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten (Alter, Geschlecht) und durch Charakteristika der Therapie (Intervention und Vergleichtherapie, Komedikation) und der Erkrankung (PSA zu Studienbeginn, Anzahl vorangegangener Chemotherapien, Patienten mit messbarem Tumor) beschrieben. Die Studienpopulationen in den einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien werden deskriptiv verglichen. Dabei werden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie ebenfalls pro Studie dokumentiert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Dabei wurden zunächst die in den Studien verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung des Endpunktes). Die detaillierten Daten pro Endpunkt inklusive aller Auswertungen werden pro Endpunkt in einem eigenen Kapitel dargestellt:

- Überlebenszeit: Definiert als Zeit von der Randomisierung in die Studie bis zum Tod.

- Schmerz: Die Bewertung erfolgte mittels der Schmerz-Skala Present Pain Intensity (PPI) mit einem Fragebogen nach McGill-Melzack und einem Analgetika-Score (AS). Gemessen wurden Schmerzprogression und Schmerzansprechrate.

  Schmerz ist einer der wichtigsten Parameter in der Forschung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird als bedeutende Domäne in fast allen Lebensqualitätsfragebögen erfasst (Beispiele: SF-36 (Bullinger 1998), NHP (Kohlmann 1997), WHOQOL (Power 1999)). Bei Krebserkrankungen gilt Schmerz als wichtiger Zielparameter mit großer klinischer Relevanz (Caraceni A 2008). Er ist eines der häufigsten Symptome bei Tumorerkrankungen (Teunissen 2007) und im

Bereich des Prostatakrebses ein bedeutsamer Indikator zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ihrer Veränderung. (Ramiah 2008)

- PSA-Ansprechrate: Die Bewertung ist streng definiert als Senkung des PSA-Wertes um mindestens 50% in Patienten mit einem Ausgangswert von ≥ 20µg/L.

  Das Prostatakarzinom ist ein Tumor, der im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung in der Regel primär in die Knochen metastasiert. Das Ausmaß einer alleinigen Knochenmetastasierung ist jedoch häufig schlecht quantifizierbar und daher zur Beurteilung des Ansprechens bzw. der Progression oft nicht geeignet. Da die Patienten in den meisten Fällen zuvor eine Operation oder Bestrahlung des Primarius in kurativer Intention unterzogen wurden, steht dieser oft auch nicht mehr zur Evaluierung des Ansprechens zur Verfügung. Ein zur Verlaufskontrolle und Therapiesteuerung eines diagnostizierten Prostatakarzinoms etablierter und anerkannter Parameter ist daher der PSA-Wert (biochemisches Ansprechen). (Heidenreich 2010)

- Tumoransprechrate: Die Bewertung obliegt einer objektiven Bewertung nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

  Falls möglich sollte bei Vorliegen einer messbaren Erkrankung diese zur Verlaufskontrolle hinzugezogen werden. Um eine Vergleichbarkeit über verschiedene Studien zu gewährleisten, werden Ansprechen, stabile Erkrankung und Progression entsprechend der RECIST Kriterien des NCI definiert, die einen weit verbreiteten Standard darstellen. (Eisenhauer 2009)

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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[4] 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-

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

Analysen primär anhand des Odds Ratio 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[5] 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[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Eine Meta-Analyse war nicht möglich, da zu dieser Fragestellung nur die Zulassungsstudie vorliegt. Allerdings hat diese eine im Verhältnis zur Inzidenz des mHRPC in Zweitliniensetting relativ große Population (n=755, ca. ein Fünftel der erwarteten Zielpopulation in Deutschland, s. Modul 3, 3.2.), geringe Heterogenität und einen sehr geringen Alpha-Fehler p-Wert (<0,0001).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

[5] *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.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Einige der Patienten hatten versäumte oder verspätete Visiten, welche die Bestimmung der Zeiten des progressionsfreien Überlebens, bis zur Tumor-Progression, bis zur PSA-Progression und bis zur Schmerz-Progression beeinträchtigt haben könnten. Es wurden hierzu jeweils zwei Sensitivitiätsanalysen durchgeführt: In der ersten Analyse wurde angenommen, dass das Ereignis zu der letzten Visite vor den versäumten bzw. verspäteten Visiten eingetreten war. In der zweiten Analyse wurde der Patient zu der letzten Visite vor den verspäteten bzw. versäumten Visiten als zensiert gesetzt. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen zeigen keine nennenswerten Unterschiede zu den entsprechenden primären Ergebnissen, was für eine fehlende bzw. geringe Verzerrung der Primärergebnisse spricht, siehe CSR, Tabellen 67-74. (Sanofi Aventis 2010b)

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Für die Auswertung der Studiendaten wurden folgende prädefinierten Subgruppen-Analysen gemäß SAP (2.3.3.1 und 2.3.3.2, jeweils letzter Absatz) durchgeführt (Sanofi Aventis 2008b):

- ECOG Status
- Messbarkeit der Erkrankung
- Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien
- Alter
- PSA zu Studienbeginn
- Docetaxel-Dosis in vorangegangenen Therapien
- Land

Zusätzlich wurden noch folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Schmerz zu Studienbeginn
- Progression unter Docetaxel-Therapie
- Zeit von der letzten Docetaxel Gabe bis zur Randomisierung

Eine Subgruppenanalyse in Bezug auf das Geschlecht (wie oben gefordert) wurde nicht durchgeführt, da in die TROPIC Studie nur männliche Patienten eingeschlossen worden waren. Beim Prostatakarzinom handelt es sich um eine Erkrankung, an der nur Männer erkranken.

Eine Subgruppenanalyse in Bezug auf Krankheitsschwere bzw. -stadium wurde ebenfalls nicht durchgeführt, weil in der TROPIC Studie ausschließlich Patienten mit einer 2nd-Line Chemotherapie behandelt wurden, die sich im metastasierten Krankheitsstadium (Stadium IV) befanden, was eine Auswertung nach verschiedenen Stadien ausschließt.

Zusätzlich wurde für den folgenden prognostischen Faktor eine post hoc Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben (OS) durchgeführt:

- Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung).

Diese post-hoc Subgruppenbildung erfolgte auf der Grundlage von Baseline-Variablen (Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Dosis und kumulative Docetaxel-Dosis ≥ 225 mg/m^2 bzw. Komplement dieser Subgruppe zu allen ITT-auswertbaren Patienten) und damit vor der Therapie mit Cabazitaxel. Die Auswahl und Analyse dieser zusätzlichen Subgruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens entspricht damit den Anforderungen der IQWiG-Methoden bei der Interpretation von Subgruppenanalysen, nach der subgruppenbildende Merkmale vor Randomisierung und Therapiebeginn erhoben werden sollten. Zudem wird die statistische Prüfung auf unterschiedliche Effekte mit Interaktionstests gezeigt. (IQWiG 2011)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], 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[11].

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

---

[7] *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.*

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

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

[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

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

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

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Ein indirekter Vergleich war nicht erforderlich, da ein direkter Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
TROPIC	ja	abgeschlossen	01/2007 – 09/2009	Cabazitaxel/ Prednison, Mitoxantron/ Prednison

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-1 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stand der Information: Bibliografische Recherche am 18. Februar 2011, Registerdaten am 15.3.2011 aktualisiert. Zum Zeitpunkt der Recherche wurde eine laufende Studie identifiziert

welche den Einschlusskriterien entsprach (siehe Anhang 4-E), kurz vor Eingabe des Dossiers wurde der Status der Studie überprüft (noch rekrutierend am 05.09.2011).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-1 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-2: 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 wurden keine RCTs im Anwendungsgebiet ausgeschlossen.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

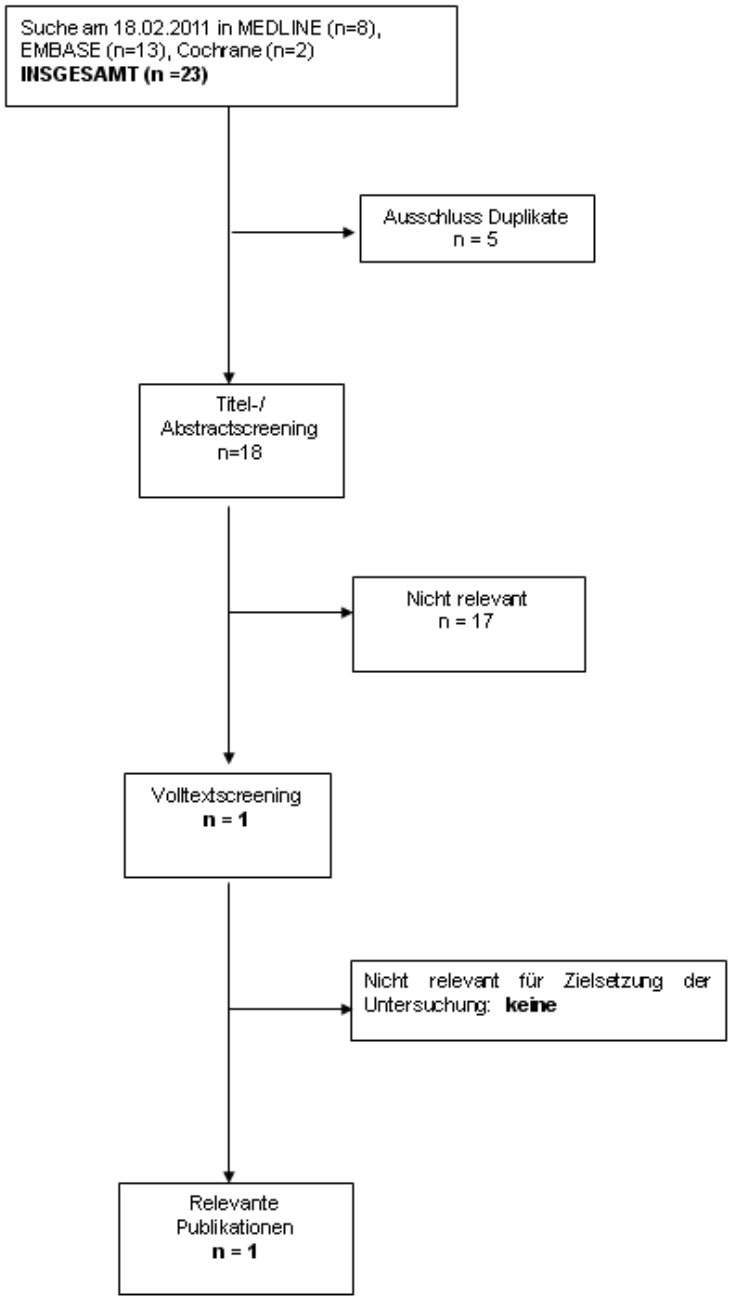


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
TROPIC	clinicaltrials.gov XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer [NCT00417079]	Ja	ja
TROPIC	ICTRP http://apps.who.int/trialsearch/ XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer [NCT00417079]	Ja	ja

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Laufende Studien – unabhängig von Design und Indikation, finden sich in der Liste der laufenden Studien (Anhang 4-E).

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
TROPIC	ja	ja	nein	Ja (Sanofi Aventis 2010b)	ja [ClinicalTrials.gov , NCT00417079]	ja (de Bono J.S. 2010)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-5: 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**
TROPIC	RCT, offen, parallel, 2-armig	Patienten mit mHRPC, nach 1st-Line Chemotherapie mit Docetaxel Patienten mussten eine nach den RECIST-Kriterien messbare Erkrankung oder nicht messbare Erkrankung mit erhöhtem PSA-Spiegel oder Auftreten neuer Läsionen sowie einem Allgemeinzustand von 0–2 gemäß ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) aufweisen. Weitere Einschlusskriterien: Neutrophilenzahl > 1.500/mm³, Thrombozyten > 100.000/mm³, Hämoglobin >10 g/dl, Kreatinin < 1,5-	Cabazitaxel (n= 378) Mitoxantron (n= 377)	Screening Phase von: 28 Tagen Behandlung: bis zum Progress, max 10 Zyklen Zykluslänge: 3 Wochen Jeder Patient wurde behandelt bis zum Krankheitsprogress, Tod, inakzeptabler Toxizität, oder für maximal 10 Zyklen (30 Wochen). Sobald ein Patient einen Progress entwickelte oder eine andere Krebstherapie aufnahm, wurden Follow-up Besuche geplant und für maximal 2 Jahre im 3-monatigen Abstand durchgeführt (104 Wochen). Auch für Patienten, die die Therapie regulär abschlossen, wurden 2 Jahre	146 Zentren in 26 Ländern (inkl. USA) 01/2007 – 09/2009	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes als Folge aller Ursachen. Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben (PFS) (definiert als erstes Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tumorprogression per „Response Evaluation Criteria In Solid Tumors“ [RECIST], Verschlechterung der Werte für das Prostataspezifisches Antigen [PSA], Schmerzprogression oder Tod (jede Ursache)); Tumorprogression, Tumoransprechrate, Schmerzprogression, Schmerzansprechrate, PSA-Progression,

	Fache des oberen Normalwertes, Gesamtbilirubin < 1-Fache des oberen Normalwertes, AST und ALT < 1,5-Fache der oberen Normalwerte.	Nachbeobachtungszeit eingeplant bzw. eine Nachbeobachtung bis zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie durchgeführt.	PSA-Ansprechrate Sicherheit: UEs, SUEs, (Gradierung nach NCI-CTCAE, ECOG, EKG, LVEF)

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	Komedikation
TROPIC	25 mg/m² Cabazitaxel intravenös alle 3 Wochen und Prednison* 10 mg oral, täglich	12 mg/m² Mitoxantron intravenös verabreicht über 15-30 Minuten alle drei Wochen und Prednison* 10 mg oral, täglich	Systemisch verabreichtes Antihistaminikum, Kortikosteroid oder H_2-Antagonisten; optional bzw. bei Bedarf Analgetika, G-CSF, Blutersatzmittel, Bluttransfusionen u.a. weitere Medikamente im Rahmen der „supportive care“

* In Ländern, in denen Prednison nicht zur Verfügung stand, konnte Prednisolon gegeben werden.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter Median (Min-Max) (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	PSA Median (Min-Max) (ng/ml)	Vortherapie	Messbarer Tumor (Anzahl (%) Patienten)
TROPIC					Vor Studienbeginn verabreichte Dosis Docetaxel (Median):	
Behandlungs-gruppe: Cabazitaxel		Cabazitaxel: 68 (49-92) Jahre	m (100%)	Cabazitaxel (n=371): 143,9 (2-7842)	Cabazitaxel: 576,6 mg/m² (IQR 408,4 – 761,2)	Cabazitaxel: 201 (53,2)
Vergleichs-gruppe: Mitoxantron		Mitoxantron: 67 (47-89) Jahre		Mitoxantron (n=370): 127,5 (2-11220)	Mitoxantron: 529,2 mg/m² (IQR 380,9 – 787,2)	Mitoxantron: 204 (54,1)

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

TROPIC ist eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Zulassungsstudie, die bei 755 Patienten mit mHRPC nach vorausgegangener Docetaxel-basierter Chemotherapie in 146 Zentren in 26 Ländern durchgeführt wurde. Die Studienteilnehmer wurden auf zwei Behandlungsgruppen randomisiert und erhielten täglich 10mg Prednison/Prednisolon und entweder 12mg/m^2 Mitoxantron iv über 15-30 min oder 25mg/m^2 Cabazitaxel über 1 Stunde

bei einer Zyklusdauer von 3 Wochen. Die Verblindung der Allokation war durch eine computergesteuerte Randomisierungssequenz gewährleistet, Patienten und behandelnde Ärzte waren nicht verblindet, das Studienteam war gegenüber der Datenanalyse verblindet. Das Studienteam war für die Bewertung der Interim-Analysen zuständig („futility analysis“ sowie „efficacy analysis“).

Jeder Patient wurde behandelt bis zum Krankheitsprogress, Tod, inakzeptabler Toxizität, oder für maximal 10 Zyklen (30 Wochen). Sobald ein Patient einen Progress entwickelte oder eine andere Krebstherapie aufnahm, wurden Follow-up Besuche geplant und für maximal 2 Jahre im 3-monatigen Abstand durchgeführt (104 Wochen). Auch für Patienten, welche die Therapie regulär abschlossen, wurden 2 Jahre Nachbeobachtungszeit bzw. eine Nachbeobachtung bis zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie durchgeführt.

Als primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben erfasst. Das Gesamtüberleben wurde als Zeitintervall zwischen der Randomisierung und dem Todesdatum (alle Todesursachen) definiert. Konnte ein Todesfall nicht bestätigt werden, wurde die Überlebenszeit vom letzten Zeitpunkt des bekannten Überlebens bzw. dem Schlussdatum der Studie (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) zensiert.

Sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), Schmerzen (Schmerzprogression und Schmerzresponse), PSA (PSA-Response und PSA-Progression), Tumorprogression (Tumorresponse und Time-to-tumour-Progression) sowie sicherheitsrelevante Aspekte (unerwünschte Ereignisse (UE), schwere unerwünschte Ereignisse (SUE), Studienabbruch, Studienabbruch aufgrund UE, einzelne toxische Ereignisse nach Schweregrad).

Die Bewertung der Tumoransprechrate erfolgte gemäß RECIST Kriterien. Die Tumor-Response wurde nur bei Patienten mit messbarer Erkrankung analysiert. Die Antitumor-Aktivität wurde mittels Computertomograpfie oder Kernspintomographie des gesamten Körpers bestimmt (Brustkorb, Abdomen, Becken) und durch Knochenscan im Vergleich zu den Baselinewerten gemessen. Diese Untersuchungen (außer Knochenscan) wurden nach jedem geraden Zyklus durchgeführt (Zyklus 2, 4, 6, 8 und 10) und bei jedem Verdacht auf Krankheitsprogression, am Ende der Behandlungsperiode und am Ende der Studienteilnahme. Knochenscans wurden nur durchgeführt, wenn eine klinische Indikation vorlag.

Während der ersten 6 Monate der Folgebeobachtung wurden Patienten, die die Studienbehandlung ohne vorherige Krankheitsprogression unterbrachen, mittels Computertomographie/ Kernspintomographie bzgl. Tumorprogression alle 6 Wochen untersucht (Ende der Behandlung im Rahmen der Studie bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer anderen anti-neoplastischen Therapie). Die übrigen Patienten in der Folgebeobachtung (die keinen Progress zeigten und auch nicht die Studie unterbrachen) wurden alle 3 Monate untersucht. Ein Knochenscan wurde nur dann durchgeführt, wenn eine klinische Indikation vorlag. Die Bestätigung einer „Response“ (partial oder complete, entsprechend RECIST-Kriterien) musste spätestens 4 Wochen nach der initialen „Response“

durchgeführt werden, und beinhaltete die Diagnostik aller Parameter der messbaren und nicht-messbaren Erkrankung.

Das PSA wurde während der 28 Tage vor der 1. Infusion, alle 3 Wochen während der Behandlungsperiode (an Tag 1 vor jeder Infusion) sowie zum Ende der Studienbehandlung gemessen. Zusätzlich wurde während der ersten 6 Monate in der Folgebeobachtung alle 6 Wochen der PSA-Wert gemessen bis zur dokumentierten Progression oder dem Beginn einer anti-neoplastischen Therapie. In der Folgebeobachtungszeit wurden die Messungen alle drei Monate durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit zur gewährleisten, mussten die Messungen für denselben Patienten immer im selben Labor durchgeführt werden (von Studienbeginn bis Studienende).

Eine mögliche PSA-Response wurde bei Patienten, die an der Baseline einen PSA von ≥20 ng/mL hatten, analysiert. Die PSA-Response war definiert als PSA-Verminderung um ≥50% bestätigt durch eine zweite Messung nach spätestens 3 Wochen. (Bubley 1999) Die Dauer der „PSA-Response“ war der Zeitraum, in dem der erste und der letzte gemessene Wert den vorher definierten Kriterien entsprachen.

Eine PSA-Progression wurde bei allen Patienten analysiert (ITT). Sie war definiert als Anstieg auf ≥25% über Nadir der PSA Konzentration unter Voraussetzung eines Anstieges des absoluten PSA-Wertes von ≥5% µg/L für Männer ohne PSA Response, oder ≥50% über Nadir für auf PSA ansprechende Patienten. Bei Patienten mit nicht ansprechenden PSA-Werten wurde eine Krankheitsprogression definiert als ≥25% Zuwachs über Nadir (unter der Voraussetzung eines ansteigenden PSA-Levels von mindestens 5 ng/mL). Bestätigt wurde dies durch einen ≥25% Anstieg über dem Basiswert, gemessen nach eine Woche. Bei Patienten mit ansprechenden PSA-Werten und bei Patienten, welche an der Baseline nicht auf PSA-Werte evaluierbar waren, wurde Progression definiert als ≥50% Anstieg über Nadir (unter der Voraussetzung, dass der Anstieg im absoluten PSA-Level mindestens 5ng/mL betrug), ebenfalls bestätigt durch die Erhebung eines zweiten Wertes eine Woche später. (Bubley 1999)

Für die primäre Analyse der PSA-Werte wurden die letzten verfügbaren Messwerte verwendet, so lange keine PSA-Progression dokumentiert war. Für die sekundäre Analyse (PSA-Progression) wurden die Messwerte der letzten Visite verwendet (zensiert). Das gleiche Vorgehen wurde auf den Umgang mit fehlenden Werten aus der Schmerzskala angewendet.

Die Auswertung von Schmerzen erfolgte basierend auf der McGill-Melzack present pain intensity (PPI) Skala sowie dem Schmerzmittelverbrauch (AS – „analgesic score“ ermittelt auf der Basis des Schmerzmittelverbrauchs in Morphin-Äquivalenten). Eine Auswirkung auf die Schmerzintensität wurde nur bei Patienten analysiert, die zu Studienbeginn einen PPI-Score von mindestens 2 auf der McGill-Melzack-Skala und/oder eine mittlere AS von ≥10 Punkten hatten. Die Auswirkung auf die Schmerzintensität (für Patienten mit einem medianen PPI Wert von ≥2 oder durchschnittlichem schmerzstillenden Wert von ≥10 Punkten als Basiswert, oder beides) wurde definiert:

- als eine Reduzierung von 2 Punkten oder mehr bei einem medianen PPI-Ausgangswert ohne Anstieg des Schmerzmittelverbrauches bzw.

- als eine 50%ige Reduzierung des Schmerzmittelverbrauches bei gleichzeitig ausbleibendem Anstieg der Schmerzen, beibehalten für 3 oder mehr Wochen.

Eine Schmerzprogression wurde definiert:

- als Anstieg des medianen PPI Wertes um ≥1 Punkt vom Referenzwert oder

- als Anstieg von ≥25% im durchschnittlichen Verbrauch an Schmerzmitteln oder palliativer Strahlentherapie.

Es erfolgte eine kontinuierliche Kontrolle der unerwünschten Ereignisse, Biochemie, Hämatologie, Vitalparameter, Elektrokardiogramme. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wurde durchgehend bei Mitoxantron-behandelten Patienten gemessen, bei Cabazitaxel-Patienten nur bei entsprechender klinischer Indikation.

Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte basierend auf der ITT und zusätzlich der Per-Protocol-Population. Sekundäre und explorative Endpunkte wurden wenn anwendbar ebenfalls basierend auf der ITT-Population ausgewertet. Die Per-Protocol-Population beinhaltete alle Patienten, welche mindestens eine Behandlungsdosis der Studientherapie erhalten hatten.

Die statistische Auswertung erfolgte nach prädefinierten Methoden inklusive Vorgaben für die Fortschreibung der Daten von Patienten, die die Studien vorzeitig beendet hatten. Kategorielle Daten wurden mit Kontingenztafeln zur Präsentation der Häufigkeiten und entsprechender Prozente pro Behandlungsarm zusammengefasst. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Der Chi-Quadrat Test diente zum Vergleich der relativen Häufigkeiten (ersetzt durch einen Fisher's Exact Test, wenn die erwartete Häufigkeit in einer Zelle der Kontingenztafel <5 betrug). Die Kaplan-Meier Methode wurde zur Analyse der Time-to-Event Daten und zur Schätzung der medianen (Überlebens-) Zeit benutzt. Kaplan-Meier Kurven wurden für jede Behandlungsgruppe bestimmt. Die 95% Konfidenzintervalle für die mediane Zeit wurden basierend auf der Brookmeyer und Crowley Methode kalkuliert. Time-to-Event Verteilungen wurden mit dem Log-Rank Test verglichen. Die Stratifizierung der Vergleichsgruppen erfolgte entsprechend der Messbarkeit der Krankheit (messbar vs. nicht messbar) und ECOG Performance Status (0-1 vs. 2). Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle wurden basierend auf dem Cox Proportional Hazards Regression geschätzt und anhand der zuvor erwähnten Faktoren stratifiziert. Im Allgemeinen gab es keine Ersetzung von fehlenden Werten. Bei den Time-to-Event Analysen wurden fehlende Daten entsprechend Censoring-Regeln gehandhabt. Bei kategoriellen Daten wurden fehlende Werte als fehlend in den Tabellen berichtet.

Für das progressionsfreie Überleben wurden zwei Analysen durchgeführt: Für die primäre Analyse wurden die Daten der letzten verfügbaren Messung verwendet, welche eine apparative Beurteilung des Tumors sowie die Erfassung von Schmerzen und PSA umfasste, solange keine Krankheitsprogression oder der Tod eintraten. In der sekundären Analyse wurden die Daten der Visite verwendet, die vor zwei oder mehreren hintereinander fehlenden Messwerten lagen.

Die Population, für die Sicherheitsdaten ausgewertet wurden (Sicherheitspopulation), beinhaltete alle Patienten, welche mindestens einen Teil der Studienmedikations-Dosis erhalten hatten. Falls die Medikation für Patienten vom Randomisierungsplan abwich, wurden Sicherheitsanalysen entsprechend der verabreichten Medikation durchgeführt. Die Auswertung der Behandlungs-Compliance, Administration und klinischen Sicherheitsdaten basierte auf der Sicherheitspopulation.

Im Verlauf der Studie (Originalprotokoll vom 21. Juli 2006) wurden 5 Amendments (16.10.2006; 19.12.2006; 19.6.2007; 10.09.2007; 21.07.2008) veröffentlicht, die verschiedene Verfahrensweisen im Rahmen der Studien konkretisieren sowie die folgenden wichtigsten Änderungen der Methodik bestimmten (Sanofi Aventis 2010b).

Amendment vom 16.10.2006:

1. Klärung der Nachbeobachtung: Patienten, die keinen Krankheitsprogress hatten und keine weitere anti-neoplastische Therapie begonnen hatten, wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Tod oder der Aufnahme einer anderen anti-neoplastischen Therapie alle 6 Wochen nachuntersucht (Effektivität) („[..] *clarified that, for those patients who had not progressed or started another anticancer therapy, follow-up assessments would include efficacy assessments and should be performed every 6 weeks for the first 6 months of follow-up or until disease progression or start of another anticancer therapy*."). Alle Patienten, die nach diesen 6 Monaten nicht verstorben waren, keine Krankheitsprogression zeigten oder eine neue anti-neoplastische Therapie begonnen hatten, nahmen weiterhin alle 3 Monate an der Nachbeobachtung teil, bis eines der genannten Ereignisse (Tod, Krankheitsprogression oder Beginn einer weiteren anti-neoplastischen Therapie) auftrat. Nach dem Start einer weiteren anti-neoplastischen Therapie oder einer Krankheitsprogression wurden die Folgeuntersuchungen alle 3 Monate durchgeführt, „efficacy assessments" waren nicht mehr notwendig („*Once a patient progressed or started another anticancer therapy, follow-up assessments were required every 3 months and efficacy assessments were no longer required*") (16. Okt. 2006).

2. Beschränkung der Berichterstattung der UE auf Grundlage von Laborwerten auf solche Ereignisse, die eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisänderung benötigten.

Amendment vom 19.12.2006:

Auf Empfehlung der FDA (Food and Drug Administration) wurde eine Einzeldosis einer palliativen Radiotherapie für „non-target“ Knochenläsionen während der Studienphase nicht mehr angewendet.

Amendment vom 19.6.2007:

Zusätzliche Aufnahme eines Ausschlusskriteriums: doppelte Absicherung bzgl. der Kontrazeption (nur für UK).

Amendment vom 10.09.2007:

Als zusätzliches Ausschlusskriterium wurde festgelegt, dass Patienten, die nicht bereits mindestens 3 Zyklen, d.h. < 225 mg/m² kumulative Dosis an Docetaxel erhalten hatten, nicht an der Studie teilnehmen durften. (Zum Zeitpunkt einer entsprechenden Anpassung des Studienprotokolls an eine minimale kumulativ verabreichte Dosis von 225 mg/m² waren 59 dieser Patienten in die Studie eingeschrieben) (10.09.2007).

Als Begründung für diese nachträgliche Änderung wird in der Publikation folgendes angegeben: Nach Studienbeginn änderten sich die Behandlungsempfehlungen in Leitlinien dahingehend, dass eine Anpassung einer Therapie erst nach 12-wöchiger Behandlung eines mHRPC empfohlen wurde, da erst dann das Ansprechen und damit die Beurteilung einer Docetaxel-Resistenz beurteilt werden kann. Um diesen Empfehlungen zu entsprechen, wurden in einem Amendment die Ausschlusskriterien erweitert, so dass Patienten ausgeschlossen wurden, die weniger als 225 mg/m^2 Docetaxel erhalten hatten (de Bono J.S. 2010).

Eine Veränderung der Definition der Schmerzprogression wurde festgelegt: Der Schmerz musste in Bezug zur Krebserkrankung stehen und durch klinische und/oder radiologische Evidenz mit einem Progress der Krebserkrankung verbunden sein. Entsprechend wurden Patienten mit einer „cancer-related pain progression“ von der Studienbehandlung ausgeschlossen.

Amendment vom 21.07.2008:

Eine zusätzliche Interim-Analyse wurde für den Zeitpunkt festgelegt, an dem 307 Todesfälle (60% der 511 Todesfälle, die für die finale Analyse laut Protokoll festgelegt waren) aufgetreten waren, um die primäre Effektivität für den Endpunkt Gesamtüberleben auf der Basis der O’Brien-Fleming Funktion zu berechnen. Vor dieser Analyse war aufgefallen, dass die Ereignisrate für den primären Endpunkt des Überlebens in den beiden Behandlungsarmen zusammengefasst niedriger war, als zu Beginn der Studie geschätzt. Die zusätzliche Analyse diente entsprechend der Überprüfung von Sicherheit und Effektivität. Das Amendment wurde vor der 1. geplanten Interim-Analyse in Kraft gesetzt, zum Zeitpunkt von 225 Ereignissen eines progressionsfreien Überlebens.

Daneben wurden nachträglich folgende relevante Änderungen der Analysen festgelegt (Sanofi Aventis 2010b):

Die Follow-up-Periode war im Studienprotokoll mit 2 Jahren festgelegt worden, die Patienten wurden aber abweichend davon sogar bis zum Tod oder dem „study cut-off" beobachtet, der für den 25.9.2009 festgelegt war.

Als weiteres Zielkriterium wurde die Zeit bis zur Tumorprogression (TTP) festgelegt: Dieser Zielparameter war als Anzahl Monate vom Datum der Randomisierung bis zur Dokumentation einer Tumorprogression (entsprechend RECIST Kriterien) definiert. Patienten ohne Tumorprogression wurden anhand der letzten vorhandenen Tumor-Beurteilung zensiert.

Die demographischen Charakteristika der Studienteilnehmer (u.a. Alter, ECOG-Wert, messbare Krankheit) waren zu Studienbeginn zwischen den Studienarmen vergleichbar. 99% der Patienten hatten zuvor eine Hormontherapie erhalten und etwa die Hälfte der Patienten eine chirurgische Resektion. Die Anzahl der Monate zwischen der letzten Docetaxel-Dosis und der Krankheitsprogression war vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Auch die Laborwerte zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Hämoglobin, Lymphozyten, Leukozyten, Neutrophile, Thrombozyten).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver-zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
TROPIC	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Eine effektive Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Farben der Infusionslösungen (Mitoxantron blau, Cabazitaxel farblos) allenfalls durch eine Double-Dummy-Methodik möglich. Darüber hinausgehend war eine effektive Verblindung von Patienten und Behandlern grundsätzlich ausgeschlossen aufgrund der erheblichen Unterschiede der spezifischen Nebenwirkungen. Eine weitgehende Verblindung erfolgte jedoch für das Studienteam des Sponsors (Datenmanagement und Auswertung). Das Verzerrungspotenzial durch fehlende Verblindung ist zudem äußerst gering, da der primäre Endpunkt Gesamtüberleben objektiv und damit stabil ist gegenüber einem möglichen Informationsbias. (IQWIG 2011)

Eine mögliche Verzerrung durch das offene Design wird bei der Beurteilung der einzelnen Endpunkte nicht erneut aufgegriffen, da der Einfluss als niedrig eingestuft wurde. Für die sekundären kontinuierlichen Endpunkte PSA und Schmerz wurden Schwellenwerte für eine „Response“ definiert. Die kontinuierlichen Messwerte waren nicht Gegenstand der Untersuchung. Da es sich bei der Schmerz-Response um Literatur-basierte Schwellenwerte für eine Response handelt, die mittels eines validierten Fragebogens (McGill-Melzack) erfasst wurden, und die zu Grunde liegenden Messwerte für PSA einen objektiven und „blind“ gemessenen Laborwert darstellen, wurde der verzerrende Einfluss auf diese Faktoren ebenfalls als niedrig beurteilt. Das Verzerrungspotential der Studie wurde unter Berücksichtigung der in Tabelle 4-8 genannten Faktoren sowie der ausgefüllten Formulare zum Verzerrungspotenzial im Anhang 4-G insgesamt als „niedrig“ beurteilt.

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.

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt-überleben	Progressions-freies Überleben	Schmerz-progression	Tumor-progression	PSA-Progression	Sicherheits-parameter
TROPIC	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – 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
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-10: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
TROPIC	Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod (jede Ursache) bzw. Studienende

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G 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-G.

Tabelle 4-11: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPIC	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben wurde unter Berücksichtigung und Gewichtung der in Tabelle 4-11 genannten Faktoren sowie der ausgefüllten Formulare zum Verzerrungspotenzial im Anhang 4-G insgesamt als „niedrig“ beurteilt.

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Im Verlauf der Studie verstarben insgesamt 513 Patienten. 242 Patienten verstarben im Verlauf der Studie nicht – deren Zeiten bis zum Beobachtungsende gehen daher als zensierte Beobachtungen in die Analysen ein.

Die primäre Analyse der TROPIC Studie bestand im konfirmatorischen Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den beiden Behandlungsgruppen mit dem Log-rank Test, der gemäß Analyseplan stratifiziert nach dem ECOG Performance Status und der Messbarkeit der Erkrankung zur Baseline durchgeführt wurde. Es ergab sich eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von $p<0,0001$ zu Gunsten der Cabazitaxel-Gruppe. Dies veranschaulichen die abgebildeten Kaplan Meier Kurven:

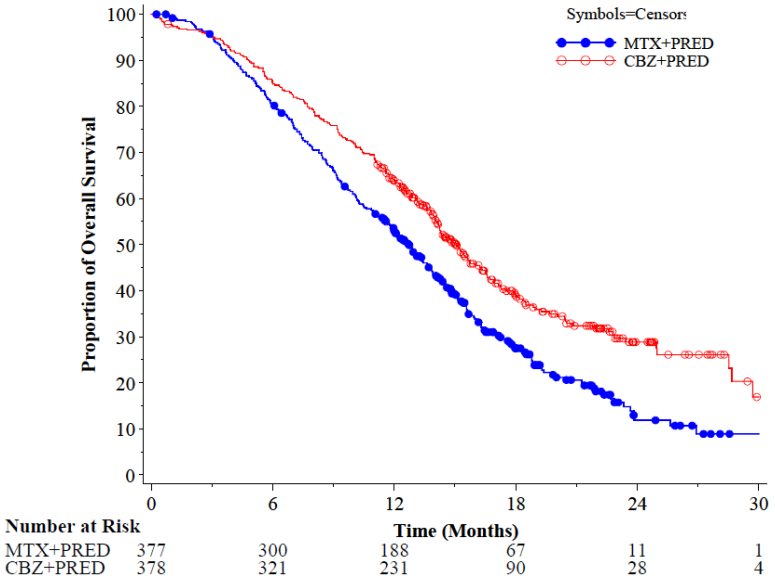


Abbildung 2: Gesamtüberlebenszeit in der ITT-Population

Tabelle 4-12: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der Überlebenszeiten in beiden Studienarmen

	Mitoxantron n=377	**Cabazitaxel** n=378	
Todesfälle	279 (74%)	234 (62%)	
Zensierte Fälle	98 (26%)	144 (38%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression①	HR = 0,70 (95%-KI: 0,59 – 0,83)		
Stratifizierter Log-rank-Test①	p < 0,0001		
Kaplan-Meier Kenngrößen	**Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit mit 95%-Konfidenzintervallen**		**NNT* (95%-KI)**
t = 6 Monate	80% (76% - 84%)	85% (81% - 88%)	20 ($-\infty$ - -317) $\cup$ (10 - ∞)
t = 12 Monate	53% (48% - 58%)	64% (59% - 68%)	9 (6 – 17)
t = 18 Monate	28% (23% - 33%)	39% (33% - 44%)	9 (6 – 28)
T = 24 Monate	12% (7% - 17%)	29% (23% - 35%)	6 (4 – 11)
	Geschätzte Überlebenszeit in Monaten mit 95%-KI, sofern verfügbar		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	7,1	9,2	2,1
Median (50. Perzentil)	12,7 (11,6 – 13,7)	15,1 (14,1 – 16,3)	2,4
75. Perzentil	18,8	28,5	9,7
Weibull-Modell③	14,0 (13,1 – 14,9)	18,2 (17,0 – 19,4)	4,2 (2,7 – 5,7)

②Zur Schätzung des Hazard Ratios (HR) kam gemäß Studienprotokoll zusätzlich eine Cox-Proportional-Hazards Regression zum Einsatz, der ein exponentielles Überlebenszeitmodell zu Grunde liegt. Die stratifizierenden Variablen ECOG Performance Status und die Messbarkeit der Erkrankung zur Baseline wurden gemäß Analyseplan in diesem Modell berücksichtigt.

② Ergebnis der konfirmatorischen Analyse

***** NNT (Number needed to treat), um mit Cabazitaxel im angegebenen Zeitraum einen Todesfall zu vermeiden

③ Zusätzlich zum medianen wurde das mittlere Überleben berechnet. Dazu wurden Weibull-Überlebenszeitmodelle an die Kaplan-Meier-Kurven angepasst (Pamar 1995).

Das Weibull Modell ergab folgende mittlere Überlebenszeiten: Mitoxantron 14,0 Monate (95%-KI: 13,1-14,9); Cabazitaxel 18,2 Monate (95%-KI: 17,0-19,4); Differenz 4,2 Monate (95%-KI: 2,7-5,7). Details der Ausarbeitung finden sich im Dokument „Ausarbeitung Weibull-Modellierung von OS in TROPIC“ (Sanofi Aventis 2011).

4.3.1.3.2 Endpunkt progressionsfreie Überlebenszeit – RCT

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
TROPIC	Progressionsfreies Überleben (PFS) war als ein zusammengesetzter Endpunkt definiert als Zeitraum vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Auftreten entweder einer Tumorprogression, PSA-Progression, Schmerzprogression oder dem Tod.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPIC	niedrig	nein	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Für die Definition des PFS wurden drei Zielparameter (PSA, Tumorprogression nach RECIST, Schmerz) kombiniert. Die Verwendung von Schwellenwerten anstelle der kontinuierlichen Maße für die PSA und den Schmerz könnte einen verzerrenden Faktor darstellen. Da es sich um zwei objektiv messbare Werte (PSA, Tumorprogression) sowie Literatur-basierte Schwellenwerte für die Definition der Schmerz-Response handelt, wurde der Einfluss als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotential des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ wurde daher unter Berücksichtigung und Gewichtung der in Tabelle 4-14 genannten Faktoren sowie der ausgefüllten Formulare zum Verzerrungspotenzial im Anhang 4-G insgesamt als „niedrig“ beurteilt.

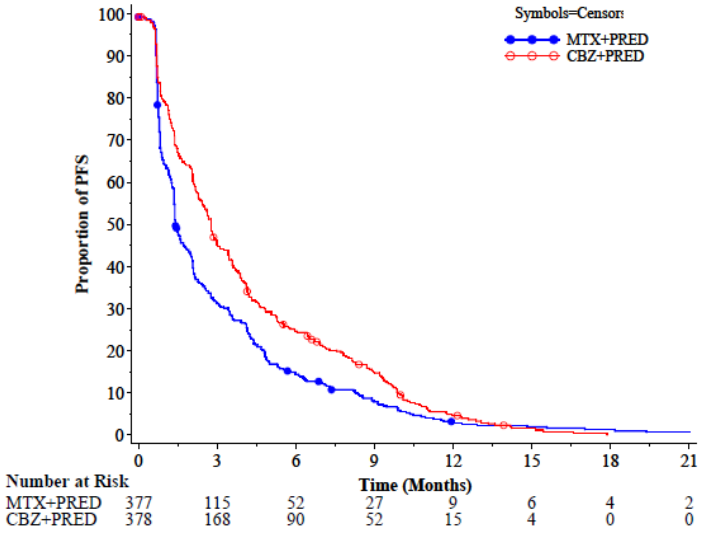


Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-15: Ergebnisse für progressionsfreie Überlebenszeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Mitoxantron n=377	**Cabazitaxel n=378**	
Anzahl der Patienten mit PFS Event	367 (97,3%)	364 (96,3%)	
Anzahl der zensierten Patienten	10 (2,7%)	14 (3,7%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression	HR = 0,74 (95%-KI: 0,64 – 0,86)		
Stratifizierter Log-rank-Test	p < 0,0001		
Kaplan-Meier Kenngrößen	**Geschätzte progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit mit 95%-Konfidenzintervallen**		
t = 3 Monate	31% (27% - 36%)	45% (40% - 50%)	
t = 6 Monate	14% (11% - 18%)	25% (20% - 29%)	
t = 9 Monate	8% (5% - 11%)	15% (11% - 19%)	
t = 12 Monate	3% (1% - 5%)	5% (3% - 7%)	
	Geschätzte progressionsfreies Überlebenszeit in Monaten mit 95%-KI, sofern verfügbar		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	0,8	1,2	0,4
Median (50. Perzentil)	1,4 (1,4 - 1,7)	2,8 (2,4 - 3,0)	1,4
75. Perzentil	4,2	6,0	1,8

Die Definition der medianen progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) basierte auf dem Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tumorprogression, PSA-Progression oder Schmerzprogression. Es wurde das jeweils zuerst auftretende Ereignis gezählt.

Die mediane PFS betrug bei Patienten der Cabazitaxel-Gruppe 2,8 (95%-KI: 2,4-3,0) Monate im Vergleich zu 1,4 (95%-KI: 1,4-1,7) Monaten bei der Mitoxantron-Gruppe (Log-rank Test: p<0,0001). Die Hazard Ratio betrug 0,74 (95%-KI: 0,64-0,86).

4.3.1.3.3 Endpunkt Schmerz Progression und Ansprechrate – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzprogression

Studie	Operationalisierung
TROPIC	Die Auswertung von Schmerzen erfolgte basierend auf der McGill-Melzack „present pain intensity“ (PPI) Skala sowie dem Schmerzmittelverbrauch (anhand Morphin-Äquvalenten). Eine **Schmerzprogression** wurde als Anstieg des medianen PPI Wertes um ≥1 Punkte vom Referenzwert oder als ≥25%iger Anstieg im durchschnittlichen Verbrauch an Schmerzmitteln oder palliativer Strahlentherapie definiert. Ein **Schmerz-Ansprechen** wurde bei allen Patienten bestimmt, welche bei der Basisdatenerhebung einen medianen PPI Wert von mindestens 2 oder einen medianen Analgesic Score (AS, basierend auf dem mittleren Tagesverbrauch an Analgetika in Morphin-Äquivalenten) Wert von mindestens 10, oder beides, aufzeigten. Die Definition bezog sich auf eine Reduzierung von mindestens 2 Punkten im Vergleich zum medianen Basis PPI-Wert ohne Anstieg des AS oder einer mindestens 50%igen Verringerung des AS ohne gleichzeitigen Anstieg des PPI, beibehalten für mindestens drei Wochen.

Die beiden verwendeten Scores (McGill-Melzack PPI-Skala und Analgesic Score) sind Standardmaße zur Erhebung von Schmerz. Beim McGill Pain Questionnaire handelt es sich um einen international anerkannten Fragebogen zur Erhebung von patientenberichteten Outcomes. Der Analgesic Score, der ebenfalls häufig in Studien verwendet wird, gibt Auskunft darüber, wieviel Schmerzmittel ein Patient durchschnittlich verbraucht und damit indirekt über die Intensität der Schmerzen. (Kohlmann 2011)

Schmerz wird als ein wichtiger Parameter der patientenberichteten Lebensqualität gesehen und ist eine Domäne in den meisten gängigen Fragebögen zur Lebensqualität, zum Beispiel im World Health Organisation Quality of Life Questionnaire/ WHOQOL. (Power 1999) Insbesondere bei Tumorerkrankungen und speziell auch beim Prostatakarzinom ist der Schmerz als ein Aspekt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von bedeutender klinischer Relevanz. (Kohlmann 2011; Ramiah 2008)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schmerzprogression und Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPIC	niedrig	nein	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die mögliche Verzerrung („sonstiger Punkte“) aufgrund einer nachträglichen Änderung zur Auswertung des Endpunkts Schmerz wurde als niedrig beurteilt, da es sich um eine Eingrenzung der erfassten Schmerzen auf „tumor-related“, d.h. der Krebserkrankung ursächlich zugeordnete Schmerzen handelt, und letztere durch die Einschätzung des Arztes, dass die Krankheit fortschreitet, entsprechend bestätigt wurde. Weiterhin wurden Schmerzen nur mittels „Ansprechen“ bzw. „Progression“ (bei der Überschreitung prädefinierter Schwellenwerte) berichtet, die erreichten Werte (Mittelwert oder Median) auf der kontinuierlichen Skala zur Schmerzmessung wurden nicht berichtet. Da diese Regeln jedoch auf beide Behandlungsgruppen zutreffen, ist das Verzerrungspotenzial dieses Aspekts ebenfalls als niedrig zu beurteilen. Das Verzerrungspotential des Endpunkts Schmerz wurde unter Berücksichtigung und Gewichtung der in Tabelle 4-17 genannten Faktoren sowie der ausgefüllten Formulare zum Verzerrungspotenzial im Anhang 4-G insgesamt als „niedrig“ beurteilt.

Schmerzprogression

Der Median der Zeit bis zur Schmerz-Progression lag in der Cabazitaxel-Gruppe bei 11,1 Monaten (aus Kaplan Meier Kurve). Die Kaplan Meier Kurve für die Mitoxantrongruppe erreichte nicht die kumulative 50% Schmerz-Progressions-Wahrscheinlichkeit. In der Mitoxantron-Gruppe trat Schmerz-Progression im Beobachtungszeitraum bei weniger als 50% der eingeschlossenen Patienten ein, so dass ein Median für diese Gruppe nicht angegeben werden kann. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen bezüglich der Zeitspanne bis zur Schmerzzunahme besteht nicht. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt in der ITT-Population - bezogen auf die Zeit bis zu einem Anstieg der Schmerzen („probability of progression free at 3/6/19/12 month“) - für die Cabazitaxel-Gruppe in den ersten drei Monaten der Therapiephase deskriptiv einen leicht günstigeren, im Zeitraum von 9 bis 15 Monaten einen leicht ungünstigeren Verlauf. Insgesamt nahm der Schmerz bei 29,9% der Patienten der Cabazitaxel-Gruppe und bei 26,0% der Patienten der Mitoxantron-Gruppe zu. (Kohlmann 2011)

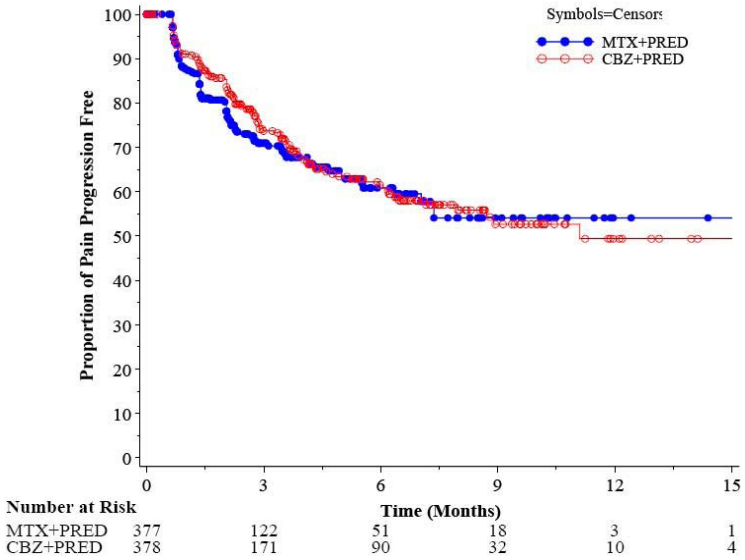


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve Schmerz-Progression – ITT-Population (Sanofi Aventis 2010b)

Tabelle 4-18: Schmerzprogression

	Mitoxantron n=377	**Cabazitaxel n=378**	
Anzahl der Patienten mit Schmerz-Progression	98 (26,0%)	113 (29,9%)	
Anzahl der zensierten Patienten	279 (74,0%)	265 (70,1%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression	HR = 0,91 (95%-KI: 0,69 – 1,19)		
Stratifizierter Log-rank-Test	p = 0,5192		
Kaplan-Meier Kenngrößen	**Geschätzte Wahrscheinlichkeit für Freiheit von Schmerzprogression mit 95%-Konfidenzintervallen**		
t = 3 Monate	71% (65% - 76%)	74% (68% - 78%)	
t = 6 Monate	61% (53% - 67%)	61% (55% - 67%)	
t = 9 Monate	54% (45% - 62%)	53% (45% - 62%)	
t = 12 Monate	54% (45% - 62%)	49% (39% - 59%)	
	Geschätzte Zeit für Freiheit von Schmerzprogression in Monaten mit 95%-KI, sofern verfügbar		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	2,2	2,9	0,7
Median (50. Perzentil)	Nicht erreicht***	11,1 (8,0 - ∞)	-
75. Perzentil	Nicht erreicht***	Nicht erreicht***	-
Schmerz Ansprechrate*			
Anzahl der analysierten Patienten*	N=168	N=174	
Ansprechrate (%) (95%-KI)	13 Pat. (7,7%) (3,7% - 11,8%)	16 Pat. (9,2%) (4,9% - 13,5%)	p-Wert** p = 0,6286

* Schmerz Ansprechen wurde bei allen Patienten analysiert, welche bei der Basisdatenerhebung einen medianen PPI Wert von mindestens 2 oder einen medianen AS-Wert von mindestens 10 oder beides aufzeigten (174 Cabazitaxel-Patienten [46,0%], 168 Mitoxantron-Patienten [44,6%]). Die Definition bezog sich auf eine Reduzierung von mindestens 2 Punkten im Vergleich zum medianen Basis PPI Wert ohne Anstieg des AS oder einer mindestens 50%igen Verringerung des AS ohne gleichzeitigen Anstieg des PPI, beibehalten für mindestens drei Wochen.

** Die Verteilung der Häufigkeiten wurde auf Basis des Chi-Quadrat-Tests analysiert.

*** Die Kaplan-Meier Kurven erreichten nicht die kumulative 50% bzw. 75% Schmerz-Progressions-Wahrscheinlichkeit.

Schmerz-Ansprechen

Eine Reduzierung der Schmerzen, gemessen mittels Schmerz-Ansprechrate, wurde nicht bei allen, sondern nur bei Patienten mit einem medianen PPI-Wert von ≥2 auf der McGill-Skala und/oder einem mittleren AS von ≥10 Punkten an der Baseline ermittelt. Dies betraf 174 Cabazitaxel-Patienten (46,0%) und 168 Mitoxantron-Patienten (44,6%). Deskriptiv kann ein leichter Vorteil der Cabazitaxel-Gruppe beobachtet werden (9,2% Ansprechrate in der

Cabazitaxel-Gruppe versus 7,7% in der Mitoxantron-Gruppe). Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich Schmerz-Response nicht vor. (Kohlmann 2011)

10 Patienten der Cabazitaxel Studienpopulation im Vergleich zu 4 Patienten der Mitroxantron Population hatten die Besuche zum Messen der Schmerztherapie nicht oder verspätet wahrgenommen. Da dies die statistische Auswertung beeinträchtigt haben könnte, wurden entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die Auswertungen (im Studienbericht S.89 zeigten vergleichbare Ergebnisse. (Sanofi Aventis 2010b)

Analyse der Einzelkomponenten PPI- Score

Zusätzlich wurde in der vorliegenden Studie die Veränderung der PPI-Scores der Patienten beider Gruppen während der Behandlung im Vergleich zur Baseline-Erhebung analysiert. Insgesamt sind die PPI-Scores der beiden Behandlungsarme vergleichbar. In der Cabazitaxel-Gruppe zeigen 21,3% der Patienten eine Verbesserung, in der Mitoxantron-Gruppe 18,2%. 46,2% in der Cabazitaxel-Gruppe zeigten einen stabilen Verlauf gegenüber 49,7% in der Mitoxantron-Gruppe, während eine Verschlechterung bei 32,4% der Cabazitaxel-Gruppe und 32,1% der Mitoxantron-Gruppe zu verzeichnen war. (Kohlmann 2011)

Wirkstoff	verbessert	unverändert	verschlechtert	N
CBZ+PRED	21,3%	46,2%	32,4%	333
MTX+PRED	18,2%	49,7%	32,1%	324

Abbildung 5: Veränderung des PPI-Scores

Aus den Daten ergibt sich deskriptiv ein leicht besserer Verlauf für die Cabazitaxel-Gruppe dieser ist allerdings nicht statistisch signifikant. (Tombal 2011)

Aus den Einzelkomponenten der PPI und AS-Scores wurden für jeden Zyklus jeweils kumulierte AUCs (Area under the Curve, Fläche unter der Kurve) berechnet und die durchschnittlichen AUCs der beiden Behandlungsgruppen vom 1. bis zum 10. Zyklus miteinander verglichen. Je höher die Lage der PPI-AUC ist, desto höher ist auch das Schmerzempfinden der Patienten. Den Verläufen der AUCs zufolge, berichten Patienten der Cabazitaxel-Gruppe deskriptiv weniger Schmerzen im Vergleich zu Patienten der Mitoxantron-Gruppe. Dies gilt insbesondere in den Zyklen 7 bis 10. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. (Tombal 2011)

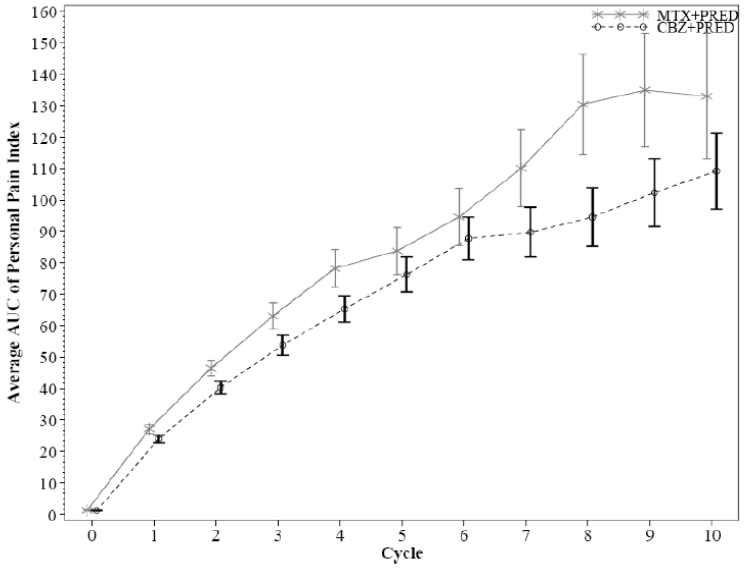


Abbildung 6: Durchschnittliche AUC des PPI-Scores für beide Behandlungsgruppen, Quelle: Studienbericht S.93 (Sanofi Aventis 2010b)

Eine höhere Rate des AS entspricht einem höheren Analgetikaverbrauch. Hier zeigt sich fast kein Unterschied zwischen den durchschnittlichen AS-AUCs, die Werte der Cabazitaxel-Gruppe liegen nur geringfügig unter denen der Mitoxantron-Gruppe. (Tombal 2011)

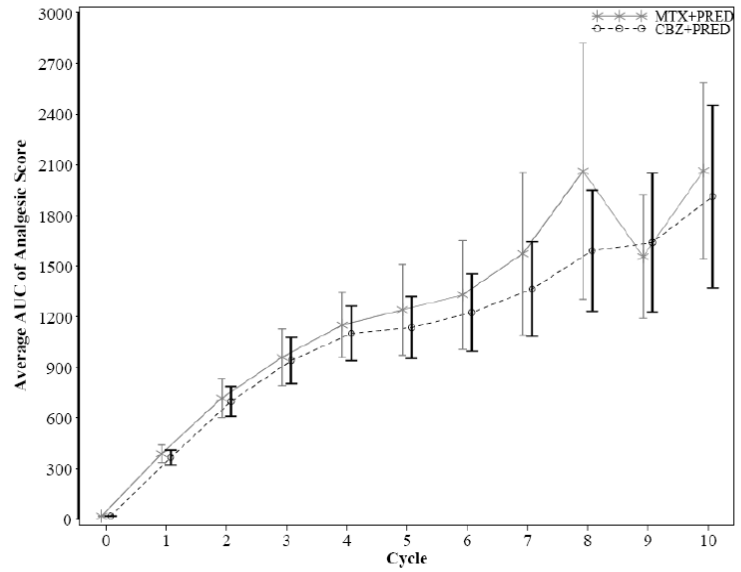


Abbildung 7: Durchschnittliche AUC des AS-Scores für beide Behandlungsgruppen, Quelle: Studienbericht S.94 (Sanofi Aventis 2010b)

4.3.1.3.4 Endpunkt Tumorprogression und Ansprechrate – RCT

Tabelle 4-19: Operationalisierung vom Endpunkt Tumorprogression

Studie	Operationalisierung
TROPIC	1. Anzahl der Patienten mit Gesamtansprechrate des Tumors („objective response“): Dieser Endpunkt wurde nur bei Patienten mit mHRPC nach RECIST beurteilt (siehe auch Einschlusskriterien, Tabelle 4-55). Die „objective Response“ war als „complete response (CR) oder „partial response“ (PR) auf der Basis der RECIST-Kriterien definiert. Die Beurteilung basiert auf prädefinierten, regelmäßigen Untersuchungen mittels CT, MRT bzw. Knochenscans. 2. Zeit bis zur Tumorprogression: Dieser Endpunkt wurde nur bei Patienten mit messbarer Erkrankung beurteilt (siehe auch Einschlusskriterien, Tabelle 4-55). Die Bewertung der Tumoransprechrate oblag einer Bewertung nach RECIST und basierte auf prädefinierten, regelmäßigen Untersuchungen mittels CT, MRT bzw. Knochenscans.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Tumorprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPIC	niedrig	nein	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die mögliche Verzerrung („sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte“) aufgrund einer nachträglichen Einbeziehung der Analyse „Zeit bis zur Tumorprogression“ wurde als niedrig beurteilt, da die zu Grunde liegenden Kriterien nach RECIST klar definierte apparative Untersuchungsergebnisse sind, die bereits im Studienprotokoll vorgesehen waren

und vom Studienstart fortlaufend erfasst wurden. Das Verzerrungspotential des Endpunkts „Tumorprogression“ wurde unter Berücksichtigung und Gewichtung der in Tabelle 4-20 sowie der im Formular zum Verzerrungspotenzial genannten Faktoren insgesamt als „niedrig“ beurteilt.

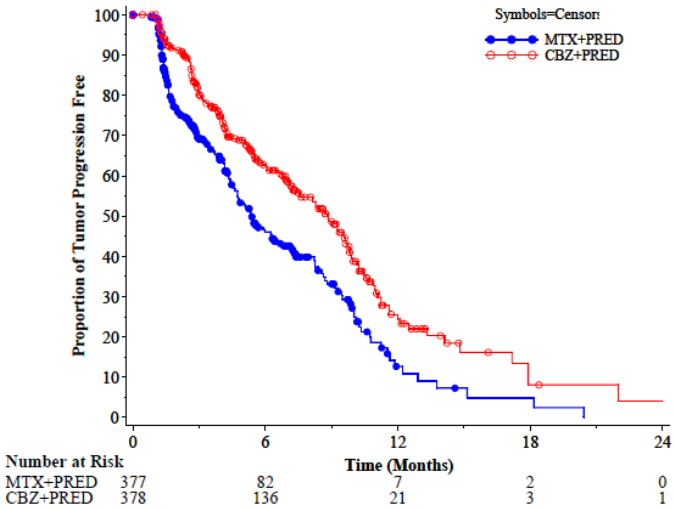


Abbildung 8: Tumorprogression

Tabelle 4-21: Tumor-Progression

	Mitoxantron n=377	**Cabazitaxel n=378**	
Anzahl der Patienten mit Tumor-Progression	180 (47,7%)	170 (45,0%)	
Anzahl der zensierten Patienten	197 (52,3%)	208 (55,0%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression	**HR = 0,61 (95%-KI: 0,49-0,76)**		
Stratifizierter Log-rank-Test	P < 0,0001		
Kaplan-Meier Kenngrößen	**Geschätzte Wahrscheinlichkeit für Freiheit von Tumorprogression mit 95%-Konfidenzintervallen**		
t = 3 Monate	69% (63% - 74%)	80% (75% - 84%)	
t = 6 Monate	46% (39% - 52%)	63% (57% - 68%)	
t = 9 Monate	33% (26% - 40%)	49% (42% - 55%)	
t= 12 Monate	13% (7% - 20%)	24% (17% - 32%)	
	Geschätzte Zeit für Freiheit von Tumorprogression in Monaten mit 95%-KI, sofern verfügbar		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	2,3	3,9	1,6
Median (50. Perzentil)	5,4 (4,7-6,5)	8,8 (7,4-9,6)	3,4
75. Perzentil	10	12	2,0
Tumor-Ansprechrate*			
Anzahl der analysierten Patienten**	204	201	
Ansprechrate (%) (95%-KI)	9 (4,4%) (1,6 - 7,2)	29 (14,4%) (9,6 - 19,3)	p-Wert*** p = 0,0005

* Tumorprogression wurde auf der Basis der "Response Evaluation Criteria In Solid Tumors" [RECIST] bewertet.

** Tumor Ansprechraten wurden nur ausgewertet für Patienten mit messbarer Krankheit nach RECIST Kriterien [RECIST]

*** Die Verteilung der Häufigkeiten wurde auf Basis des Chi-Quadrat-Tests analysiert

Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug 8,8 Monate in der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zu 5,4 Monaten in der Mitoxantron-Gruppe, die Hazard Ratio 0,61 (95%-KI: 0,49 - 0,76; p<0,001). 14,4% der Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe (95%-KI: 9,6 - 19,3) im Vergleich zu 4,4% (95%-KI: 1,6 - 7,2) der Patienten in der Mitoxantron-Gruppe zeigten ein Tumor-Ansprechen nach RECIST Kriterien.

4.3.1.3.5 Endpunkt PSA-Progression und -Ansprechrate – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Endpunkt PSA

Studie	Operationalisierung
TROPIC	Das PSA wurde während der 28 Tage vor der 1. Infusion (protocol-defined rising PSA), sowie alle 3 Wochen während der Behandlungsperiode (an Tag 1 vor jeder Infusion) und zum Ende der Studienbehandlung gemessen. Zusätzlich wurde während der ersten 6 Monate in der Folgebeobachtung alle 6 Wochen der PSA-Wert gemessen bis zur dokumentierten Progression oder dem Beginn einer anti-neoplastischen Therapie. In der Folgebeobachtungszeit wurden die Messungen alle drei Monate durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit zur gewährleisten, mussten die Messungen für einen Patienten immer im selben Labor durchgeführt werden (von Studienbeginn bis Studienende). Eine mögliche PSA Response wurde bei Patienten, die an der Baseline PSA ≥20ng/mL hatten, analysiert. Die PSA-Response war definiert als PSA-Verminderung um ≥50% bestätigt durch eine zweite Messung nach spätestens 3 Wochen. Die Dauer der „PSA-Response“ war der Zeitraum, im dem der erste und der letzte gemessene Wert den vorher definierten Kriterien entsprachen. Eine PSA-Progression wurde bei allen Patienten analysiert (ITT). Sie war definiert als Anstieg auf ≥25% über Nadir der PSA Konzentration unter Voraussetzung eines Anstieges des absoluten PSA-Wertes von ≥5% µg/L für Männer ohne PSA Response, oder ≥ 50% über Nadir für auf PSA ansprechende Patienten. Bestätigt wurde dies durch einen ≥25% Anstieg über dem Basiswert eine Woche später gemessen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt PSA-Progression und -Ansprechrate in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPIC	niedrig	ja	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die PSA-Werte wurden mittels „Ansprechen“ bzw. „Progression“ (bei der Überschreitung prädefinierter Schwellenwete) berichtet, die erreichten Werte (Mittelwert oder Median) auf der kontinuierlichen Skala der PSA-Werte wurden nicht berichtet. Da diese Regeln jedoch auf beide Behandlungsgruppen zutreffen, ist das Verzerrungspotenzial dieses Aspekts als niedrig zu beurteilen. Die Analyse der PSA-Response als dichotomer Parameter auf der Basis eines kontinuierlichen Messwertes (Laborwert) auf einem zugrunde gelegten Schwellenwerte ist zudem in der Literatur anerkannt. (Bubley 1999) Das Verzerrungspotential des Endpunkts PSA-Progression und -Ansprechrate wurde unter Berücksichtigung und Gewichtung der in Tabelle 4-22 genannten Faktoren sowie der ausgefüllten Formulare zum Verzerrungspotenzial im Anhang 4-G insgesamt als niedrig eingestuft.

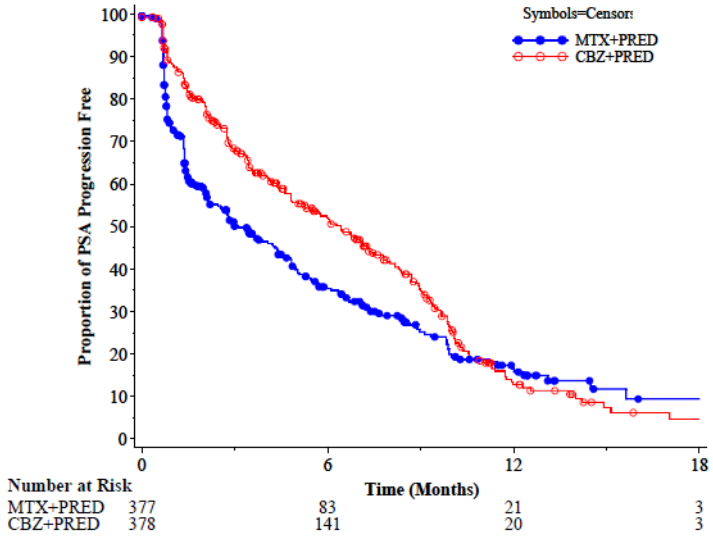


Abbildung 9: PSA-Progression

Tabelle 4-23: PSA-Progression

	Mitoxantron n=377	**Cabazitaxel n=378**	
Anzahl der Patienten mit PSA-Progression	252 (66,8%)	252 (66,7%)	
Anzahl der zensierten Patienten	125 (33,2%)	126 (33,3%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression	HR = 0,75 (95%-KI: 0,63-0,90)		
Stratifizierter Log-rank-Test	P = 0,0010		
Kaplan-Meier Kenngrößen	**Geschätzte Wahrscheinlichkeit für PSA-Progressionsfreiheit mit 95%-Konfidenzintervallen**		
t = 3 Monate	50% (45% - 55%)	68% (63% - 73%)	
t = 6 Monate	35% (30% - 41%)	52% (46% - 57%)	
t = 9 Monate	25% (20% - 31%)	35% (29% - 40%)	
t = 12 Monate	17% (12% - 22%)	13% (9% - 18%)	
	Geschätzte Zeit für PSA-Progressionsfreiheit in Monaten mit 95%-KI, sofern verfügbar		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	0,9	2,2	1,3
Median (50. Perzentil)	3,1 (2,2-4,4)	6,4 (5,1-7,3)	3,3
75. Perzentil	9,1	10,1	1,0
PSA-Ansprechrate*			
Anzahl der analysierten Patienten*	325	329	
Ansprechrate (%) (95%-KI)	58 (17,8%) (13,7-22,0)	129 (39,2%) (33,9-44,5)	p-Wert** p = 0,0002

* Prostata-spezifisches Antigen (PSA) Ansprechen war definiert als eine mindestens 50%ige Reduzierung der Serum-PSA-Konzentration, für Patienten welche mindestens eine 20 µg/L Konzentration bei der Basisdatenerhebung aufzeigten, bestätigt durch wiederholtes Messen des PSA-Wertes nach mindestens 3 Wochen.

** Die Verteilung der Häufigkeiten wurde auf Basis des Chi-Quadrat-Tests analysiert

Die PSA-Ansprechrate der Cabazitaxel-Gruppe betrug 39,2% (95%-KI: 33,9-44,5) im Vergleich zu 17,8% (95%-KI: 13,7-22,0) in der Mitoxantron-Gruppe. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 6,4 Monate (95%-KI: 5,1-7,3) für Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe, verglichen mit 3,1 Monaten (95%-KI: 2,2 - 4,4) bei Patienten in der Mitoxantron-Gruppe und bei einer Hazard Ratio von 0,75 (95%-KI: 0,63-0,90) und einem p-Wert von 0,001 (stratifizierter Log-rank-Test).

4.3.1.3.6 Endpunkt Sicherheit – RCT

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit

Studie	Operationalisierung
TROPIC	Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignisse (UE) – inklusive Berichterstattung einzelner Ereignisse sowie deren Schweregrad nach NCI. Anzahl Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) Anzahl Studienabbrecher Anzahl Studienabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
TROPIC	niedrig	nein	ja	nein	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Es wurden neben den unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) alle Ereignisse nach Organsystemen und Schweregraden und alle Einzelereignisse mit einem Schweregrad von mind. 3 bis zu 30 Tagen nach Ende der Behandlung (Behandlungsphase) erfasst und berichtet. Alle SUE und alle UE, für die ein Kausalzusammenhang mit der Behandlung vermutet wurde, wurden bis zur endgültigen Klärung beobachtet. Zudem wurden Sicherheitsanalysen durchgeführt und vom unabhängigen Daten Monitoring Komitee (IDMC) beurteilt. Als einziger möglicher „sonstiger" Verzerrungsfaktor wurde eine nachträgliche Änderung der Definition einer Neutropenie als SUE gesehen: Zunächst wurde ein SUE auf der Basis der Laborwerte zugewiesen, nach der

Protokolländerung wurden nur noch klinisch relevante Neutropenien (Notwendigkeit der Therapieänderung oder -abbruch) als SUE gemeldet. Da diese Definition für beide Behandlungsgruppen gleichermaßen galt, wurde der verzerrende Einfluss als niedrig eingestuft. Auch die nachträglich ausgegebene Empfehlung des IDMCs, Neutropenien entsprechend der ASCO-Leitlinien zu behandeln, wurde nicht als verzerrender Faktor bewertet, da er ebenfalls für beide Behandlungsgruppen zutrifft. Das Verzerrungspotential für die Sicherheits-bezogenen Zielparameter wurde insgesamt als niedrig beurteilt.

Tabelle 4-26: Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (UE) *

	Mitoxantron N (%), [95% KI]	**Cabazitaxel N (%), [95% KI]**
N	371	371
Patienten mit UE	328 (88,4)	355 (95,7)
Patienten mit Grad ≥3 UE	146 (39,4), [34,4 - 44,4]	213 (57,4), [52,4 - 62,5]
Patienten mit schwerwiegenden UE	77 (20,8), [16,7 - 25,1]	145 (39,1), [34,1 - 44,1]
Patienten mit UE, welche zum Abbruch der Behandlung führt	31 (8,4), [5,7 - 11,6]	68 (18,3), [14,5 - 22,5]
Tod (Behandlungs- und Nachbehandlungsphase)	275 (74,1), [69,6 - 78,5]	227 (61,2), [56,1 - 66,2]
Patienten mit zum Tod führendem UE, davon	17 (4,6), [2,7 - 7,1]	19 (5,1), [3,1 - 8,8]
Krankheitsprogression, als UE berichtet	9 (2,4), [1,2 - 4,4]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]
Krankheits- Progression, Leberversagen	1 (0,3), [0,01 - 1,4]	0, [0,0 - 0,9]
Andere UE	7 (1,9), [0,9 - 3,8]	18 (4,9), [3,1 - 7,4]
*Unerwünschte Ereignisse, die während der Behandlung aufgetreten sind bzw. Konditionen, die sich während der Behandlung verschlechterten.		

Tabelle 4-27: Unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten, nach Organsystemen mit mehr als 10 Prozentpunkten Unterschied, alle Grade, zwischen Cabazitaxel und Mitoxantron (% der Patienten)

	Mitoxantron		**Cabazitaxel**	
	alle Grade	**Grad ≥3**	**alle Grade**	**Grad ≥3**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22,6	5,1	34,0	10,2
Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems vorwiegend aufgrund einer Myelosuppression	18,1	10,2	35,3	30,5
Erkrankungen des Nervensystems	22,4	3,8	41,2	4,9
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16,2	3,5	27,0	5,1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	48,0	1,6	73,3	12,4
Erkrankungen der Niere und Harnwege	11,3	2,4	30,7	8,6
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (primär Asthenie and Müdigkeit)	50,1	9,7	68,5	13,5

Tabelle 4-28: Unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten, bei Vorkommen in ≥5% der Patienten, Sicherheits-Population

	Mitoxantron		**Cabazitaxel**	
TEAE	**Alle Grade** **N (%), [95%-KI]**	**Grad ≥3** **N (%), [95%-KI]**	**Alle Grade** **N (%), [95%-KI]**	**Grad ≥3** **N (%), [95%-KI]**
Alle UE	328 (88,4), [84,7 - 91,5]	146 (39,4), [34,4 - 44,1]	355 (95,7), [93,1 - 97,4]	213 (57,4), [52,4 - 62,5]
Diarrhö	39 (10,5), [7,7 - 14,0]	1 (0,3),[0,01 - 1,4]	173 (46,6), [41,5 - 51,9]	23 (6,2), [4,1 - 9,0]
Ermüdung	102 (27,5), [23,0 - 32,3]	11 (3,0), [1,5 - 5,1]	136 (36,7), [31,7 - 41,7]	18 (4,9), [3,1 - 7,4]
Übelkeit	85 (22,9), [18,7 - 27,4]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]	127 (34,2), [29,4 - 39,1]	7 (1,9), [0,9 - 3,8]
Erbrechen	38 (10,2),) [7,4 - 13,7]	0 (0,0), [0 - 0,9]	84 (22,6), [18,5 - 27,1]	7 (1,9), [0,9 - 3,8]
Neutropenien	40 (10,8), [7,8 - 14,3]	26 (7,0), [4,8 - 9,9]	81 (21,8), [17,8 - 26,3]	79 (21,3), [17,2 - 25,8]
Asthenien	46 (12,4), [9,4 - 16,0]	9 (2,4), [1,2 - 4,4]	76 (20,5), [16,5 - 24,8]	17 (4,6), [2,7 - 7,1]
Obstipation	57 (15,4), [11,9 - 19,2]	2 (0,5), [0,1 - 1,9]	76 (20,5), [16,5 - 24,8]	4 (1,1), [0,4 - 2,7]
Hämaturie	14 (3,8), [2,2 - 6,2]	2 (0,5), [0,1 - 1,9]	62 (16,7), [13,1 - 20,7]	7 (1,9), [0,9 - 3,8]
Rückenschmerzen	45 (12,1), [9,0 - 15,8]	11 (3,0), [1,5 - 5,1]	60 (16,2), [12,6 - 20,2]	14 (3,8), [2,2 - 6,2]
Anorexie	39 (10,5), [7,7 - 14,0]	3 (0,8), [0,2 - 2,3]	59 (15,9), [12,5 - 20,0]	3 (0,8), [0,2 - 2,3]
Fieber	23 (6,2), [4,1 - 9,0]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]	45 (12,1), [9,0 - 15,8]	4 (1,1), [0,4 - 2,7]
Dyspnoe	17 (4,6), [2,7 - 7,1]	3 (0,8), [0,2 - 2,3]	44 (11,9), [8,8 - 15,5]	5 (1,3), [0,5 - 3,1]
Abdominalschmerz	13 (3,5), [1,9 - 5,7]	0 (0,0), [0 - 0,9]	43 (11,6), [8,5 - 15,3]	7 (1,9), [0,9 - 3,8]
Geschmacks-störungen	15 (4,0), [2,3 - 6,4]	0 (0,0), [0 - 0,9]	41 (11,1), [8,0 - 14,5]	0 (0,0), [0 - 0,9]
Anämie	20 (5,4), [3,3 - 8,0]	5 (1,3), [0,5 - 3,1]	40 (10,8), [7,8 - 14,3]	13 (3,5), [1,9 - 5,7]
Husten	22 (5,9), [3,8 - 8,8]	0 (0,0), [0 - 0,9]	40 (10,8), [7,8 - 14,3]	0 (0,0), [0 - 0,9]
Arthralgie	31 (8,4), [5,7 - 11,6]	4 (1,1), [0,4 - 2,7]	39 (10,5), [7,7 - 14,0]	4 (1,1), [0,4 - 2,7]
Alopezie	18 (4,9), [3,1 - 7,4]	0 (0,0), [0 - 0,9]	37 (10,0), [7,1 - 13,3]	0 (0,0), [0 - 0,9]
Periphere Ödeme	34 (9,2), [6,4 - 12,5]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]	34 (9,2), [6,4 - 12,5]	2 (0,5), [0,1 - 1,9]
Gewichtsabnahme	28 (7,5), [5,1 - 10,7]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]	32 (8,6), [6,1 - 11,9]	0 (0,0), [0 - 0,9]
Schmerzen in den Extremitäten	27 (7,3), [4,9 - 10,4]	4 (1,1), [0,4 - 2,7]	30 (8,1), [5,5 - 11,2]	6 (1,6), [0,7 - 3,3]
Periphere Neuropathie	4 (1,1), [0,4 - 2,7]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]	30 (8,1), [5,5 - 1,2]	2 (0,5), [0,1 - 1,9]

Schwindelgefühl	21 (5,7), [3,6 - 8,5]	2 (0,5), [0,1 - 1,9]	30 (8,1), [5,5 - 11,2]	0 (0,0), [0 - 0,9]
febrile Neutropenien	5 (1,3), [0,5 - 3,1]	5 (1,3), [0,5 - 3,1]	28 (7,5), [5,1 - 10,7]	28 (7,5), [5,1 - 10,7]
Kopfschmerzen	19 (5,1), [3,1 - 7,8]	0 (0,0), [0 - 0,9]	28 (7,5), [5,1 - 10,7]	0 (0,0), [0 - 0,9]
Harnwegsinfektion	11 (3,0), [1,5 - 5,1]	3 (0,8), [0,2 - 2,3]	27 (7,3), [4,9 - 10,4]	4 (1,1), [0,4 - 2,7]
Muskelspasmen	10 (2,7), [1,4 - 4,9]	0 (0,0), [0, 0,9]	27 (7,3), [4,9 - 10,4]	0 (0,0), [0, 0,9]
Dyspepsie	6 (1,6) - [0,7,3,3]	0 (0,0), [0, 0,9]	25 (6,7), [4,4 - 9,7]	0 (0,0), [0 - 0,9]
Dysurie	5 (1,3), [0,5 - 3,1]	0 (0,0), [0 - 0,9]	25 (6,7), [4,4 - 9,7]	0 (0,0), [0, 0,9]
Schleimhaut-entzündungen	10 (2,7), [1,4 - 4,9]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]	22 (5,9), [3,8 - 8,8]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]
Leukopenie	11 (3,0), [1,5 - 5,1]	5 (1,3), [0,5 - 3,1]	20 (5,4), [3,3 - 8,0]	14 (3,8), [2,2 - 6,2]
Thrombozytopenie	10 (2,7), [1,4 - 4,9]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]	20 (5,4), [3,3 - 8,0]	9 (2,4), [1,2 - 4,4]
Schmerz	18 (4,9), [3,1 - 7,4]	7 (1,9), [0,9 - 3,8]	20 (5,4), [3,3 - 8,0]	4 (1,1), [0,4 - 2,7]
Hypotonie	9 (2,4), [1,2 - 4,4]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]	20 (5,4), [3,3 - 8,0]	2 (0,5), [0,1 - 1,9]
Periphere sensorische Neuropathien	5 (1,3), [0,5 - 3,1]	0 (0,0), [0 - 0,9]	20 (5,4), [3,3 - 8,0]	1 (0,3), [0,01 - 1,4]
Abdominalschmerz	5 (1,3), [0,5 - 3,1]	0 (0,0), [0 - 0,9]	20 (5,4), [3,3 - 8,0]	0 (0,0), [0 - 0,9]
Knochenschmerz	19 (5,1), [3,1 -7,8]	9 (2,4), [1,2 - 4,4]	19 (5,1), [3,1 - 7,8]	3 (0,8), [0,2 - 2,3]
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	20 (5,4), [3,3 - 8,0]	3 (0,8), [0,2 - 2,3]	18 (4,9), [3,1 - 7,4]	2 (0,5), [0,1 - 1,9]

Unerwünschte Ereignisse

Bei 57,4% der Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe verglichen mit 39,4% der Patienten in der Mitoxantron-Gruppe kam es in der Behandlungsphase (bis zu 30 Tage nach Ende der Behandlung) zu unerwünschten Ereignissen (UE) mit Schweregrad 3 oder höher. Tabelle 4-26 zeigt die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die unter der Behandlung auftraten. Insgesamt traten unter der Behandlung in der Cabazitaxel-Gruppe bei 39,1% der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse auf, in der Mitoxantron-Gruppe lag diese Zahl bei 20,8% (Tabelle 4-26). Der Anteil Studienabbrecher aufgrund unerwünschter Ereignisse betrug 18,3% in der Cabazitaxel-Gruppe, verglichen mit 8,4% in der Mitoxantron-Gruppe.

Die Häufigkeit tödlicher unerwünschter Ereignisse (die nicht als Krankheitsprogress kodiert waren) betrug 4,9% in der Cabazitaxel-Gruppe und 1,9% in der Mitoxantron-Gruppe. Bei 70-80% der Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe kam es zu einem, im Rahmen einer chemotherapeutischen Therapie durchaus üblichen, ersten Auftreten einer Neutropenie (Definition basierend auf Laborwerten) innerhalb der ersten beiden Zyklen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren häufiger in der Cabazitaxel-Gruppe (145 Patienten, 39,1%; Grade ≥3, 35,6%) im Vergleich zur Mitoxantron-Gruppe (77 Patienten 20,8%; Grad ≥3, 18,1%).

Die häufigsten SUE (≥2%) in der Cabazitaxel-Gruppe waren febrile Neutropenien (6,7%, 95%-KI: 4,4 - 9,7), Neutropenien (4,9%, 95%-KI: 3,1 - 7,4), Diarrhö (2,4%; 95%-KI: 1,2 - 4,4), und Hämaturie (2,7%, 95%-KI: 1,4 - 4,9).

Die häufigsten SUE in der Mitoxantron-Gruppe waren Krankheitsprogression (3,0%, 95%-KI: 1,5% - 5,1%) und Lungenembolien (1,6%, 95%-KI: 0,7 - 3,3)

Todesfälle

Basierend auf der Anzahl behandelter Patienten (371 Patienten in jeder Gruppe) und dem Stichtag für die Beendigung der TROPIC-Studie (25. September 2009), waren 227 Patienten (61,2%, 95%-KI: 56,1 - 66,2) in der Cabazitaxel-Gruppe und 275 Patienten (74,1%, 95% KI: 69,6 - 78,5) in der Mitoxantron-Gruppe verstorben. Der Anteil aufgrund Krankheitsprogression verstorbener Patienten war 53,1% in der Cabazitaxel-Gruppe verglichen mit 68,2% in der Mitoxantron-Gruppe.

Der Anteil der Patienten, die unter der Therapie bzw. bis zu 30 Tagen nach Beendigung der Therapie (Beginn 1. Zyklus bis 30 Tage nach Beendigung der Therapie) verstarben, betrug in der Cabazitaxel-Gruppe 4,9% (95%-KI: 3,1 - 7,4) verglichen mit 2,4% (95%-KI: 1,2 - 4,4) in der Mitoxantron-Gruppe.

Der Anteil der Patienten, die in den ersten 60 Tagen nach Beginn der ersten Infusion verstarben, betrug in der Cabazitaxel-Gruppe 3,2% (95%-KI: 1,8 - 5,5) verglichen mit 1,3% (95%-KI: 0,5 - 3,1) in der Mitoxantron-Gruppe. Eine zeitnahe Überprüfung dieser Todesfälle durch das unabhängige Data Monitoring Komitee (IDMC) kam zu dem Schluss, dass sieben der Fälle auf Komplikationen im Zusammenhang mit einer Neutropenie zurückzuführen waren, die in den meisten Fällen im ersten Behandlungszyklus auftraten. Das IDMC gab daraufhin eine strikte Vorgabe zur Behandlung von Neutropenien nach ASCO Leitlinien an die Studienzentren. Im weiteren Verlauf der Studie wurden keine weiteren Todesfälle durch Neutropenie beobachtet.

Der Anteil der Patienten, die ab 30 Tage nach Beendigung der Therapie verstarben (in der post- treatment Phase), betrug für die Cabazitaxel-Gruppe 56,3% (95%-KI: 51,3 - 61,5) und für die Mitoxantron-Gruppe 71,7% (95%-KI: 67,0 - 76,2).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Häufigkeit des Auftretens von Neutropenien, basierend auf Laborwerten, Grad ≥3 betrug 81,7% unter Cabazitaxel und 58,0% unter Mitoxantron. Neutropenien, die als SUE (Notwendigkeit der Therapieänderung oder –abbruch) auftraten, traten mit einer Häufigkeit von 10,8% in der Mitoxantron-Gruppe verglichen mit 21,8% in der Cabazitaxel-Gruppe auf. Die Empfehlung zur strikten Anwendung der ASCO-Leitlinien nach einer ersten Analyse der

Todesfälle durch das IDMC führte dazu, dass keine weiteren tödlichen Neutropenien mehr auftraten (siehe auch Seite 72).

	MTX+PRED (N=371)		CBZ+PRED (N=371)	
Lab Abnormality	**Grade >= 1**	**Grade >= 3**	**Grade >= 1**	**Grade >= 3**
Anemia	302 (81.4%)	18 (4.9%)	361 (97.3%)	39 (10.5%)
Leukopenia	343 (92.5%)	157 (42.3%)	355 (95.7%)	253 (68.2%)
Lymphopenia	329 (88.7%)	142 (38.3%)	325 (87.6%)	125 (33.7%)
Neutropenia	325 (87.6%)	215 (58.0%)	347 (93.5%)	303 (81.7%)
Thrombocytopenia	160 (43.1%)	6 (1.6%)	176 (47.4%)	15 (4.0%)

MTX+PRED: Mitoxantrone + Prednisone/Prednisolone
CBZ+PRED: Cabazitaxel + Prednisone/Prednisolone

Abbildung 10: Anzahl (%) der Patienten mit abnormalem Hämatologie Test – Sicherheitspopulation

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten und zu deren Abbruch führten, waren in der Gruppe unter Cabazitaxel eine Neutropenie (2,4%), eine Hämaturie (1,3%), Diarrhoe, Fatigue, akutes Nierenversagen (jeweils 1,1%), sowie abdominelle Schmerzen, febrile Neutropenie, Sepsis und Nierenversagen (jeweils 0,8%). In der Gruppe unter Mitoxantron waren dies folgende Ereignisse: Asthenie, Rückenschmerzen, Lungenembolie, Kardiotoxizität sowie eine Verminderung der Ejektionsfraktion (jeweils 0,5%).

Zusammenfassung Endpunkt Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse traten häufiger in der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zur Mitoxantron-Gruppe (≥10 Prozentpunkte Unterschied zwischen den Gruppen bei allen Schweregraden) auf:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (34,0% Cabazitaxel, 22,6% Mitoxantron)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, vorwiegend Myelosuppression (35,3% Cabazitaxel, 18,1% Mitoxantron)
- Erkrankungen des Nervensystems (41,2% Cabazitaxel, 22,4% Mitoxantron)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (27,0% Cabazitaxel, 16,2% Mitoxantron)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (73,3% Cabazitaxel, 48,0% Mitoxantron)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (30,7% Cabazitaxel, 11,3% Mitoxantron)

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, vorwiegend Asthenie und Müdigkeit (68,5% Cabazitaxel, 50,1% Mitoxantron).

Eine Neutropenie vom Schweregrad ≥3 trat bei Patienten unter Cabazitaxel dreimal häufiger auf als unter Mitoxantron (27,5% vs. 8,4%). Febrile Neutropenien traten ebenfalls häufiger unter Cabazitaxel als unter Mitoxantron auf (7,5% vs. 1,3%).

Die Häufigkeit für schwere unerwünschte Ereignisse beträgt 39,1% in der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zu 20,8% in der Mitoxantron-Gruppe.

Weitere Todesfälle durch Neutropenien konnten durch die Vorgabe zur Behandlung nach ASCO Leitlinien vermieden werden (siehe auch Angaben zur strikten Vorgabe zur Behandlung von Neutropenien nach ASCO Leitlinien an die Studienzentren, Seite 72).

4.3.1.3.7 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 0.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

a) Präspezifizierte Subgruppenanalysen:

Für die folgenden prognostischen Faktoren wurden Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben durchgeführt: ECOG-Status, Messbarkeit der Erkrankung, Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien, Alter, Land, Schmerz zu Studienbeginn, PSA-Status, Zeit von der letzten Docetaxel-Verabreichung bis zur Randomisierung, Docetaxel-Dosis und Zeit bis zur Progression seit der letzten Docetaxel-Verabreichung.

Die folgenden Abbildungen aus dem Studienbericht stellen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen dar:

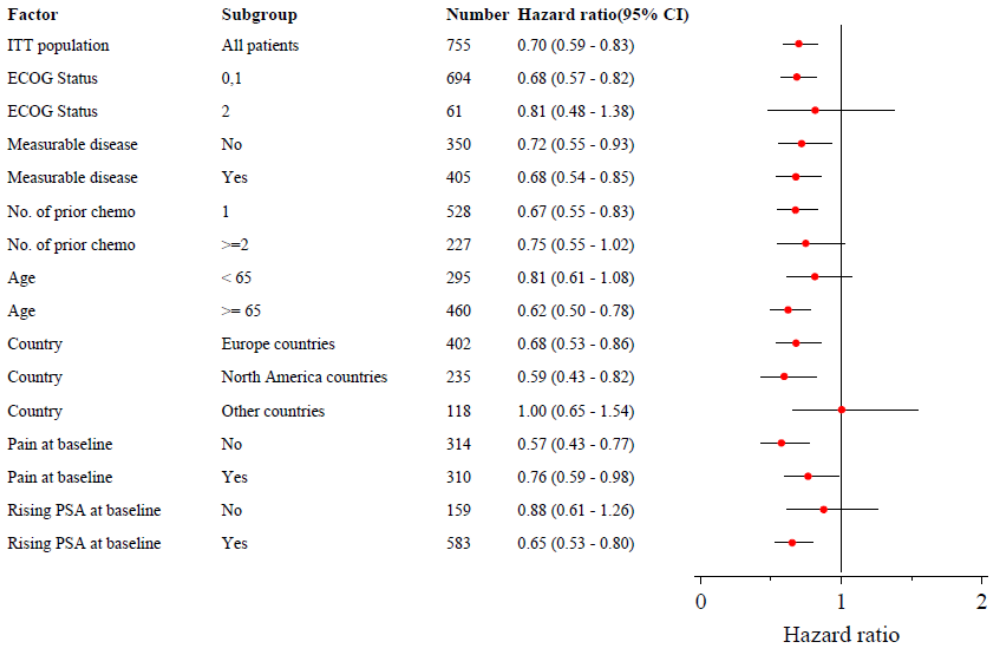


Abbildung 11: Subgruppen-Ergebnisse – Hazard Ratios, Gesamtüberleben für Baseline-Werte, Cabazitaxel vs. Mitoxantron, ITT-Population

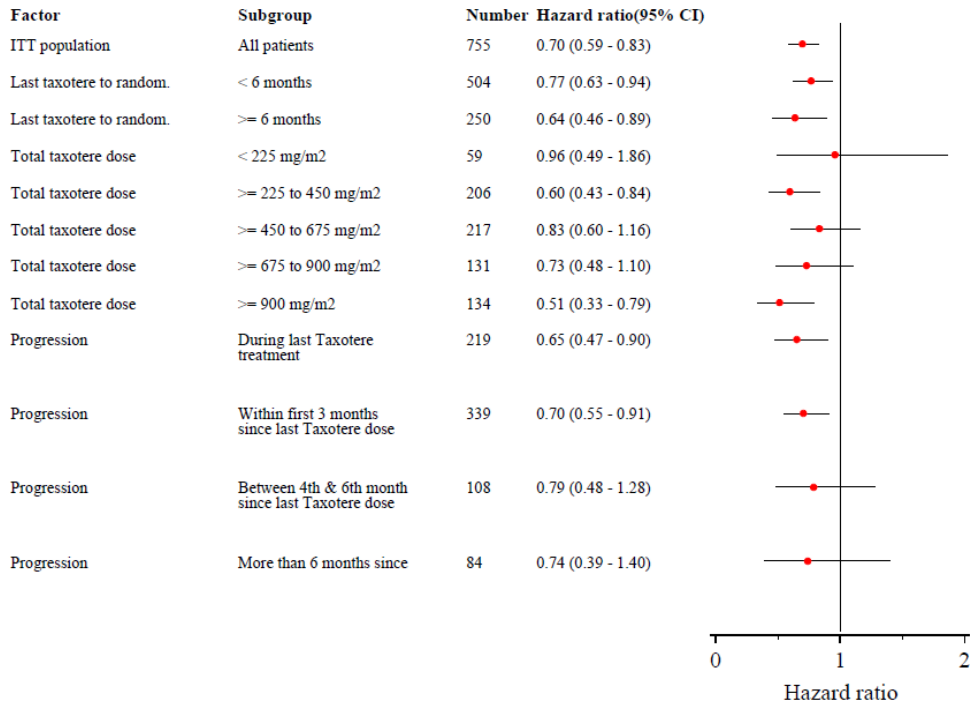


Abbildung 12: Subgruppen-Ergebnisse – Hazard Ratios, Gesamtüberleben, Taxotere-Dosis und Progression, Cabazitaxel vs. Mitoxantron, ITT-Population

Die oben abgebildeten Forest-Plots zeigen keine qualitative Interaktion zwischen Behandlung und jeweiliger Subgruppenzugehörigkeit, d.h. die Hazard Ratios weisen in den Subgruppen stets in Richtung eines Überlebenvorteils von Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron. Dies gilt insbesondere für die Subgruppen „messbare Erkrankung zur Baseline ja/nein“ und „Schmerz zur Baseline ja/nein“. Die detaillierten Analyseergebnisse unter Einbeziehung des jeweiligen subgruppenspezifizierenden Faktors und seiner Wechselwirkung mit der Behandlung sind nachfolgend aufgeführt.

Die folgende Tabelle aus dem Studienbericht der TROPIC Studie gibt die Ergebnisse von Cox Proportional Hazard Regressionen des Gesamtüberlebens wieder, wobei neben der Behandlung noch jeweils ein subgruppendefinierendes Merkmal und dessen Interaktion mit der Behandlung in das Modell mit einbezogen wurde. Die Hazard Ratios für den Behandlungsvergleich ergeben sich in diesen Modellen konsistent im Bereich von 0,66 bis 0,84 zu Gunsten von Cabazitaxel.

Tabelle 4-29: Univariate Überlebenszeitanalyse der prognostischen Faktoren und deren Interaktion mit der Behandlung, ITT-Population

Prognostic factor	Hazard ratio of treatment	Hazard ratio of prognostic factor	P-value of interaction
ECOG performance status 2 (yes vs no)	0.76 (0.57 - 1.00)	3.17 (2.40 - 4.19)	0.4761
Measurable disease (yes vs no)	0.70 (0.58 - 0.83)	1.26 (1.06 - 1.50)	0.5713
Number of prior chemotherapies >=2 (yes vs no)	0.71 (0.58 - 0.85)	0.93 (0.77 - 1.12)	0.5851
Age >=65 (yes vs no)	0.71 (0.59 - 0.85)	1.04 (0.87 - 1.24)	0.1102
Last taxotere to randomization <6 months (yes vs no)	0.70 (0.57 - 0.85)	1.79 (1.48 - 2.18)	0.3556
Last taxotere to progression <6 months (yes vs no)	0.67 (0.48 - 0.95)	2.31 (1.64 - 3.26)	0.9251
Total taxotere dose >=225 mg/m^2 (yes vs no)	0.84 (0.59 - 1.19)	1.18 (0.83 - 1.67)	0.2360
Pain (yes vs no)*	0.66 (0.54 - 0.80)	1.95 (1.60 - 2.37)	0.1305
Rising PSA (yes vs no)**	0.75 (0.61 - 0.92)	0.74 (0.61 - 0.92)	0.1794

* Pain: No is PPI<2 and AS<10 at baseline, Yes is otherwise
** Rising PSA: Yes is two consecutive PSA increase at baseline, No is otherwise

Es zeigt sich, daß ECOG PS zur Baseline, Meßbarkeit der Erkrankung zur Baseline, Zeit von letzter Taxotere-Dosis bis Randomisierung, Zeit von letzter Taxotere-Dosis bis Progression, Schmerz zur Baseline und PSA-Anstieg zur Baseline für das Gesamtüberleben jeweils relevante prognostische Faktoren sind. Die Interaktionen dieser Faktoren mit der Behandlung sind in all diesen Analysen jedoch nicht signifikant, woraus geschlossen werden kann, daß der Überlebensvorteil von Cabazitaxel bzgl. dieser Subgruppen und ihrer Komplemente konsistent ist.

Oder anders ausgedrückt: Für eine univariate Analyse des Gesamtüberlebens wurde eine Cox-Proportional-Hazards Regression mit Behandlung und jeweils den oben erwähnten prognostischen Faktoren und deren Interaktion mit der Behandlung angewendet. Eine weitere multivariate Cox-Proportional-Hazards Regression der Überlebenszeitanalyse schloss den Behandlungseffekt und alle in den univariaten Analysen untersuchten signifikanten prognostischen Faktoren mit ein.

Tabelle 4-30: Multivariate Überlebenszeitanalyse der prognostischen Faktoren, ITT-Population

Prognostic factor of significance	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Treatment (CBZ vs MTX)	0.75 (0.62 - 0.91)	0.0039
ECOG performance status 2 (yes vs no)	2.74 (2.03 - 3.71)	<0.0001
Measurable disease (yes vs no)	1.39 (1.15 - 1.70)	0.0009
Last Taxotere dose to randomization (<=6 months vs >6 months)	2.04 (1.63 - 2.55)	<0.0001
Baseline pain assessed (1=Yes, 0=No)	1.92 (1.57 - 2.34)	<0.0001

* Pain: No is PPI<2 and AS<10 at baseline, Yes is otherwise

Die univariaten und multivariaten Überlebenszeitanalysen demonstrieren die Konsistenz und Robustheit des Gesamtüberlebensvorteils für die Cabazitaxel-Gruppe. (Sanofi Aventis 2010b)

Ergänzende Erläuterungen zu den Subgruppenanalysen:

- Subgruppe < 225 mg/m2 Docetaxel:

Die Subgruppenanalyse der 59 Patienten, die eine kumulative Docetaxel-Dosis von weniger als 225 mg/m2 erhalten hatten (29 Patienten im Cabazitaxel-Arm, 30 Patienten im Mitoxantron-Arm), zeigte keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben (HR=1,02; 95%-KI: 0,52 – 1,97).

Unabhängig davon wurde im Amendment 4 (die Studie war zu diesem Zeitpunkt noch verblindet) im weiteren Studienverlauf die Rekrutierung von Patienten mit weniger als 225 mg/m^2 Docetaxel ausgeschlossen, da eine Novellierung der Leitlinie zu diesem Zeitpunkt klarstellte, dass erst nach mindestens 3 Zyklen Docetaxel eine Docetaxel-Resistenz sicher festgestellt werden kann. (Scher et al. 2008)

- Subgruppe measurable disease ja/ nein:

Einschlusskriterium in TROPIC war, dass für die Patienten während oder nach Beendigung der Doxetacel-Zyklen ein Progress der Erkrankung bestand. Diese Feststellung erfolgte bei messbaren Läsionen anhand der RECIST Kriterien und bei den nicht messbaren Läsionen mittels gesicherten Neuauftretens von Metastasen oder mehrmals gesichertem Anstieg des PSA-Spiegels ebenfalls nach RECIST. Entsprechend RECIST sind Tumore nicht-messbare, wenn es sich um osteoblastische Knochenmetastasen handelt. Zur Bewertung von PSA verweist RECIST auf andere Literatur und betont, dass man Patienten mit nicht messbarer Erkrankung nicht aus dem Studienpopulation nehmen sollte, weil dies die externe Validität der Studie beschädigen würde. (Eisenhauer 2009)

Entsprechend dem Metastasierungstyp beim Prostatakarzinom lag bei TROPIC der Anteil an Patienten, bei denen die Metastasierung ossär und damit der Progress radiologisch nicht eindeutig messbar war, bei 46%. Hätte man aber die Patienten mit nicht messbaren Läsionen

ausgeschlossen, würde das nicht die Wirklichkeit klinischer Erfahrungen widerspiegeln und die Generalisierbarkeit der Ergebnisse wäre in Frage gestellt.

Der entsprechend Leitlinie durch mehrfache Messung gesicherte PSA-Anstieg wurde nur dann als Progress-Kriterium und damit zur adäquaten Therapiesteuerung herangezogen, wenn keine messbaren Läsionen vorlagen, die den Progress dokumentieren konnten. Der PSA-Anstieg wurde gemäß der TROPIC Protokoll mit 3 bis 4 Messungen vor Randomisierung dokumentiert. Dabei erfolgte die dritte (oder die 4.) konfirmatorische Messung innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung. (Sanofi Aventis 2008a)

Die mediane Zeit zwischen der letzten Dosis Docetaxel bis zum Progress betrug in TROPIC in der Cabazitaxel-Gruppe 0,7 Monate im Vergleich zu 0,8 Monaten in der Mitoxantron-Gruppe und führte zum Absetzen der 1st-Line-Docetaxel-Therapie. (Sanofi Aventis 2010b) Die mediane Zeit zwischen der letzten Gabe von Docetaxel und der Randomisierung bzw. dem Beginn der Therapie betrug 3,7 Monate in der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zu 4,1 Monate in der Mitoxantron-Gruppe. (Sanofi Aventis 2010b) Somit entspricht die Population der TROPIC Studie den therapeutischen Algorithmen, wonach ein alleiniger PSA-Anstieg nicht automatisch zum sofortigen Beginn einer neuen Therapiesequenz führt, sondern weitere Anzeichen der Progredienz abgewartet werden müssem.

Der Einfluss der Messbarkeit der Erkrankung zur Baseline auf das Gesamtüberleben wurde in einer Cox Proportional Hazard Regression untersucht, die neben der Behandlung auch den Faktor Messbarkeit und die Interaktion zwischen Behandlung und Messbarkeit enthielt. In diesem Modell ergab sich keine signifikante Interaktion (p=0,5713), ein signifikanter Behandlungseffekt zu Gunsten von Cabazitaxel (HR = 0,70, 95%-KI: 0,58 – 0,83) und ein signifikanter Einfluss der Messbarkeit der Erkrankung (HR = 1,26, 95%-KI: 1,06 – 1,50). Die nicht signifikante Interaktion zeigt, dass der Zusatznutzen von Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Subgruppen (messbare bzw. nicht messbare Erkrankung zur Baseline) von vergleichbarer Größenordnung ist (messbare Erkrankung: HR = 0,68, 95%-KI: 0,54 – 0,85, p=0,0011; nicht messbare Erkrankung: HR = 0,72, 95%-KI: 0,55 – 0,93, p=0,0133).

- Subgruppe Schmerz bei Baseline ja/nein:

Schmerz bei Baseline war in der TROPIC Studie definiert als Median des PPI ≥ 2 und/oder einem Mittelwert des AS ≥ 10. 174 der Cabazitaxel Patienten (46,0%) und 168 der Mitoxantron Patienten (44,6%) hatten nach diesem Kriterium Schmerz bei Baseline.

Der Einfluss von Schmerz bei Baseline auf das Gesamtüberleben wurde in einer Cox Proportional Hazard Regression untersucht, die neben der Behandlung auch den Faktor Schmerz bei Baseline und die Interaktion zwischen Behandlung und Schmerz enthielt. In diesem Modell ergab sich keine signifikante Interaktion (p=0,1305), ein signifikanter Behandlungseffekt zu Gunsten von Cabazitaxel (HR = 0,66, 95%-KI: 0,54 – 0,80) und ein signifikanter Einfluss von Schmerz bei Baseline (HR = 1,95, 95%-KI: 1,60 – 2,37). Die nicht signifikante Interaktion zeigt, dass der Zusatznutzen von Cabazitaxel im Vergleich zu

Mitoxantron hinsichtlich des Gesamtüberlebens in beiden Subgruppen (Schmerz bzw. kein Schmerz bei Baseline) von vergleichbarer Größenordnung ist: Schmerz bei Baseline: HR = 0,78 (95%-KI: 0,60 – 1,00, p=0,0485); kein Schmerz bei Baseline: HR = 0,57 (95%-KI: 0,42 – 0,77, p=0,0003).

b) Subgruppenanalyse sicher Docetaxel-refraktäre Patienten:

Zusätzlich wurde für den folgenden prognostischen Faktor eine post hoc Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben (OS) durchgeführt:

- Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten <225mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Therapie).

Begründung:

Neben der Gesamtpopulation profitieren im besonderen Maße Docetaxel-refraktäre Patienten, da für diese keine weitere lebensverlängernde Therapieoption zur Verfügung steht. Die Refraktärität bei Docetaxel-behandelten Patienten ist jedoch in der Praxis nicht scharf definiert. Das Vorliegen einer Refraktärität ist umso sicherer, je kürzer der Zeitraum zwischen letzter Docetaxelgabe und Progress ist. Im klinischen Versorgungsalltag wird von Refraktärität ausgegangen, wenn es innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten nach letzter Docetaxelgabe zum Progress kommt. (Heidenreich 2010, Heidenreich 2011a) Im Design der TROPIC-Studie wurde eine präspezifizierte Subgruppenauswertung für die Patienten mit Progress während der ersten 3 Monate durchgeführt. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung wurde zusätzlich eine Subgruppenauswertung der TROPIC Studie durchgeführt, bei der eine besonders konservative Definition von Refraktärität zugrunde gelegt wird (Progress während der Therapie, d.h. innerhalb des Therapiezyklus von 21 Tagen).

Ein Therapiezyklus einer docetaxelbasierten Chemotherapie in der 1st-Line-Therapie dauert leitliniengemäß drei Wochen bzw. 21 Tage. (Heidenreich 2010) Docetaxel wird an Tag 1 gegeben. An Tag 21 endet der Zyklus und bei Fortführung der Therapie beginnt der nächste Zyklus am Folgetag (Tag 22 ist also Tag 1 des Folgezyklus). Tritt ein Progress innerhalb dieses 21tägigen Therapiezyklus auf, gilt das als "unter Therapie". Das erklärt, weshalb diese Patienten selbst unter sehr konservativer Sichtweise sicher refraktär sind: Der Progress ist innerhalb des Therapiezyklus und vor dem nächsten geplanten Zyklus aufgetreten, so dass diese Therapielinie wegen Unwirksamkeit beendet wurde.

Diese Gruppe stellt somit die Patienten dar, für die ohne Zweifel eine weitere Docetaxeltherapie nicht in Frage käme, so dass Mitoxantron die bislang zweckmäßige Therapieoption darstellen dürfte.

Die Herausnahme der Patienten mit <225mg/m^2 kumulativer Gesamtdosis von Docetaxel in dieser Analyse ist erfolgt, weil bei diesen Patienten wegen zu geringer Docetaxelexposition (<3 Zyklen, d.h. <225mg/m^2) die Wirksamkeit von Docetaxel wegen des Flare Phänomes grundsätzlich noch nicht beurteilbar ist. Dieses Vorgehen folgt aus den Empfehlungen der

„Recommendations of the Prostate Cancer Working Group“ von 2008 (Scher 2008) welche auch zum entsprechenden Amendment (Aufnahme Auschlußkriterium <225mg/m^2) in der TROPIC Studie führte.

Die vorliegende post hoc Subgruppenbildung erfolgte also auf der Grundlage von Baseline Variablen (Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Dosis und kumulative Docetaxel-Dosis ≥225mg/m^2 bzw. Komplement dieser Subgruppe zu allen ITT-auswertbaren Patienten) und damit vor der Therapie mit Cabazitaxel. Die Auswahl und Analyse dieser zusätzlichen Subgruppe hinsichtlich des Gesamtüberlebens entspricht damit den Anforderungen der IQWiG Methoden bei der Interpretation von Subgruppenanalysen, nach der subgruppenbildende Merkmale vor Randomisierung und Therapiebeginn erhoben werden sollten. Zudem wird die statistische Prüfung auf unterschiedliche Effekte in den Subgruppen mit Interaktionstests gezeigt. (IQWIG 2011)

Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS):

Ziel dieser zusätzlichen Analyse ist es, die Konsistenz des Effektes von Cabazitaxel auf den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ in der Subgruppe von Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit <225mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) zu überprüfen. Die Ergebnisse der TROPIC Studie für alle Patienten (n=755) hinsichtlich des Effektes von Cabazitaxel auf das Gesamtüberleben zeigten den signifikanten Vorteil von Cabazitaxel. Das mediane Gesamtüberleben betrug 15,1 Monate (95%-KI: 14,1-16,3) in der Cabazitaxel-Gruppe und 12,7 Monate (95%-KI: 11,6-13,7) in der Mitoxantron-Gruppe. Die Hazard Ratio für Tod unter einer Behandlung mit Cabazitaxel im Vergleich zu einer Behandlung mit Mitoxantron war 0,7 (95%-KI: 0,59-0,83; Log-Rank-Test stratifiziert nach ECOG-PS (0 oder 1 vs. 2) und Messbarkeit der Erkrankung p<0,0001).

Bei dieser Subgruppenanalyse wurde zunächst ein Test auf Interaktion zwischen Subgruppenzugehörigkeit und Behandlung durchgeführt. Falls dieser statistisch nicht signifikant ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Hazard Ratios in den Subgruppen vergleichbar sind und denen der Gesamtpopulation der Studie entsprechen.

Tabelle 4-31: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit <225mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts Gesamtüberleben

Prognostischer Faktor	**Hazard Ratio (95%-KI) (b)**	**p-Wert (a)**
Gewählte Subgruppe (ja/nein)	1,53 (1,278-1,822)	0,0003
Behandlung (Cabazitaxel/Mitoxantron)	0,7 (0,585-0,829)	0,004
Interaktion Behandlung x Subgruppe		0,793
Messbare Erkrankung (ja/nein)	1,32 (1,109-1,575)	0,002
Baseline ECOG (0,1 / 2)	0,31 (0,233-0,407)	<0,0001

(a) Cox Proportional Hazard Modell einschließlich Behandlung × Subgruppen-Interaktion, adjustiert bzgl. der stratifizierenden Faktoren ECOG Performance Status und messbare Erkrankung
(b) Cox Modell ohne Behandlung × Subgruppen-Interaktion, da diese nicht signifikant ist (p=0,793)

Die Analyse der genannten Subgruppe zeigte, dass zwischen Behandlung und der Subgruppenzugehörigkeit keine statistisch signifikante Wechselwirkung besteht (p-Wert für den Interaktionsterm: p=0,793), d. h. im primären Endpunkt ist der Behandlungsvorteil von Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron bezüglich der analysierten Subgruppe konsistent. (Sanofi-Aventis 2011c)

Der gegenüber Mitoxantron überlegene Behandlungseffekt von Cabazitaxel hinsichtlich des Risikos für Tod liegt in dieser Gruppe mit Progress bis 20 Tagen in der gleichen Größenordnung wie bei den Patienten, die keinen Progress in dieser Zeit erlitten hatten (HR=0,68; 95%-KI: 0,52-0,89, p=0,006 bzw. HR=0,72; 95%-KI: 0,57-0,90, p=0,005). Insgesamt ergibt sich also eine Hazard Ratio von 0,7 (95% KI: 0,585-0,829, p=0,004)

Bezüglich der anderen prognostischen Faktoren gilt: Das Risiko für Tod ist für die Patienten in dieser Subgruppe im Vergleich zu den übrigen Patienten um 53% erhöht,die Hazard Ratio ist 1,53 (95%-KI: 1,278-1,822; p=0,0003). Eine Risikoerhöhung besteht auch für die Patienten, die bei Baseline eine messbare Erkrankung aufwiesen, die Hazard Ratio beträgt hierbei 1,32 (95%-KI: 1,109-1,575; p=0,002). Das Risiko reduziert sich bei den Patienten um 69%, wenn sie einen ECOG PS von 0 oder 1 aufweisen (im Vergleich zu einem ECOG PS von 2).

Tabelle 4-32: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der Überlebenszeiten der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten <225mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen

	Mitoxantron n=157	**Cabazitaxel n=147**	
Todesfälle	123 (78%)	99 (67%)	
Zensierte Fälle	34 (22%)	48 (33%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression (a)	HR = 0,68 (95%-KI: 0,52; 0,89)		
Log-rank-Test (b)	p=0,006		
Kaplan-Meier Kenngrößen (d)	**Geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit mit 95%-KI**		**NNT (c) (95%-KI)**
t = 3 Monate	91% (85%; 95%)	94% (89%; 97%)	34 [-∞; -29]∪[11; +∞]
t = 6 Monate	77% (70%; 83%)	79% (71%; 85%)	50 [-∞; -13]∪[9; +∞]
t = 9 Monate	60% (52%; 67%)	69% (61%; 76%)	12 [-∞; -62]∪[6; +∞]
t = 12 Monate	44% (36%; 52%)	58% (50%; 66%)	8 [4; 38]
t = 18 Monate	19% (13%; 26%)	32% (24%; 40%)	8 [5; 38]
	Geschätzte Überlebenszeit in Monaten mit 95%-KI		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	6,3 (5,4; 7,7)	7,2 (5,7; 9,3)	0,9
Median (50. Perzentil)	10,9 (9,2; 12,7)	13,8 (12,1; 15,2)	2,9
75. Perzentil	15,6 (14,0; 18,7)	22,8 (16,9; 28,5)	7,2
(a) Aus Cox Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, ECOG Performance Status und messbarer Krankheit bei Baseline (b) p-Wert aus Logrank-Test, stratifiziert nach ECOG Performance Status und messbarer Krankeit bei Baseline.. (c) NNT (Number needed to treat), um mit Cabazitaxel im angegebenen Zeitraum einen Todesfall zu vermeiden. (Berechnung nach Cook und Sacket) (d) Bezieht sich auf Kaplan Meier Kurve			

Nach den TROPIC Ergebnissen (n=755) mussten 20 Patienten behandelt werden, um bei 6 Monaten einen Todesfall zu vermeiden (NNT=20; 95% KI: [-∞; -317] ∪ [10; ∞]). In der gewählten Subgruppe müssen 50 Patienten behandelt werden, um dieses Ereignis bei 6 Monaten zu vermeiden (NNT=50; 95% KI: [-∞; -13]∪[9; +∞]). Die medianen Überlebenszeiten betrugen in TROPIC für Mitoxantron 12,7 Monate (11,6-13,7) und für

Cabazitaxel 15,1 Monate (14,1-16,3). In der Subgruppenanalyse lagen diese Werte für Mitoxantron bei 10,9 Monaten (9,2-12,7) und für Cabazitaxel bei 13,8 Monaten (12,1-15,2).

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Population Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) / bzw. des Komplements dieser Subgruppe

Parameter	Statistik (a)	Mitoxantron (a)	Cabazitaxel (a)	Total (a)
Alter	N Mittelwert (SD) Median (Q1; Q3)	157 / 220 66,52 (7,96) / 66,95 (8,16) 67 (62; 72) / 67 (61; 72,5)	147 / 231 66,52 (7,87) / 67,88 (7,65) 66 (61; 71) / 68 (63; 73)	304 / 451 66,52 (7,90) / 67,43 (7,91) 66 (61,5; 72) / 68 (62; 73)
ECOG PS	0 N(%) 1 N(%) 2 N(%)	48 (30,6%) / 72 (32,7%) 96 (61,1%) / 128 (58,2%) 13 (8,3%) / 20 (9,1%)	60 (40,8%) / 81 (35,1%) 78 (53,1%) / 131 (56,7%) 9 (6,1%) / 19 (8,2%)	108 (35,5%) / 153 (33,9%) 174 (57,2%) / 259 (57,4%) 22 (7,2%) / 39 (8,6%)
PSA serum (µg/l)	N Median (Q1; Q3)	153 / 217 125 (47; 376) / 129 (40;420)	143 / 228 140 (60;405) / 149 (45;431)	296 / 445 132 (53; 404) / 135 (42; 421)
Messbare Erkrankung ja/nein	Ja N(%) Nein N(%)	83 (52,9%) / 121 (55%) 74 (47,1%) / 99 (45%)	76 (51,7%) / 125 (54,1%) 71 (48,3%) / 106 (45,9%)	159 (52,3%) / 246 (54,5%) 145 (47,7%) / 205 (45,5%)
Anzahl vorangegangener Docetaxel Regimen	1 N(%) 2 N(%) > 2 N(%)	132 (84,1%) / 195 (88,6%) 23 (14,6%) / 20 (9,1%) 2 (1,3%) / 5 (2,3%)	111 (75,5%) / 205 (88,7%) 30 (20,4%) / 23 (10,0%) 6 (4,1%) / 3 (1,3%)	243 (79,9%) / 400 (88,7%) 53 (17,4%) / 43 (9,5%) 8 (2,6%) / 8 (1,8%)
Gesamt Docetaxel-Dosis (mg/m^2)	N Median (Q1; Q3))	157 /215 594 (410; 900) / 474 (377; 744)	147 / 228 594 (419: 979) / 559 (406; 730)	304 / 443 594 (411; 957) / 522 (393; 740)

(a) Werte für Patienten **mit** Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2) / übrige Patienten

Bei vergleichbaren Basismerkmalen – mit Ausnahme einer etwas höheren Anzahl an vorangegangenen Docetaxel Regimen, in denen mindestens drei Zyklen durchgeführt wurden, und einer höheren Gesamtdosis von Docetaxel in der gewählten Subgruppe im Vergleich zu den übrigen Patienten – zeigt die 2nd-Line-Therapie mit Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron in der Docetaxel-refraktären Subgruppe einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der gleichen Größenordnung wie für die übrigen Patienten, die nicht dieser Subgruppe angehörten.

Sekundäre Endpunkte:

In analoger Weise wurden auch Subgruppenanalysen für die sekundären Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), Schmerzprogression/Ansprechrate, Tumorprogression/Ansprechrate und PSA-Progression/Ansprechrate durchgeführt. Für die Parameter Schmerz-Ansprechrate, Tumor-Ansprechrate und PSA-Ansprechrate wurden Cochrane Mantel Haenszel Tests stratifiziert nach Subgruppe vs. komplementäre Subgruppe zum Vergleich der Behandlungen, sowie Breslow Day Tests zur Prüfung der Heterogenität der Odds Ratios durchgeführt.

Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Definition der medianen progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) basierte auf dem Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tumorprogression, PSA-Progression oder Schmerzprogression. Es wurde das jeweils zuerst auftretende Ereignis gezählt. Die TROPIC Ergebnisse für alle Patienten (n=755) hinsichtlich des Effektes von Cabazitaxel auf diesen Endpunkt zeigten den überlegenen Vorteil von Cabazitaxel. Die mediane PFS betrug bei Patienten der Cabazitaxel-Gruppe 2,8 (95%-KI: 2,4-3,0) Monate im Vergleich zu 1,4 (95%-KI: 1,4-1,7) Monate bei der Mitoxantron-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,74 (95%-KI: 0,64-0,86, p<0,0001).

Tabelle 4-34: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts progressionsfreies Überleben

Prognostischer Faktor	**Hazard Ratio (95%-KI) (b)**	**p-Wert (a)**
Gewählte Subgruppe (ja vs. nein)	1,31 (1,126-1,515)	0,0004
Behandlung (Cabazitaxel vs. Mitoxantron)	0,74 (0,637-0,854)	0,027
Interaktion Behandlung x Subgruppe		0,134
Messbare Erkrankung (ja vs. nein)	0,99 (0,855-1,145)	0,849
Baseline ECOG (0,1 vs. 2)	0,74 (0,567-0,964)	0,02

(a) Cox Proportional Hazards Model einschließlich Behandlung × Subgruppen-Interaktion, adjustiert bzgl. der stratifizierenden Faktoren ECOG Performance status und messbare Erkrankung
(b) Cox Modell ohne Behandlung × Subgruppen-Interaktion, da diese nicht signifikant ist (p=0,134)

Die Analyse der Subgruppe zeigte, dass zwischen Behandlung und der gewählten Subgruppe keine statistisch signifikante Wechselwirkung besteht (p-Wert für eine Interaktion 0,134), d. h. das Ergebnis dieses sekundären Endpunkts ist bezüglich der analysierten Subgruppe bzw. der Behandlung konsistent. (Sanofi-Aventis 2011c)

Tabelle 4-35: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der progressionsfreien Überlebenszeiten der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen

	Mitoxantron n=157	**Cabazitaxel n=147**	
Anzahl der Patienten mit PFS Event	154 (98,1%)	143 (97,3%)	
Anzahl der zensierten Patienten	3 (1,9%)	4 (2,7%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression (a)	HR = 0,64 (95%-KI: 0,51-0,81)		
Log-rank-Test (b)	p= 0,0005		
Kaplan-Meier Kenngrößen (c)	**Geschätzte Wahrscheinlichkeit für progressionsfreies Überleben mit 95%-KI**		
t = 3 Monate	21% (15%-28%)	39% (31%-46%)	
t = 6 Monate	9% (5%-14%)	23% (16%-30%)	
t = 9 Monate	5% (2%-9%)	11% (7%-17%)	
t = 12 Monate	1% (0%-4%)	4% (1%-8%)	
	Geschätzte Zeit für progressionsfreise Überleben in Monaten mit 95%-KI		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	0,8 (0,7-0,8)	1,1 (0,8-1,4)	0,3
Median (50. Perzentil)	1,3 (1,0-1,4)	2,5 (2,1-2,8)	1,2
75. Perzentil	2,5 (2,0-3,6)	5,3 (3,6-6,9)	2,8

(a) Aus Cox Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, ECOG Performance Status und messbarer Krankheit bei Baseline

(b) p-Wert aus Logrank-Test, stratifiziert nach ECOG Performance Status und messbarer Krankheit bei Baseline

(c) Bezieht sich auf Kaplan Meier Kurve

Die mediane PFS betrug bei Patienten der Cabazitaxel-Gruppe 2,5 (95%-KI: 2,1-2,8) Monate im Vergleich zu 1,3 (95%-KI: 1,0 - 1,4) Monaten in der Mitoxantron-Gruppe. Die Hazard Ratio betrug 0,64 (95%-KI: 0,51- 0,81; p=0,0005).

Sekundäre Endpunkte: Schmerz-Progression und Schmerz-Ansprechraten

Der Median der Zeit bis zur Schmerz-Progression lag in der TROPIC Studie bei allen Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe (n=378) bei 11,1 Monaten. Die Kaplan-Meier Kurve für die Mitoxantrongruppe erreichte die kumulative 50% Schmerz-Progressions-Wahrscheinlichkeit nicht, so dass ein Median für diese Gruppe nicht angegeben werden konnte.

Tabelle 4-36: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts Schmerzprogression

Prognostischer Faktor	Hazard Ratio (95%-KI) (b)	p-Wert (a)
Gewählte Subgruppe (ja vs. nein) Therapie mit Cabazitaxel: Subgr. ja vs. nein Therapie mit Mitoxantron: Subgr. ja vs. nein	 0,73 (0,489- 1,086) 1,46 (0,975; 2,173)	0,066
Behandlung (Mitoxantron vs. Cabazitaxel) (b) Subgruppe=ja: Cabazitaxel vs. Mitoxantron Subgruppe=nein: Cabazitaxel vs. Mitoxantron	 0,59 (0,376-0,921) 1,18 (0,832-1,661)	0,36
Interaktion Behandlung x Subgruppe		0,016
Messbare Erkrankung (ja vs. nein)	1,02 (0,778-1,338)	0,884
Baseline ECOG (0,1 vs. 2)	0,83 (0,497-1,381)	0,47

(a) Cox Proportional Hazards Model einschließlich Behandlung × Subgruppen-Interaktion, adjustiert bzgl. der stratifizierenden Faktoren ECOG Performance status und messbare Erkrankung
(b) Wegen sig. Interaktion Behandlung x Subgruppe wurde das gleiche Cox-Modell wie a) verwendet.

Das Cox Proportional Hazard Modell für diese Subgruppe zeigt, dass zwischen Behandlung und der gewählten Subgruppe im Hinblick auf die Schmerzprogression eine statistisch signifikante Wechselwirkung besteht (p-Wert der Interaktion 0,016), das heisst der Behandlungseffekt ist in den Subgruppen nicht homogen. (Sanofi-Aventis 2011c) In der Subgruppe der Docetaxel-refraktären Patienten zeigt sich ein Vorteil für Cabazitaxel vs. Mitoxantron bei einer Hazard Ratio von 0,59 (95%-KI: 0,376-0,921), während sich für Cabazitaxel vs. Mitoxantron in der Komplementärgruppe kein Behandlungsnutzen von Cabazitaxel hinsichtlich dieses sekundären Endpunkts ergibt, die Hazard Ratio ist 1,18 (95%-KI 0,832-1,661).

Tabelle 4-37: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der Schmerzprogression der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten <225mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen

	Mitoxantron n=157	**Cabazitaxel n=147**	
Anzahl der Patienten mit Schmerz-Progression	43 (27,4%)	35 (23,8%)	
Anzahl der zensierten Patienten	114 (72,6%)	112 (76,2%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression (a)	HR = 0,57 (95%-KI: 0,36-0,90)		
Log-rank-Test (b)	p = 0,029		
Kaplan-Meier Kenngrößen (c)	**Geschätzte Wahrscheinlichkeit für Freiheit von Schmerzprogression mit 95%-KI**		
t = 3 Monate	65% (54%-73%)	76% (67%-83%)	
t = 6 Monate	50% (35%-63%)	67% (56%-76%)	
t = 9 Monate		58% (41%-72%)	
t = 12 Monate		49% (26%-68%)	
	Geschätzte Zeit für Freiheit von Schmerzprogression Überlebenszeit in Monaten mit 95%-KI		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	2,0 (1,2-2,8)	3,9 (2,3-8,9)	1,9
Median (50. Perzentil)	Nicht erreicht (f)	11,1 (8,9 - ∞)	-
75. Perzentil	Nicht erreicht (f)	Nicht erreicht (f)	-
Schmerz Ansprechrate (d)			
Anzahl der analysierten Patienten	N=72	N=65	
Ansprechrate (%) (95%-KI)	8 Pat. (11,1%) (3,9%-18,4%) (g)	7 Pat. (10,8%) (3,2%-18,3%) (g)	p-Wert (e) p = 0,949

(a) Aus Cox Regressions mit den Faktoren Behandlung, ECOG Performance Status und messbarer Krankheit bei Baseline

(b) p-Wert aus Logrank-Test, stratifizeirt nach ECOG Performance Status und messbarer Krankeit bei Baseline..

(c) Bezieht sich auf Kaplan Meier Kurve

(d) Schmerz Ansprechen wurde bei allen Patienten analysiert, welche bei der Basisdatenerhebung einen medianen PPI Wert von mindestens 2 oder einen medianen AS-Wert von mindestens 10 oder beides aufzeigten (174 Cabazitaxel-Patienten [46,0%], 168 Mitoxantron-Patienten [44,6%]). Die Definition bezog sich auf eine Reduzierung von mindestens 2 Punkten im Vergleich zum medianen Basis PPI Wert ohne Anstieg des AS oder einer mindestens 50%igen Verringerung des AS ohne gleichzeitigen Anstieg des PPI, beibehalten für mindestens drei Wochen.

(e) Die Verteilung der Häufigkeiten wurde auf Basis des Chi-Quadrat-Tests analysiert.

(f) Die Kaplan-Meier Kurven erreichten nicht die kumulativen 50% bzw. 75% Schmerz-Progressions-Wahrscheinlichkeiten

(g) Schätzung mit Normalverteilungsannahme

Eine Reduzierung der Schmerzen, gemessen mittels Schmerz-Ansprechrate, wurde nicht bei allen, sondern nur bei Patienten mit einem medianen PPI-Wert von ≥2 und/oder einem mittleren AS von ≥10 Punkten an der Baseline ermittelt. Dies betraf in TROPIC 174

Cabazitaxel-Patienten (46,0%) und 168 Mitoxantron-Patienten (44,6%). Deskriptiv konnte ein leichter Vorteil der Cabazitaxel-Gruppe beobachtet werden (9,2% in der Cabazitaxel-Gruppe versus 7,7% in der Mitoxantron-Gruppe). Ein statistisch signifikanter Unterschied liegt zwischen den beiden Behandlungsarmen hinsichtlich Schmerz-Response nicht vor. Dies gilt auch für die gewählte Subgruppe (p=0,949). Der betraf es 65 Cabazitaxel- und 72 Mitoxantron-Patienten mit Ansprechraten von 10,8% bzw. 11,1%

Der Cochran Mantel Haenszel Test stratifiziert nach Subgruppenzugehörigkeit ergab einen p-Wert von p=0,576. Der Breslow-Day-Test zeigte die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppe und komplementäre Subgruppe (p=0,505). Es zeigte sich damit keine subgruppenspezifische Effektmodifikation.

Sekundäre Endpunkte: Tumor-Progression und Tumor-Ansprechraten

Die Ergebnisse der TROPIC Studie für alle Patienten (n=755) hinsichtlich des Effektes von Cabazitaxel auf die Tumorprogression zeigten einen Vorteil von Cabazitaxel. Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug 8,8 Monate in der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zu 5,4 Monaten in der Mitoxantron-Gruppe bei einer Hazard Ratio von 0,61 (95%-KI: 0,49 - 0,76; p<0,001). 14,4% der Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe (95%-KI: 9,6 - 19,3) im Vergleich zu 4,4% (95%-KI: 1,6 - 7,2) der Patienten in der Mitoxantron-Gruppe zeigten ein Tumor-Ansprechen nach RECIST Kriterien.

Tabelle 4-38: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts Tumorprogression

Prognostischer Faktor	Hazard Ratio (95%-KI) (b)	p-Wert (a)
Gewählte Subgruppe (ja vs.nein)	1,56 (1,258-1,936)	<0,0001
Behandlung (Cabazitaxel vs.Mitoxantron)	0,59 (0,479-0,734)	0,006
Interaktion Behandlung x Subgruppe		0,135
Messbare Erkrankung (ja vs.nein)	1,42 (1,146-1,768)	0,002
Baseline ECOG (0,1 vs. 2)	0,54 (0,364-0,808)	0,002

(a) Cox Proportional Hazards Model einschließlich Behandlung × Subgruppen-Interaktion, adjustiert bzgl. der stratifizierenden Faktoren ECOG Performance status und messbare Erkrankung
(b) Cox Modell ohne Behandlung × Subgruppen-Interaktion, da diese nicht signifikant ist (p=0,135)

Die Analyse zeigt , dass zwischen Behandlung und der gewählten Subgruppe keine statistisch signifikante Wechselwirkung besteht (p-Wert der Interaktion 0,135), d. h. das Ergebnis dieses

sekundären Endpunkts ist bezüglich der analysierten Subgruppe bzw. der Behandlung konsistent. (Sanofi-Aventis 2011c)

Tabelle 4-39: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der Tumorprogression der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen

	Mitoxantron n=157	**Cabazitaxel n=147**	
Anzahl der Patienten mit Tumor-Progression	76 (48,4%)	68 (46,2%)	
Anzahl der zensierten Patienten	81 (51,6%)	79 (53,8%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression (a)	**HR = 0,51 (95%-KI: 0,36-0,71)**		
Log-rank-Test (b)	P = 0,0002		
Kaplan-Meier Kenngrößen (c)	**Geschätzte Wahrscheinlichkeit für Tumorprogressions-freiheit mit 95%-KI**		
t = 3 Monate	58% (47%-66%)	74% (65%-81%)	
t = 6 Monate	34% (24%-44%)	59% (49%-68%)	
t = 9 Monate	18% (9%-29%)	41% (30%-51%)	
t= 12 Monate	5% (0%-18%)	22% (12%-34%)	
	Geschätzte Zeit für Tumorprogressions-freiheit **in Monaten mit 95%-KI**		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	1,6 (1,5-2,0)	3,0 (2,7-4,3)	1,4
Median (50. Perzentil)	4,3 (2,9-5,1)	7,6 (5,5-9,7)	3,3
75. Perzentil	8,3	11,2	2,9
Tumor-Ansprechrate (d)			
Anzahl der analysierten Patienten	83	76	
Ansprechrate (%) (95%-KI)	2 (2,4%) (0,3-8,4) (f)	6 (7,9%) (1,8;14,0) (g)	p-Wert (e) p = 0,153

(a) Aus Cox Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, ECOG Performance Status und messbarer Krankheit bei Baseline

(b) p-Wert aus Logrank-Test, stratifizeirt nach ECOG Performance Status und messbarer Krankeit bei Baseline..

(c) Bezieht sich auf Kaplan Meier Kurve

(d) Tumorprogression wurde auf der Basis der "Response Evaluation Criteria In Solid Tumors" [RECIST] bewertet. Basis Patienten mit messbaren Läsionen bei Baseline.

(e) Fischer exact test

(f) Schätzung auf Basis einer Binomialverteilungsannahme

(g) Schätzung auf Basis einer Normalverteilungsannahme

Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug in der TROPIC Studie 8,8 Monate in der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zu 5,4 Monaten in der Mitoxantron-Gruppe (HR=0,61 ;

95%-KI: 0,49 - 0,76; p<0,001). In der Subgruppenanalyse lagen die entsprechenden Werte für die Patienten unter Cabazitaxel bei 7,6 Monaten (5,5-9,7) und unter Mitoxantron bei 4,3 Monaten (95%-KI: 2,9-5,1).

14,4% der Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe (95%-KI: 9,6 - 19,3) im Vergleich zu 4,4% (95%-KI: 1,6 - 7,2) der Patienten in der Mitoxantron-Gruppe zeigten ein Tumor-Ansprechen nach RECIST Kriterien. (Sanofi Aventis 2010b)

Die Unterschiede in der Subgruppe zwischen Cabazitaxel und Mitoxantron hinsichtlich der Tumoransprechrate waren nicht statistisch signifikant (p=0,153). In der Subgruppe zeigten 7,9% der Patienten in der Cabazitaxelgruppe (95%-KI: 1,8 - 14,0) im Vergleich zu 2,4% der Patienten in der Mitoxantrongruppe (95%-KI: 0,3 - 8,4) ein Tumoransprechen.

Der Cochran Mantel Haenszel Test stratifiziert nach Subgruppenzugehörigkeit ergab einen signifikanten p-Wert von p=0,0007. Der Breslow Day Test zeigte die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppe und komplementäre Subgruppe (p=0,953).

Sekundäre Endpunkte: PSA-Progression und PSA-Ansprechraten

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug in der TROPIC Studie 6,4 Monate (95%-KI: 5,1-7,3) für Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe, verglichen mit 3,1 Monaten (95%-KI: 2,2 - 4,4) bei Patienten in der Mitoxantron-Gruppe und bei einer Hazard Ratio von 0,75 Monaten (95%-KI: 0,63-0,90) und einem p-Wert von 0,001. In TROPIC betrug die PSA-Anprechrate der Cabazitaxel-Gruppe 39,2% (95%-KI: 33,9-44,5) im Vergleich zu 17,8% (95%-KI: 13,7-22,0) in der Mitoxantron-Gruppe.

Tabelle 4-40: Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) bzw. dem Komplement dieser Subgruppe hinsichtlich des Endpunkts PSA-Progression

Prognostischer Faktor	Hazard Ratio (95%-KI) (b)	p-Wert (a)
Gewählte Subgruppe (ja vs. nein)	1,37 (1,144-1,636)	0,014
Behandlung (Cabazitaxel vs. Mitoxantron)	0,75 (0,631-0,897)	0,015
Interaktion Behandlung x Subgruppe		0,982
Messbare Erkrankung (ja vs. nein)	0,9 (0,755-1,072)	0,238
Baseline ECOG (0,1 vs. 2)	0,91 (0,618-1,334)	0,623

(a) Cox Proportional Hazards Model einschließlich Behandlung × Subgruppen-Interaktion, adjustiert bzgl. der stratifizierenden Faktoren ECOG Performance status und messbare Erkrankung
(b) Cox Modell ohne Behandlung × Subgruppen-Interaktion, da diese nicht signifikant ist (p=0,982)

Die Analyse zeigt, dass zwischen Behandlung und der gewählten Subgruppe keine statistisch signifikante Wechselwirkung besteht (p-Wert für eine Interaktion 0,982), das heisst das Ergebnis dieses sekundären Endpunkts ist bezüglich der analysierten Subgruppe bzw. der Behandlung konsistent. (Sanofi-Aventis 2011c)

Tabelle 4-41: Übersicht über die deskriptiven Kenngrößen der PSA-Progression der Patienten mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxel-Gabe (ohne Patienten < 225 mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Behandlung) in beiden Studienarmen

	Mitoxantron n=157	**Cabazitaxel n=147**	
Anzahl der Patienten mit PSA-Progression	104 (66,2%)	101 (68,7%)	
Anzahl der zensierten Patienten	53 (33,8%)	46 (31,3%)	
Cox-Proportional-Hazards Regression (a)	HR = 0,75 (95%-KI: 0,57-0,99)		
Log-rank-Test (b)	P = 0,049		
Kaplan-Meier Kenngrößen (c)	**Geschätzte Wahrscheinlichkeit für PSA-Progressions-Freiheit mit 95%-KI**		
t = 3 Monate	41% (33%-49%)	60% (51%-68%)	
t = 6 Monate	29% (21%-38%)	46% (37%-55%)	
t = 9 Monate	20% (13%-29%)	25% (17%-34%)	
t = 12 Monate	15% (8%-24%)	10% (4%-17%)	
	Geschätzte Zeit für PSA-Progressions-Freiheit in Monaten mit 95%-KI		**Differenz in Monaten**
25. Perzentil	0,8 (0,7-0,9)	1,6 (1,4-2,5)	0,8
Median (50. Perzentil)	2,1 (1,4-3,0)	4,4 (3,4-6,4)	2,3
75. Perzentil	7,7 (5,0-11,5)	9,2 (7,5-10,1)	1,5
PSA-Ansprechrate (d)			
Anzahl der analysierten Patienten (e)	135	130	
Ansprechrate (%) (95%-KI)	16 (11,9%) (6,4-17,3) (g)	37 (28,5%) (20,7-36,2) (g)	p-Wert (f) p = 0,0007

(a) Aus Cox Regressionsmodell mit den Faktoren Behandlung, ECOG Performance Status und messbarer Krankheit bei Baseline

(b) p-Wert aus Logrank-Test, stratifiziert nach ECOG Performance Status und messbarer Krankheit bei Baseline

(c) Bezieht sich auf Kaplan Meier Kurve

(d) Prostata-spezifisches Antigen (PSA) Ansprechen war definiert al seine mindestens 50%ige Reduzierung der Serum-PSA-Konzentration, für Patienten welche mindestens eine 20 µg/L Konzentration bei der Basisdatenerhebung aufzeigten, bestätigt durch wiederholtes Messen des PSA-Wert es nach mindestens 3 Wochen.

(e) Patienten mit einem Baseline PSA > 20µg/l

(f) Chi-Quadrat Test

(g) Schätzung auf Basis einer Normalverteilungsannahme

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug in der TROPIC Studie 6,4 Monate (95%-KI: 5,1-7,3) für Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe, verglichen mit 3,1 Monaten (95%-KI: 2,2-4,4) bei Patienten in der Mitoxantron-Gruppe und bei einer Hazard Ratio von 0.75 Monaten (95%-KI: 0,63-0,90; p-Wert=0,001). In der Subgruppenanalyse lagen die entsprechenden Werte für die Patienten unter Cabazitaxel bei 4,4 Monaten (95%-KI: 3,4-6,4) und unter Mitoxantron bei 2,1 Monaten (95%-KI: 1,4-3,0). Die PSA-Anprechrate der Cabazitaxel-Gruppe betrug 39,2% (95%-KI: 33,9-44,5) im Vergleich zu 17,8% (95%-KI: 13,7-22,0) in der Mitoxantron-Gruppe. (Sanofi Aventis 2010b). Die Unterschiede in der Subgruppe zwischen Cabazitaxel und Mitoxantron hinsichtlich der PSA-Ansprechrate waren statistisch signifikant (p=0,0007). Dort betrug die PSA-Ansprechrate 28,5% (95%- KI: 20,7 - 36,2) in der Cabazitaxelgruppe und 11,9% (95%- KI: 6,4 - 17,3) in der Mitoxantrongruppe.

Der Cochran Mantel Haenszel Test stratifiziert nach Subgruppenzugehörigkeit ergab einen signifikanten p-Wert <0,0001. Der Breslow Day Test zeigte die Homogenität der Odds Ratios über Subgruppe und komplementäre Subgruppe (p=0,953).

4.3.1.3.8 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Ergebnisse der TROPIC Studie zeigen eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts Gesamtüberleben (HR=0,70, 95%-KI: 0,59-0,83; p<0,0001) in der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zur Mitoxantron-Gruppe. Die Differenz der Überlebenszeiten zu Gunsten von Cabazitaxel liegt im 25. Perzentil bei 2,1, im 50. Perzentil (Median) bei 2,4 und im 75. Perzentil bei 9,7 Monaten. Die Reduktion der Mortalität durch Cabazitaxel beträgt nach der Beobachtungszeit von 6 Monaten 5 Prozentpunkte, nach 12 und 18 Monaten jeweils 11 Prozentpunkte, nach 24 Monaten 17 Prozentpunkte und am Studienende 8 Prozentpunkte. Die NNT (Number Needed to Treat), um mit Cabazitaxel im Zeitraum von einem Jahr einen Todesfall zu vermeiden, beträgt 9 (95% KI: 6 - 17). Nach 6, 18 und 24 Monaten betragen die entsprechenden NNT-Werte 20, 9 und 6. Die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle sind nach 6 Monaten (95% KI: $[-\infty - -317] \cup [10 - +\infty]$), nach 18 Monaten (95% KI: 6 - 28) und nach 24 Monaten (95% KI: 4 - 11).

Durch ein Amendment der TROPIC Studie wurden Patienten, die <225mg/m² Docetaxel erhalten hatten (entspricht weniger als drei Zyklen Docetaxel), nicht mehr eingeschlossen. Zu

diesem Zeitpunkt waren 59 Patienten rekrutiert, welche Teil der ITT-Population sind. Das Amendment war durch eine Novellierung der Leitlinien notwendig geworden, die klarstellte, dass erst nach mindestens 3 Zyklen Docetaxel eine Docetaxel-Resistenz sicher festgestellt werden kann. (Scher 2008)

Die sekundären Endpunkte zeigen einen Nettonutzen zu Gunsten der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zur Mitoxantron-Gruppe. Das progressionsfreie Überleben, definiert als ein zusammengesetzter Endpunkt ausgewertet vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Auftreten entweder einer Tumorprogression, PSA-Progression, Schmerzprogression oder dem Tod, war statistisch signifikant länger in der Cabazitaxel-Gruppe verglichen mit der Mitoxantron-Gruppe (HR=0,74; 95%-KI: 0,64 – 0,86; p<0.0001). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 2,8 vs. 1,4 Monaten.

Die Progressions- und Ansprechraten für Tumor- und PSA-Auswertungen waren statistisch signifikant zu Gunsten der Cabazitaxel Behandlung. Bei den Schmerz-Progression und -Ansprechraten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied, sondern eine von der Effektstärke her vergleichbare Wirksamkeit zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Dies ist bedeutsam, da für Mitoxantron eine Verbesserung von Schmerz und Lebensqualität gegenüber einer Supportivtherapie einschließlich Kortison belegt ist. (Tanock 1996; Kantoff 1999)

Die Anzahl der fehlenden Daten („missing values“ aufgrund von nicht wahrgenommenen Studienvisiten) war in beiden Behandlungsarmen ähnlich niedrig und zeigte keine Auswirkungen auf die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte.

Auch die prädefinierten Subgruppen Analysen zu demographischen und anderen Faktoren demonstrierten einen konsistenten Vorteil im Gesamtüberleben zu Gunsten der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zur Mitroxantron-Gruppe.

Bei vergleichbaren Basismerkmalen zeigte die 2nd-Line-Therapie mit Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron in der Subgruppe der Docetaxel-refraktären Patienten, also mit Progress innerhalb von 20 Tagen nach der letzten Docetaxel-Gabe (ohne Patienten mit <225mg/m^2 Docetaxel in der 1st-Line-Therapie), einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der gleichen Größenordnung wie für die übrigen Patienten, die nicht dieser Subgruppe angehörten (HR=0,68; 95% KI: 0,52-0,89; p=0,006 bzw. HR=0,72; 95% KI: 0,57-0,90; p=0,005). Insgesamt ergibt sich daraus eine Hazard Ratio von 0,7 (95%-KI: 0,585-0,829; p=0,004).

Die Analyse der genannten Docetaxel-refraktären Subgruppe zeigte, dass zwischen Behandlung und der Subgruppenzugehörigkeit keine statistisch signifikante Wechselwirkung besteht (p-Wert für den Interaktionsterm: p=0,793), d. h. im primären Endpunkt ist der Behandlungsvorteil von Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron bezüglich der analysierten Subgruppe konsistent. (Sanofi-Aventis 2011c)

Zusammenfassung:

Durch die TROPIC-Studie konnte eine sowohl statistisch signifikante als auch klinisch relevante Verbesserung des Gesamtüberlebens zu Gunsten der mit Cabazitaxel behandelten Patienten nachgewiesen werden. Besonders herauszustellen ist dieser Vorteil bei den als sicher Docetaxel-refraktär geltenden Patienten, da für diese Patientengruppe keine weitere lebensverlängernde Therapie zur Verfügung steht. Die Größenordnung für das Gesamtüberleben dieser Docetaxel-refraktären Gruppe ist mit derjenigen der Gesamtpopulation der TROPIC Studie konsistent.

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. 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 >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-42: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	Nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Referenzen Studien**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-44: 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-G. 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-G.

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-46: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 die übliche 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.*

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4.3.1.3.6.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. 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 >>

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-G. 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-G.

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-48: 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-G. 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-G.

Tabelle 4-49: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4.3.1.3.6.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. 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 >>

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.6.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen

in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Grundlage für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens war eine Studie mit offenem randomisierten Design. Trotz des offenen Designs ist das Verzerrungspotential auf Studienebene niedrig, da im primären Fokus der Untersuchung das Gesamtüberleben und damit ein „harter“, d.h. objektiver, gegenüber Verzerrung durch Informationsbias nur wenig sensitiver Endpunkt stand. Eine effektive Verblindung war durch die sehr unterschiedlichen Nebenwirkungen der verwendeten Zytostatika ausgeschlossen, was in gleicher Weise für Patient, Arzt und Endpunkterheber gilt. Das IQWiG betont für diese Fälle die Bedeutung der verdeckten Zielgruppeneinteilung und empfiehlt die Verwendung objektiver, gegenüber dem Informationsbias insensitiver Endpunkte. (IQWIG 2011) Beide Forderungen sind für TROPIC realisiert, erstere durch die Art der Randomisierung unter gleichzeitiger Wahrung des ITT-Prinzips, letztere durch Verwendung von Gesamtüberleben als primären Endpunkt.

Da nur eine Untersuchung vorliegt, waren keine Meta-Analysen sinnvoll. Im Verhältnis zur Gesamtpopulation der Patienten mit mHRPC in Deutschland umfasst die Studie jedoch eine relativ große Population von 755 teilnehmenden Patienten. Dies entspricht etwa einem Fünftel der Patienten, die jährlich in Deutschland für eine Therapie mit Cabazitaxel in Frage kommen (Patienten in der TROPIC-Studie: n=755; Inzidenz von 3.735 Patienten mit mHRPC im Jahr 2011, die potentiell für eine 2nd-Line-Chemotherapie in Frage kommen, Details in Modul 3.2.)

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. 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Bewertung des Zusatznutzens von Cabazitaxel basiert auf einer großen randomisierten Studie (TROPIC) zum direkten Vergleich von Cabazitaxel mit Mitoxantron als zweckmäßiger Vergleichstherapie, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden. Eingeschlossen in die Studie wurden 755 mHRPC Patienten mit Progress während oder nach einer Docetaxel-Behandlung. Die Patienten erhielten 10mg Prednison oral pro Tag und wurden randomisiert auf entweder 12mg/m^2 Mitoxantron (n=377) oder 25mg/m^2 Cabazitaxel (n=378), alle 3 Wochen für maximal 10 Zyklen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.).

Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung des primären Endpunkts Gesamtüberleben (HR=0,70; 95%-KI: 0,59-0,83; p<0,0001). Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 abgebildet. Die Differenz der Überlebenszeiten zu Gunsten von Cabazitaxel betragen im 75. Perzentil 2,1, im 50. Perzentil (Median) 2,4 (15,1 Monate versus 12,7 Monate), und im 25. Perzentil 9,7 Monate. Zusätzlich zum medianen wurde das mittlere Überleben berechnet. Dazu wurden Weibull-Überlebenszeitmodelle an die Kaplan-Meier-Kurven angepasst. (Pamar 1995) Es ergaben sich mittlere Überlebenszeiten von 14,0 Monaten (95%-KI: 13,1-14,9) in der Mitoxantron-Gruppe im Vergleich zu 18,2 Monaten (95%-KI: 17,0-19,4) in der Cabazitaxel-Gruppe bei einer Differenz von 4,2 Monaten (95%-KI: 2,7-5,7). Die absolute Reduktion der Mortalität durch Cabazitaxel beträgt nach der Beobachtungszeit von 6 Monaten 5 Prozentpunkte, nach 12 und 18 Monaten jeweils 11

Prozentpunkte, nach 24 Monaten 17 Prozentpunkte und am Studienende 8 Prozentpunkte. Die NNT (Number Needed to Treat), um mit Cabazitaxel im Zeitraum von einem Jahr einen Todesfall zu vermeiden, beträgt 9 (95%-KI: 6–17). Nach 6, 18 und 24 Monaten betragen die entsprechenden NNT-Werte 20, 9 und 6. Die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle ergeben sich nach 6 Monaten zu [-∞ – -317]∪[10 – +∞], nach 18 Monaten zu [6 - 28] und nach 24 Monaten zu [4 - 11] (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.).

Der erhebliche Zusatznutzen von Cabazitaxel gegenüber Mitoxantron liegt in der signifikanten Verbesserung des patientenrelevanten Endpunktes „Gesamtüberleben“ für Patienten mit mHRPC begründet. Einen besonderen Vorteil erfahren dabei Patienten, die ohne Zweifel Docetaxel-refraktär sind, da für sie keine weitere lebensverlängernde Therapie mehr zur Verfügung steht.

Durch ein Amendment der TROPIC-Studie wurden Patienten, die <225mg/m² Docetaxel erhalten hatten (entspricht weniger als drei Zyklen Docetaxel), nicht mehr neu eingeschlossen. Bei den zu diesem Zeitpunkt bereits rekrutierten 59 Patienten mit <225mg/m² Docetaxel, die in die Auswertung nach ITT eingingen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit (HR=0,96; 95%-KI: 0,49-1,86). Das Amendment war durch eine Novellierung der Leitlinien notwendig geworden, die klarstellte, dass erst nach mindestens 3 Zyklen Docetaxel (≥225mg/m² kumulative Gesamtdosis) eine Resistenz beurteilt werden kann. (Scher 2008) Aus dem Grund sind diese Patienten nicht Bestandteil der Zielpopulation, auf die sich dieses Dossier bezieht.

Die Studie zeigte weiterhin eine Überlegenheit von Cabazitaxel für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte progressionsfreies Überleben, Tumor-Progression und -Ansprechrate, PSA-Progression und -Ansprechrate. Sie zeigt eine Vergleichbarkeit hinsichtlich Schmerz-Ansprechen und Schmerz-Progression.

Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) war auf der Basis des Auftretens eines der folgenden Ereignisse definiert: Tumorprogression, PSA-Progression oder Schmerzprogression. Es wurde das jeweils zuerst aufgetretene Ereignis gezählt.

Die mediane PFS betrug bei Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe 2,8 (95%-KI: 2,4-3,0) Monate im Vergleich zu 1,4 (95%-KI: 1,4-1,7; p<0,0001) Monate unter Mitoxantron. Die Hazard Ratio betrug 0,74 (95%-KI: 0,64-0,86) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2.).

Die mediane Zeit bis zur Tumorprogression betrug 8,8 Monate in der Cabazitaxel-Gruppe im Vergleich zu 5,4 Monaten in der Mitoxantron-Gruppe (HR=0,61; 95%-KI: 0,49-0,76; p<0,001). 14,4% der Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe (95%-KI: 9,6-19,3) im Vergleich zu 4,4% (95%-KI: 1,6-7,2) der Patienten in der Mitoxantron-Gruppe zeigten ein Tumor-Ansprechen nach RECIST Kriterien (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.4.).

Die PSA-Anprechrate der Cabazitaxel-Gruppe betrug 39,2% (95%-KI: 33,9-44,5) im Vergleich zu 17,8% (95%-KI: 13,7-22,0) in der Mitoxantron-Gruppe. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 6,4 Monate (95%-KI: 5,1-7,3) für Patienten in der Cabazitaxel-

Gruppe, verglichen mit 3,1 Monaten (95%-KI: 2,2-4,4) bei Patienten in der Mitoxantron-Gruppe, bei einer Hazard Ratio von 0.75 Monaten (95%-KI: 0,63-0,90) und einem p-Wert von 0,001 (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.5.).

Diese Ergebnisse untermauern den Zusatznutzen von Cabazitaxel gegenüber Mitoxantron.

Die Ergebnisse bezüglich der sekundären Wirksamkeitsendpunkte Schmerz-Progression und Schmerz-Ansprechrate sind vergleichbar in beiden Behandlungsgruppen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.3.). Schmerz wird als eine bedeutende Dimension patientenberichteter Lebensqualität gesehen und gilt als patientenrelevanter Endpunkt. Eine Vergleichbarkeit gegenüber Mitoxantron, das seinerseits in den entsprechenden Zulassungsstudien einen statistisch signifikanten Schmerz- und Lebensqualitätsvorteil gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Kortison und Supportivtherapie gezeigt hat (Tanock 1996; Kantoff 1999), stellt ebenfalls einen erheblichen Vorteil von Cabazitaxel in der Zweitlinientherapie des mHRP dar.

Toxizitäten Grad ≥3 treten signifikant häufiger in der Cabazitaxel-Gruppe (57,4% [95%-KI: 52,4-62,5]) als in der Mitoxantron-Gruppe auf (39,4% [95%-KI: 34,4-44,4]). Bei den unerwünschten Ereignissen standen beim jeweiligen Vergleich zwischen Cabazitaxel und Mitoxantron die Unterschiede bei Neutropenien (21,8% [95%-KI: 17,8-26,3] vs. 10,8% [95%-KI: 7,8-14,3]), Anämien (10,8% [95%-KI: 7,8-14,3] vs. 5,4% [95%-KI: 3,3-8,0]), febrilen Neutropenien (7,5% [95%-KI: 5,1-10,7] vs. 1,3% [95%-KI: 0,5-3,1]) und Diarrhöen (46,6% [95%-KI: 41,5-51,9] vs. 10,5% [95%-KI: 7,7-14,0]) im Vordergrund.

Der Anteil der Patienten, die unter der Therapie bzw. bis zu 30 Tage nach Beendigung der Therapie verstarben, beträgt in der Cabazitaxel-Gruppe 4,9% (95%-KI: 3,1-7,4) verglichen mit 2,4% (95%-KI: 1,2-4,4) in der Mitoxantron-Gruppe. Eine zeitnahe Analyse dieser Todesfälle während der Studie durch das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) kam zu dem Schluss, dass sieben der Fälle auf Komplikationen im Zusammenhang mit einer Neutropenie zurückzuführen waren, die in den meisten Fällen im ersten Behandlungszyklus auftraten. Das IDMC gab daraufhin einen auf den ASCO Kriterien basierenden strikten Algorithmus zur Behandlung von Neutropenien an die Studienzentren heraus. Im weiteren Verlauf der Studie wurden keine weiteren Todesfälle durch Neutropenien beobachtet.

Der Anteil der Patienten, die ab 30 Tage nach Beendigung der Therapie verstarben (in der Post-treatment Phase), betrug für die Cabazitaxel-Gruppe 56,3% (95%-KI: 51,3-61,5) und für die Mitoxantron-Gruppe 71,7% (95%-KI: 67,0-76,2) (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.6.).

Eine Interimsanalyse des „Compassionate Use Programmes“ mit Cabazitaxel, an dem neben Deutschland noch 4 weitere Länder teilnahmen (Heidenreich 2011), zeigte trotz eines im Vergleich zur TROPIC-Studienpopulation deutlich intensiver vorbehandelten Patientenkolletivs ein geringer ausgeprägtes Toxizitätsprofil. In die Auswertung eingeschlossen wurden die ersten 123 Patienten, die an diesem Programm partizipieren und bis zum Zeitzpunkt der Auswertung bis zu zwei Zyklen Cabazitaxel erhalten hatten. Das mediane Alter betrug 67 Jahre (63-71 Jahre), 93% der Patienten hatten einen ECOG PS vpm 0-1, 7% der Patienten einen PS von 2. Die Patienten hatten im Vorfeld eine mediane

kumulative Docetaxel-Dosis von 750mg/m² (525-1200mg/m²) sowie eine mediane Zykluszahl von 10 (6-15) erhalten. 46% der Patienten erlitten während der Docetaxel-Behandlung einen Progress. Die mediane Zeit zwischen letzter Docetaxel-Gabe und Progress betrug 1,4 Monate. Die mediane Zeit zwischen letzter Docetaxel-Gabe und Einschluss in das „Compassionate Use Programm" betrug 3,2 Monate. Die Rate hämatologischer Grad 3/4 Toxizitäten betrug für Neutropenie 4%, febrile Neutropenie 4% und Leukopenie 2%. Die prophylaktische und therapeutische Gabe von G-CSF war erlaubt. Nicht-hämatologische Toxizitäten (>10% der Patienten) waren Übelkeit mit einer Häufigkeit von 18%, Diarrhoen mit 16% und Müdigkeit mit 14%. Insgesamt wurden zwei Todesfälle berichtet, die mit der Behandlung assoziiert waren (eine Myelosuppression mit Komplikationen sowie ein spontaner Todesfall). Heidenreich et al. schlussfolgerten, dass die Interimanalyse des Compassionate Use Programmes zusätzliche Sicherheitsinformationen über Cabazitaxel zur Behandlung Docetaxel-vorbehandelter Patienten mit mHRPC in einer repräsentativen Real-Life-Patienten-Population liefere. (Heidenreich 2011)

Teil des oben genannten Compassionate Use Programmes ist das deutsche Härtefallprogramm. Erste Auswertungen zeigen, dass bei sorgfältigem Umgang hierzulande Nebenwirkungen und Mortalität deutlich geringer sind. Bei den Grad 3/4 Nebenwirkungen traten febrile Neutropenie bei 2 von 111 Patienten, Diarrhoe bei 1 von 111 Patienten, und Mortalität bei 2 von 111 Patienten auf.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der TROPIC Studie für alle Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotential.

Zur Einordnung der Daten sollte unterstrichen werden, dass - unabhängig vom initialen Ansprechen auf die 1st-Line-Therapie mit Docetaxel - der überwiegende Anteil der Patienten mit mHRPC irgendwann im Therapieverlauf einen Progress entwickelt. (Heidenreich 2010).

Cabazitaxel ist die bislang einzige zugelassene Therapieoption, die in der 2nd-Line-Therapie des mHRPC einen Vorteil auf das Gesamtüberleben gegen einen aktiven und zweckmäßigen Komparator zeigt.

Cabazitaxel befriedigt daher einen hohen Behandlungsbedarf (Medical Need):

- Beim mHRPC handelt es sich um eine schwerwiegende und letztlich tödlich verlaufende Erkrankung (Mortalität des Prostatakarzinoms im Jahr 2006: 11.577 Patienten). (GEKID 2010)

- Wegen Resistenzentwicklung gegenüber Docetaxel ist nach einer 1st-Line-Therapie regelmäßig eine 2nd-Line-Therapie erforderlich.

- Bislang in der 2nd-Line-Therapie nach Docetaxel eingesetzte Chemotherapeutika zeigen einen rein palliativen Effekt. Es gab bisher keine zugelassene Therapie, die das Überleben nachgewiesenermaßen verlängert.

Der Zusatznutzen von Cabazitaxel ist somit erheblich: Es wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V erzielt.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Docetaxelrefraktäre mHRPC Patienten in der 2nd-Line-Therapie (Progress innerhalb von 20 Tagen nach letzter Docetaxelgabe, mit Ausnahme der Patienten mit $\leq$ 3 Zyklen (d.h. < 225mg/m^2) Docetaxel	Erheblich

Der zweckmäßige Einsatz von Cabazitaxel erfolgt bei Patienten, die nach dem allgemein anerkannten Stand der medzinischen Erkenntnis von Docetaxel nicht oder nicht mehr profitieren. Dies sind die Patienten, die docetaxelrefraktär sind sowie solche, die eine Unverträglichkeit gegenüber Docetaxel aufweisen. Bei docetaxelrefraktären Patienten stehen dem fehlenden Nutzen die nicht unbeträchtlichen Nebenwirkungen einer erneuten Docetaxeltherapie gegenüber, so dass ein negatives Nutzen-Risikoverhältnis besteht.

Folglich profitieren neben der Gesamtpopulation im besonderen Maße Docetaxel-refraktäre und Docetaxel-intolerante Patienten, da für diese keine weitere lebensverlängernde Therapieoption zur Verfügung steht. Die Refraktärität bei Docetaxel-behandelten Patienten ist jedoch in der Praxis nicht scharf definiert. Das Vorliegen einer Refraktärität ist umso sicherer, je kürzer der Zeitraum zwischen letzter Docetaxelgabe und Progress ist. Im klinischen Versorgungsalltag wird von Refraktärität ausgegangen, wenn es innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach letzter Docetaxelgabe zum Progress kommt. (Heidenreich 2010, Heidenreich 2011a) Im Design der TROPIC-Studie wurde eine präspezifizierte Subgruppenauswertung für die Patienten mit Progress während der ersten 3 Monate durchgeführt. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung wurde zusätzlich eine Subgruppenauswertung der TROPIC Studie durchgeführt, bei der eine extrem konservative Definition von Refraktärität zugrunde gelegt

wurde (Progress während Therapie, d.h. innerhalb des Therapiezyklus von 21 Tagen). Die Ergebnisse beider Subgruppenauswertung sind statistisch vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation und auch bei der sehr „harten" Definition von Refraktärität zeigte sich kein Unterschied zum Gesamtergebnis der TROPIC Studie.

Die Patienten, die bei maximal konservativer Auslegung sicher Docetaxel-refraktär waren (Progress innerhalb des Docetaxel-Therapiezyklus, d.h. ≤ 20 Tage nach letzter Gabe mit Ausnahme der Patienten <225mg/m^2 Docetaxel Vortherapie) zeigen eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, die konsistent ist zur gesamten TROPIC-Studienpopulation. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens für diese Patienten beträgt HR=0,68 (95%-KI 0,52-0,89; p=0,006) gegenüber HR=0,70 (95%-KI; 0,59-0,83; p<0,0001) für die TROPIC Gesamtpopulation.

Die Analyse der genannten Subgruppe zeigte, dass zwischen Behandlung und der Subgruppenzugehörigkeit keine statistisch signifikante Wechselwirkung besteht (p=0,793), d. h. im primären Endpunkt ist der Behandlungsvorteil von Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron bezüglich der analysierten Subgruppe konsistent. (Sanofi-Aventis 2011c)

Gleiches gilt für die Subgruppe mit Progress während der ersten 3 Monate nach letzter Docetaxel-Gabe (HR=0,7; 95%-KI 0,55-0,91).

Die statistisch signifikanten, zur Gesamtpopulation vergleichbaren Vorteile für die Docetaxel-refraktären Patienten stellen den maßgeblichen therapeutisch bedeutsamen patientenrelavanten Zusatznutzen dar, da es insbesondere für diese Patienten bisher keine lebensverlängernde Therapie gab. Mitoxantron und andere Chemotherapeutika, die in der 2nd-Line-Therapie eingesetzt werden, haben einen rein palliativen Effekt. Eine Lebensverlängerung konnte bislang mit keiner 2nd-Line-Chemotherapie erreicht werden.

Damit ist Cabazitazel die erste in Deutschland zugelassene Therapieoption, die einen Effekt auf das Gesamtüberleben zeigt. Der Zusatznutzen von Cabazitaxel ist erheblich, denn es wird eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V erzielt. In besonderem Maße gilt dies für Docetaxel-refraktäre und -intolerable Patienten, da für diese bislang keine andere lebenverlängernde Therapie zur Verfügung stand.

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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[13], Molenberghs 2010[14]). 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.

[13] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *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.*

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Progressionsfreies Überleben: Die Erfassung des Endpunkts „progressionsfreies Überleben" liefert auch mit möglichst wenigen Patienten bereits nach relativ kurzer Beobachtungsdauer – das heisst mit geringstmöglicher Belastung von Patienten – valide Ergebnisse (Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein 2010) und wird in Fachkreisen, sowie von Institutionen wie dem Paul Ehrlich Institut akzeptiert. (Paul Ehrlich Institut 2010) Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wird hierzu angemerkt: „Von den verschiedenen […] Parametern eignet sich in erster Linie das „progressionsfreie Überleben." (Gemeinsamer Bundesausschuss 2010) Die Beurteilung des progressionsfreien Überlebens erfolgte in der

[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

TROPIC-Studie – wie von der EMA gefordert (EMA 2011) - auf der Basis der RECIST Kriterien.

PSA-Ansprechen: Das Prostatakarzinom ist ein Tumor, der im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung häufig exklusiv in die Knochen metastasiert. (GEKID 2010) Das Ausmaß einer alleinigen Knochenmetastasierung ist objektiv jedoch häufig schlecht quantifizierbar und daher zur Beurteilung des Ansprechens einer Therapie oft nicht geeignet. (Scher 2008) Da die Patienten in den meisten Fällen zuvor einer radikalen Prostatasektomie oder Bestrahlung des Primarius in kurativer Intention unterzogen wurden, steht dieser oft auch nicht mehr zur Evaluierung des Ansprechens zur Verfügung. Dies macht einen Surrogatparameter zur Verlaufskontrolle der Therapie bei Prostatakarzinom Patienten notwendig. Eine zur Verlaufskontrolle eines diagnostizierten Prostatakarzinoms etablierte und anerkannte Surrogatgröße ist der im Blut der Patienten gemessene Wert des Prostata Spezifischen Antigens, PSA (biochemisches Ansprechen).

PSA ist ein in Prostatazellen gebildetes und mit der Samenflüssigkeit sezerniertes Protein, dessen im Blut gemessener Wert bei gesunden Männern in der Regel nicht über 4 ng/ml liegt, während Patienten mit Prostatakarzinom häufig Werte über 100 ng/ml haben.

Da der PSA-Wert zwar Prostata-spezifisch, nicht jedoch Karzinom-spezifisch ist, ist sein Stellenwert als Marker zur Früherkennung umstritten. Für Patienten mit bereits diagnostiziertem Prostatakarzinom wird der PSA-Wert zur Verlaufskontrolle jedoch allgemein anerkannt und in nationalen und internationalen Leitlinien sowie durch die Prostate Cancer Clinical Trials Working Group empfohlen. (DGU 2009; Heidenreich 2010, Scher 2008).

Dies gilt inbesondere für die nicht messbaren Läsionen. Während die Feststellung messbarer Läsionen anhand der RECIST Kriterien erfolgen kann, ist dies bei Tumoren, die radiologisch oder chirurgisch entfernt wurden bzw. aufgrund der zu einem großen Teil in das Skelett metastasierenden Metastasen (ossär, osteoblastisch) nicht möglich. So stellt auch RECIST fest, dass osteoblastische Knochenläsionen nicht messbar sind. (Eisenhauer 2009)

In TROPIC lag der Anteil an Patienten, bei denen der Progress radiologisch nicht eindeutig messbar war, bei 46%. Bei diesen wurde der PSA-Anstieg gemäß dem TROPIC-Protokoll mit 3 bis 4 Messungen vor Randomisierung dokumentiert. Dabei erfolgte die 3. (oder die 4.) konfirmatorische Messung innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung.

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 Datenquellen auf.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Für die Nutzenbewertung wurde die Studie TROPIC verwendet. Weitere abgeschlossene Studien für die hier untersuchte Therapie und Indikation standen nicht zur Verfügung. (De Bono 2010)

Als Datenquellen standen zur Verfügung:

- TROPIC Clinical Study Report, EFC6193 (Sanofi Aventis 2010b)
- Amended Clinical Trial Protocol der TROPIC-Studie (Sanofi Aventis 2008a)
- Final statistical analysis plan (and amendments) der TROPIC-Studie (Sanofi Aventis 2008b)
- Publikation der TROPIC-Studie (De Bono 2010)
- Value Dossier zu Cabazitaxel, Sanofi Aventis (Sanofi Aventis 2010a)
- EPAR (EMA 2011)
- Eigene Auswertungen der Firma Sanofi-Aventis (Weibull-Modellierung der Überlebenszeiten) (Sanofi Aventis 2011).

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

1. Bubley, G.J., Carducci, M., Dahut, W.et al Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. 1999. J Clin Oncol, 17, (11) 3461-3467

2. Bullinger, M., Alonso, J., Apolone, G.et al Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment. 1998. J Clin Epidemiol., 51, (11) 913-923

3. Caraceni, A. Evaluation and assessment of cancer pain and cancer pain treatment. 2008. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 45, (9) 1067-1075

4. De Bono, J.S., Oudard, S., Ozguroglu, M.et al Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. 2010. Lancet, 376, (9747) 1147-1154

5. DGU Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2009.

6. Eisenhauer, E.A., Therasse, P., Bogaerts, J.et al New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). 2009. Eur J Cancer, 45, (2) 228-247

7. EMA Assessment Report for Jevtana (Cabazitaxel). 2011. Procedure No.: EMEA/H/C/002018

8. GEKID Krebs in Deutschland 2005/ 2006, 7. Auflage. 2010. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID).

9. Gemeinsamer Bundesausschuss Diskussionsveranstaltung zur Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel nach Paragraph 35a SGB V. 2010. http://www.g-ba.de/institution/service/veranstaltungen/veranstaltungen-amnog/onkologie/

10. Glaeske, G., fachliche, L., Experten:, H.K.et al Sicherstellung einer effizienten Arzneimittelversorgung in der Onkologie. 2010. Gutachten im Auftrag des BfG,

11. Heidenreich, A., Bellmunt, J., Bolla, M.et al EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. 2010. Eur Urol.

12. Heidenreich, A., Scholz, H.-J., van Oort, I.et al Cabazitaxel plus prednisone for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen: Interim analysis results from an ongoing compassionate-use programme. 2011. Poster presented at European Multidisciplinary Congress, Sockholm, Sweden.

12a Heidenreich, A. Gutachten Cabazitaxel. 2011a. Aachen.

13. Heyll A & Kompetenz Centrum Onkologie der Medizinischen Dienste Düsseldorf Nutzenmessung - Konzepte und Methoden. 2011. http://www.kvno.de/downloads/termine/brennpunkt_onkologie23022011/onkologie_heyll23022011.pdf

14. IQWIG Allgemeine Methoden Version 3. 2008. Köln

15. IQWIG Bupropion, Mirtazapin und Reboxetin bei der Behandlung der Depression Abschlussbericht A05-20C. 2009. Köln available from: http://www.iqwig.de/download/A05-20C_Abschlussbericht_Bupropion_Mirtazapin_und_Reboxetin_bei_Depressionen.pdf

16. IQWIG Allgemeine Methoden Version 4. 2011. Köln

17. Kantoff, P.W., Halabi, S., Conaway, M.et al Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. 1999. J Clin Oncol., 17, (8) 2506-2513

18. Kohlmann, T. Bericht über die Beurteilung der patientenberichteten Studienendpunkte in der TROPIC-Studie und über die Beurteilung der in klinischen Studien zum Komparator (Mitoxantron plus Prednison) verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. 2011. erstellt für Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

19. Kohlmann, T., Bullinger, M., & Kirchberger-Blumstein, I. [German version of the Nottingham Health Profile (NHP): translation and psychometric validation]. 1997. Soz.Praventivmed., 42, (3) 175-185 available from: PM:9334089

20. Medizinischer Dienst der Krankenversicherung Nordrhein & Kompetenzzentrum, O. Standpunktpapier des KC Onkologie zur frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. 2010. http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3005/MDK_Kompetenz%20Centrum%20Onkologie.pdf

21. Pamar, M.K.B. & Machin, D. Survival Analysis - A Practical Approach. 1995. Wiley, New York.Chapter 3.5.

22. Paul Ehrlich Institut, Diskussionsbeitrag zur frühen Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. 2010. http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3006/PEI.pdf

23. Power, M., Harper, A., & Bullinger, M. The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of Quality of Life in 15 different cultural groups worldwide. 1999. Health Psychol, 18, (5) 495-505

24. Ramiah, V., George, D.J., & Armstrong, A.J. Clinical endpoints for drug development in prostate cancer. 2008. Curr.Opin.Urol, 18, (3) 303-308

25. Sanofi- Aventis. Amended Clinical Trial Protocol 5. 2008a. TROPIC, Study Numer: EFC6193

26. Sanofi- Aventis. Final statistical analysis plan (and amendments). 2008b. TROPIC, Study Numer: EFC6193

27. Sanofi- Aventis. Jevtana Value Dossier Germany, Draft Version 3.0. 2010a. Draft

28. Sanofi- Aventis. Studienbericht TROPIC - Cabazitaxel (XRP6258): A Randomized, Open Label Multicenter 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 Refractory Metastatic Prostate Cancer Previously Treated With a Taxotere®-Containing Regimen. 2010b. StudienNr.EFC6193

29. Sanofi- Aventis. Ausarbeitung Weibull-Modellierung von OS in TROPIC. 2011. auf der Basis der TROPIC-Daten

30. Scher, H.I., 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. 2008. J Clin Oncol, 26, (7) 1148-1159

31. Smith, T.J., Khatcheressian, J., Lyman, G.H.et al Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. 2006. J Clin.Oncol., 24, (19) 3187-3205

32. Tannock, I., Gospodarowicz, M., Meakin, W.et al Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. 1989. J Clin Oncol., 7, (5) 590-597

33. Tannock, I.F., Osoba, D., Stockler, M.R.et al Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. 1996. J Clin Oncol, 14, (6) 1756-1764

34. Teunissen, S.C., Wesker, W., Kruitwagen, C.et al Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. 2007. J Pain Symptom.Manage., 34, (1) 94-104

35. Tombal, B., Ozguroglu, M., Hansen, S.et al Clinical benefit of cabzitaxel plus prednisone in the TROPIC trial in men with metastatic castration ressistant prostate cancer (MCRPC) who progressed after docetaxel-based treatment [Abstract]. 2011. EAU

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

[17] 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.

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Dialog DataStar
Datum der Suche	18.02.2011
Zeitsegment	1993 bis 2011 KW 8
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong (2006) – Combination of terms with the best sensitivity (keeping specificity ≥ 50%) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle18] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	cabazitaxel	43
2	Cabazitaxel	0
3	capazitaxel	0
4	capacitaxel	0
5	cabezitaxel	0
6	capezitaxel	0
7	cabecitaxel	0
8	capecitaxel	0
9	random.TI.	6884
10	random.AB.	105282
11	(clinical ADJ trial).TI.	28394
12	(clinical ADJ trial).AB.	139551
13	(clinical ADJ trial).SH.	0
14	Treatment-Outcome#.DE.	720294
15	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	941729
16	Prostate#.W..DE. OR Prostatectomy#.W..DE. OR Prostate-Adenocarcinoma#.DE. OR Prostate-Adenoma#.DE. OR Prostate-Cancer#.DE. OR Prostate-Carcinoma#.DE. OR Growth-Differentiation-Factor-15#.DE.	84137
17	Male-Genital-Tract-Cancer#.DE. OR Prostate-Cancer#.DE.	77285
18	16 OR 17	92363
19	ANIMAL=YES	2274141
20	15 NOT 19	882378
21	1 AND 20	14
22	21 AND 18	13

[18] 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.

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Dialog DataStar
Datum der Suche	18.02.2011
Zeitsegment	1993 bis 2011 KW 8
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	cabazitaxel	21
2	capazitaxel	0
3	Cabazitaxel	0
4	capacitaxel	0
5	cabezitaxel	0
6	capezitaxel	0
7	cabecitaxel	0
8	capecitaxel	0
9	PT=CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL OR PT=RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL	278114
10	randomized.TI.	50663
11	randomized.AB.	189558
12	placebo.TI.	15142
13	placebo.AB.	95327
14	Drug-Therapy.MJ.	578923
15	randomly.TI.	908
16	randomly.AB.	135002
17	trial.TI.	95882
18	trial.AB.	343497
19	groups.TI.	77241
20	groups.AB.	1416596
21	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	2215681
22	ANIMAL=YES	2533439
23	21 NOT 22	1763555
24	Prostate#.W..DE. OR Prostatic-Neoplasms#.DE. OR Prostatectomy#.W..DE. OR Prostatic-Diseases#.DE. OR Prostatic-Neoplasms#.DE.	73312
25	Urogenital-Neoplasms#.DE.	196171
26	24 OR 25	212795
27	1 AND 23	14
28	27 AND 26	8

Datenbankname	• Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews) • Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) • Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) • Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	18.02.2011
Zeitsegment	1993 bis 2011 KW 8
Suchfilter	Entsprechend der Vorgaben der Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; p. 129)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	cabazitaxel and cancer, from 1993 to 2011	2

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)/
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	22.08.2011
Suchstrategie	Condition: cancer Intervention: caba* No further Limits
Zeitsegment	unbegrenzt
Treffer	10

Studienregister	Clinicalstudyresults.org
Internetadresse	Clinicalstudyresults.org
Datum der Suche	22.08.2011
Suchstrategie	„Cancer, Prostate“ und „Cancer, Prostate, Hormone Refractory“
Zeitsegment	unbegrenzt
Treffer	keine

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Nicht zutreffend

Tabelle 4-53 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-54 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
ohne Kontrolle (z.B. Dosiseskalation)						
NCT01254279 [CABAZ_C_05331]		ja	nein	nein	Ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01254279?term=Cabazitaxel&rank=4	nein
NCT01001221 [TCD11068]		ja	nein	nein	Ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01001221?term=Cabazitaxel&rank=5	nein
NCT01087021 [TES10884]		ja	nein	nein	Ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01087021?term=Cabazitaxel&rank=8	nein
NCT01140607 [POP6792]		ja	nein	nein	Ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01140607?term=Cabazitaxel&rank=7	nein
NCT00925743 [TCD10870]		ja	nein	nein	Ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT00925743?term=Cabazitaxel&rank=3	nein
NCT01324583 [TED11576]		ja	nein	nein	Ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01324583?term=Cabazitaxel&rank=13	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NCT01308580 [EFC11785]		ja	nein	nein	Ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01308580?term=Cabazitaxel&rank=10	nein
NCT01335204 [UCI 10-41]	nein	nein	ja	nein	ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01335204?term=Cabazitaxel&rank=6	nein
NCT01379339	nein	nein	ja	nein	ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01379339?term=Cabazitaxel&rank=1	nein
NCT01420250 [11D.243]	nein	nein	ja	nein	ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01420250?term=Cabazitaxel&rank=2	nein
NCT01365130[BrUOG243]	nein	nein	ja	nein	ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show/NCT01365130?term=Cabazitaxel&rank=9	nein
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Aktivkontrolliert						
NCT01308567 [EFC117	nein	ja	nein	nein	Ja http://www.clinicaltrial.gov/ct2/show	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
84]					/NCT01308567?term=Cabazitaxel&rank=11	

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 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 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie TROPIC

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie war die Untersuchung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung mit Cabazitaxel im Vergleich zu Mitoxantron, bei Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC), und dokumentiertem Fortschreiten der Erkrankung während den 6 Monaten nach vorausgegangener Hormontherapie und nach Taxotere (bzw. Docetaxel)-haltiger Therapie.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	Das Studiendesign folgt den Kriterien einer multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	In der randomisierten Studie erfolgte eine parallele Zuteilung in die Behandlungsarme Cabazitaxel plus Prednison/ Prednisolon oder Mitoxantron plus Prednison/ Prednisolon. Das Zuteilungsverhältnis auf die beiden Behandlungsgruppen betrug 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach *Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung*	Im Amendment vom 10.September 2007 (Originalprotokoll vom 21. Juli 2006) wird festgelegt: Nach Studienbeginn änderten sich die Behandlungsempfehlungen in Leitlinien dahingehend, dass eine Anpassung einer Therapie erst nach 12-wöchiger Behandlung eines hormonrefraktären Prostatakarzinoms empfohlen wurde. Um diesen Empfehlungen zu entsprechen, wurden in einem Amendment die Ausschlusskriterien erweitert, so dass Patienten ausgeschlossen wurden, die weniger als 225 mg/m^2 Docetaxel erhalten hatten (de Bono J.S. 2010) Zum Zeitpunkt einer entsprechenden Anpassung des Studienprotokolls an eine minimale kumulativ verabreichte Dosis von 225 mg/m² waren bereits 59 Patienten in die Studie eingeschrieben.
4	Probanden / Patienten	Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC) und dokumentiertem Fortschreiten der Erkrankung während den 6 Monaten nach vorausgegangener Hormontherapie und nach Taxotere (bzw. Docetaxel)-haltiger Therapie.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> - Diagnose eines histologisch oder zytologisch nachgewiesenen Prostataadenokarzinoms, das sich refraktär gegenüber einer Hormontherapie und einer Vorbehandlung mit Taxotere (oder Docetaxel) -haltigem Therapie-Regime gezeigt hatte. - Die Patienten hatten während 6 Monaten nach einer vorangegangenen Hormontherapie oder nach einer Behandlung mit Taxotere (oder Docetaxel) -enthaltendem Regime eine dokumentierte Krankheitsprogression. - Patienten mit messbarer oder nicht messbarer Erkrankung: - Patienten mit einer messbaren Erkrankung mussten eine nach RECIST dokumentierte Krankheitsprogression aufweisen sowie mindestens eine viszerale oder Weichteilgewebe-Metastase (inklusive neuer Läsionen). Die Läsion musste mind. 10mm Durchmesser beim größten Diameter im CT oder MRI von Brustkorb, Abdomen oder Becken aufweisen (oder das Doppelte der Schichtdicke)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder 20mm im konventionellen CT oder Brustkorb-Röntgen für Biopsie-bestätigte Läsionen, für klar definierte Lungenläsionen in der belüfteten Lunge. - Als nicht-messbare Krankheit wurden vorher bestrahlte Läsionen, Knochenmetastasen und ein primäres Prostatakarzinom bezeichnet. Diese Patienten mussten einen dokumentierten Anstieg des PSA-Levels oder das Auftreten neuer Läsionen haben. Ein PSA-Anstieg lag vor, wenn der PSA-Wert an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen über einen Referenzwert und einen Zeitabstand von mind. 1 Woche angestiegen war. Der erste Anstieg musste mindestens 7 Tage nach dem Referenzwert liegen. Eine dritte bestätigende PSA-Messung musste einen nochmals angestiegenen Wert zeigen und mind. 7 Tage nach der vorhergehenden Messung liegen. Andernfalls musste eine vierte Messung vorgenommen werden, deren Wert über dem Ergebnis der zweiten Messung liegen musste. Die dritte oder vierte bestätigende PSA-Messung wurde 4 Wochen vor der Randomisierung vorgenommen. - Vorangegangene Kastration durch Orchiektomie und/oder Therapie mit LH-RH-Agonisten mit oder ohne Anti-Androgene, Absetzen von Anti-Androgenen, Monotherapie mit Estramustine oder anderen Hormonen. Eine vorangegangene Therapie mit Anti-Androgenen war nicht zwingend. War ein Patient bereits mit Anti-Androgenen vorbehandelt und zeigte einen PSA-Wert von > 5ng/mL bei der letzten Einnahme der Anti-Androgene, musste das (Nicht)-Vorhandensein von zugehörigen Entzugssymptomen vor Studienbeginn bestätigt werden. Eine Behandlung mit LR-RH-Agonisten sollte während der Studienperiode fortgesetzt werden. Chlormadionsäure oder Flutamide mussten spätesten 4 Wochen vor der letzten PSA-Messung abgesetzt werden. Bicalutamide musste mindestens 6 Wochen vor der letzten PSA-Messung abgesetzt werden (Die Entzugssymptomatik nach Absetzen von Anti-Androgenen wie z.B. Chlormadinonsäure, Flutamid oder Bicalutamid, hängt mit einer Verminderung des PSA-Wertes zusammen). - Mindestalter 18 Jahre - Lebenserwartung >2 Monate - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status von 0-2 <u>Ausschlusskriterien:</u> Vorangegangene Behandlung mit Mitoxantron - Vorbehandlung mit <255mg/m2 kumulativer Dosis Docetaxel. - Vorausgegangene Radiotherapie von ≥40% des Knochenmarks. Vorbehandlung mit einer "bone-seeking" Radio-Isotop-Dosis (samarium-153, strontium-89, or P-32) war erlaubt. Es mussten jedoch 8 Wochen nach einer Therapie mit Samarium-153 oder P-32 und 12 Wochen nach einer Therapie mit Strontium-89 vor der ersten Einnahme der Studientherapie vergangen sein. - Chirurgische Eingriffe, Bestrahlung, Chemotherapie oder andere anti-neoplastische Therapien in den 4 Wochen vor der Aufnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		in die Studie.
		- Aktive Grad ≥2 periphere Neuropathie
		- Aktive Grad ≥2 Stomatitis
		- Aktive sekundäre Krebserkrankung inkl. vorangeganene maligne Erkrankungen, die ≤5 Jahre ohne Folgeerkrankung blieben (eine adäquat behandelter oberflächlicher Hautkrebs der Basalzellen bis zu 4 Wochen vor Behandlungsbeginn im Rahmen der Studie waren erlaubt).
		- Bekannte Involvierung von Gehirn oder Gehirnhäuten
		- Schwere Hypersensitivitätsreaktionen auf Polysorbat 80 enthaltende Medikamente in der Anamnese (Grad≥3)
		- Schwere Hypersensitivitätsreaktionen (Grade≥3) oder Intoleranz auf Prednison in der Anamnese
		- Andere gleichzeitig bestehende schwere Erkrankungen oder Symptomatik
		- Inadäquate Organfunktion, basierend auf folgenden peripheren Blutwerten bei der Rekrutierung:
		  - Neutrophile ≤1.5x109/L
		  - Hemoglobin ≤10g/dL
		  - Thromonbozyte ≤100x109/L
		  - Total Bilirubin ≥ Oberem Limit der Normalwerts (ULN)
		  - Aspartate Aminotransferase/Serum Glutamat Oxalat Transaminase (AST/SGOT) ≥1.5xULN
		  - Alaninaminotransferase/Serumglutamatpyruvattransaminase (ALT/SGPT) ≥1.5xULN
		  - Kreatinin ≥1.5xULN
		- Unkontrollierte kardiale Arrhythmien, Angina pectoris, und/oder Hypertonie. Kongestives Herzversagen in der Anamnese oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate
		- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≤50%, gemessen anhand Radionuklid-Angiografie oder EKG
		- Unkontrollierter Diabetes mellitus
		- Aktiver unkontrollierte gaströsophagealer Reflux
		- Aktive Infektion mit der Notwendigkeit systemischer Behandlung (Antibiotika oder anti-fungale Medikamente).
		- Teilnahme in anderen klinischen Medikamenten-Studien innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn.
		- Gleichzeitige oder geplante Behandlung mit starken Inhibitoren von Zytochrom P450 3A4/5. Eine wash-out Periode von einer Woche war für Patienten vorgesehen, die bereits eine solche Behandlung erhalten hatten.
		Für Patienten aus dem United Kingdom, wurden die folgenden Ausschlusskriterien festgelegt:
		- Patienten mit Fortpflanzungs-Potential, die nicht bereit sind, eine akzeptierte und effektive Kontrazeptionsmethode anzuwenden.

4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 146 Zentren in 26 Ländern durchgeführt. Zentren befanden sich in folgenden Ländern: Argentinien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Korea, Mexiko, Niederlande, Russland, Singapur, Slowakei, Süd-Afrika, Spanien,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schweden, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, UK und USA. Die Durchführung der Studie wurde durch drei CROs betreut (Clinphone Clinical Technology Services, Quest Diagnostics Clinical Trials, Frontage Clinical Servieces). Als koordinierende Investoren wurden zwei Personen genannt: J. de Bono und O. Sartor Ein unabhängiges Team zum Monitoring der Daten (IDMC – independent data monitoring committee), bestehend aus zwei voneinander unabhängigen Ärzten sowie einem Statistiker, wurde eingesetzt, um das Enrollment, den Einhalt des Studienprotokolls, die Sicherheit der Anwendung sowie die Datenqualität zu kontrollieren. Die Umsetzung der Empfehlungen des IDMC oblag dem Steuerungs-Komitee, das sich aus 4 Personen (darunter die beiden koordiniertenden Investoren) zusammensetzte. Voruntersuchungen beinhalteten die medizinische Vorgeschichte, den ECOG Performance Status, ärztliche Untersuchung, Laboruntersuchungen, Kontrolle der PSA Konzentration, Computertomographie, Knochenaufnahmen, Elektrokardiographie, Auswertung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Schmerzen wurden zu Beginn der Studie mittels der McGill-Melzack present pain intensity (PPI) Skala gemessen. Körperliche Untersuchungen und Bluttests wurden vor jeder Infusion und am Ende der Studie wiederholt. Vollständige Blutbilder wurden am Tag 1, 8, und 15 des Behandlungszyklus erhoben und je nach klinischer Indikation wiederholt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Gruppe 1: 25mg/m² Cabazitaxel intravenös über den Zeitraum von 1 Std. verabreicht und 10 mg tägliche orale Verabreichung Prednison am ersten Tag eines 21 Tage-Zyklus. Gruppe 2 (Vergleichstherapie): 12 mg/m² Mitoxantron intravenös verabreicht über 15-30 Minuten und 10mg tägliche orale Verabreichung von Prednison am ersten Tag eines 21 Tage-Zyklus. Die Behandlung wurde für maximal 10 Zyklen fortgesetzt oder bis zur Krankheitsprogression, dem Tod oder nicht tolerabler Toxizität. Ein neuer Therapiezyklus wurde nur begonnen, wenn der Patient folgende Blutwerte hatte: ANC ≥1500/mm3 Thrombozyten ≥75.000/mm3 Nicht-hämatologische Toxizitäten (exkl. Alopezie), mussten eine Erholung auf den Zustand des Studienbeginns zeigen. Patienten wurden in Bezug auf toxische Wirkungen eng überwacht. Neben einer der Optimierung der „supportive care“, wurde die Dosis der Chemotherapie nach dem ersten Zyklus adjustiert und/oder nach einer Erholung auf Grad ≤1. Behandlungsverzögerungen bis zu zwei Wochen wurden erlaubt, sowie eine einmalige Reduzierung der Dosis pro Patient (Cabazitaxel 20mg/m² oder Mitoxantron 10mg/m²). Waren weitere Verzögerungen oder Reduktionen notwendig, wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Prophylaktische Verwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren war nicht erlaubt - im ersten Zyklus jedoch nach dem ersten Auftreten einer sieben Tage oder länger andauernden Neutropenie oder einer durch Fieber oder Infektionen erschwerten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Neutropenie. Nach der Feststellung einer erhöhten Todesfallrate nach dem 1. Therapiezyklus (siehe auch Kapitel zum Endpunkt Sicherheit) wurde durch das IDMC die Empfehlung gegeben, eine Begleittherapie nach den Leitlinien des ASCO auszurichten (Smith 2006), im folgenden Studienverlauf wurden keine weiteren Neutropenie-bedingten Todesfälle mehr berichtet.
6	Zielkriterien	Primäres Zielkriterium der Studie war das Gesamtüberleben. Sekundäre Zielkriterien waren Schmerzen, Tumorprogression und PSA-Progression. Progressionsfreies Überleben war definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem erstem Auftreten einer Krankheitsprogression entweder in Form einer Tumorprogression, PSA-Progression, Schmerzprogression oder Tod.
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	Primäres Zielkriterium: 1. Gesamtüberleben Sekundäre Zielkriterien: 2. Progressionsfreies Überleben (Zusammengesetzter Endpunkt aus 3.-5.) 3. Tumorprogression („Tumor lesion assessment“) 4. PSA (Prostata-spezifisches Antigen) 5. Schmerz 6. Sicherheit Zu 1.: Als primäres Effektivitätskriterium wurde das Gesamtüberleben als Zeitintervall zwischen der Randomisierung und dem Todesdatum (alle Todesursachen) definiert. Konnte ein Todesfall nicht bestätigt werden, wurde die Überlebenszeit vom letzten Zeitpunkt des bekannten Überlebens bzw. dem Schlussdatum der Studie (je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat) zensiert. Zu 3.: Die Bewertung der Tumoransprechrate oblag einer Bewertung nach RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Die Tumor-Response wurde nur bei Patienten mit messbarer Erkrankung analysiert. Die Tumorprogression/-response wurde mittels CT oder MRI des gesamten Körpers bestimmt (Brustkorb, Abdomen, Becken) und durch Knochenscan im Vergleich zu den Baseline-Werten. Diese Untersuchungen (außer Knochenscan) wurden nach jedem geraden Zyklus durchgeführt (Zyklus 2, 4, 6, 8 und 10) und bei jedem Verdacht auf Krankheitsprogression, am Ende der Behandlungsperiode und am Ende der Studienteilnahme. Knochenscans wurden nur durchgeführt, wenn eine klinische Indikation vorlag. Während der ersten 6 Monate der Folgebeobachtung wurden Patienten, die die Studienbehandlung ohne vorherige Krankheitsprogression unterbrachen, mittels CT/MRT bzgl. Tumorprogression alle 6 Wochen untersucht (vom Ende der Behandlung im Rahmen der Studie bis zur Krankheitsprogression oder dem Beginn einer anderen anti-neoplastischen Therapie). Die übrigen Patienten in der Folgebeobachtung (die keinen Progress zeigten und auch nicht die Studie unterbrachen) wurden alle 3 Monate untersucht. Ein Knochenscan wurde nur dann durchgeführt, wenn eine klinische Indikation vorlag. Die Bestätigung einer „Response (partial oder complete) musste spätestens 4 Wochen nach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der initialen „Response“ durchgeführt werden, und beinhaltete die Diagnostik aller Parameter der messbaren und nicht-messbaren Erkrankung. Zu 4.: Das PSA wurde während der 28 Tage vor der 1. Infusion (protocol-defined rising PSA), sowie alle 3 Wochen während der Behandlungsperiode (an Tag 1 vor jeder Infusion) sowie zum Ende der Studienbehandlung gemessen. Zusätzlich wurde während der ersten 6 Monate in der Folgebeobachtung alle 6 Wochen der PSA-Wert gemessen bis zur dokumentierten Progression oder dem Beginn einer anti-neoplastischen Therapie. In der Folgebeobachtungszeit wurden die Messungen alle drei Monate durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit zur gewährleisten, mussten die Messungen für einen Patienten immer im selben Labor durchgeführt werden (von Studienbeginn bis Studienende). Eine mögliche PSA Response (Bubley G.J. 1999) wurde bei Patienten, die an der Baseline PSA ≥20ng/mL hatten, analysiert. Die PSA-Response war definiert als PSA-Verminderung um ≥50% bestätigt durch eine zweite Messung nach spätestens 3 Wochen. Die Dauer der „PSA-Response“ war der Zeitraum, im dem der erste und der letzte gemessene Wert den vorher definierten Kriterien entsprachen. Eine PSA-Progression (Bubley G.J. 1999) wurde bei allen Patienten analysiert (ITT). Sie war definiert als Anstieg auf ≥25% über Nadir der PSA Konzentration unter Voraussetzung eines Anstieges des absoluten PSA-Wertes von ≥5% µg/L für Männer ohne PSA Response, oder ≥ 50% über Nadir für auf PSA ansprechende Patienten. Bei Patienten mit nicht ansprechenden PSA-Werten wurde eine Krankheitsprogression definiert als ≥25% Zuwachs über Nadir (unter der Voraussetzung eines ansteigenden PSA-Levels von mindestens 5ng/mL). Bestätigt wurde dies durch einen ≥25% Anstieg über dem Basiswert eine Woche später gemessen. Bei Patienten mit ansprechenden PSA-Werten und bei Patienten welche an der Baseline nicht auf PSA-Werte evaluierbar waren wurde Progression definiert als ≥50% Anstieg über Nadir (unter der Voraussetzung, dass der Anstieg im absoluten PSA-Level mindestens 5ng/mL betrug), ebenfalls bestätigt durch die Erhebung eines zweiten Wertes eine Woche später. Zu 5.: Die Auswertung von Schmerzen erfolgte basierend auf der McGill-Melzack present pain intensity (PPI) Skala sowie dem Schmerzmittelverbrauch. Die Schmerz-Antwort wurde nur in Patienten analysiert, die zu Studienbeginn einen PPI-Score von mindestens 2 auf der validierten, international gebräuchlichen McGill-Melzack-Skala and/oder eine mittlere AS von ≥10 Punkten hatten. Eine Auswirkung auf die Schmerzintensität (für Patienten mit einem medianen PPI Wert von ≥2 oder durchschnittlichem schmerzstillenden Wert von ≥10 Punkten als Basiswert, oder beides) wurde definiert mit einer Reduzierung von 2 Punkten oder mehr bei einem medianen PPI-Ausgangswert ohne Anstieg des Schmerzmittelverbrauches. Eine weitere entsprechende Definition beinhaltete die 50%ige Reduzierung des Schmerzmittelverbrauches

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>bei gleichzeitig ausbleibendem Anstieg der Schmerzen, beibehalten für 3 oder mehr Wochen.
Eine Schmerzprogression wurde definiert als Anstieg des medianen PPI Wertes um ≥1 Punkt vom Referenzwert oder als Anstieg von ≥25% im Verbrauch durchschnittlicher Schmerzmittel oder palliativer Strahlentherapie.
Zu 6.: Es erfolgte eine kontinuierliche Kontrolle der unerwünschten Ereignisse, Biochemie, Hämatologie, Vitalparameter, Elektrokardiogramme. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wurde durchgehend bei Mitoxantron-behandelten Patienten gemessen, bei Cabazitaxel-Patienten nur bei entsprechender klinischer Indikation.
Erhebungszeitpunkte:
Studien Zeitplan – Erhebungszeitpunkte:
<table>
<tr><th>Evaluierung</th><th>Screening (-28 Tage)</th><th>Im Vorfeld Einer Infusion</th><th>Zyklus 1 bis Zyklus 10</th><th>Behandlung am Studienende</th><th>Follow-up nach Behandlung</th></tr>
<tr><td>Informed Consent Form</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Beratung zur Verhängnisverhütung</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Krankeitsgeschichte</td><td>x</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Ärztliche Untersuchung inkl. Vitalparameter/ Grösse,/ Gewicht/ BSA/ ECOG</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>Randomisierung (Cabazitaxel vs. Mitoxantron)</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Administration</td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>Begleitbehandlung</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>Hämatologie</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>Biochemie</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>Testosteron</td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>Elektrkardiogramm</td><td>x</td><td></td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>LVEF</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td></td></tr>
<tr><td>PSA</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>Knochenaufnahme</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>Computer – oder Kernspintomographie</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>Schmerz Auswertung</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>(Schwere) Unerwünschte Nebenwirkungen</td><td>x</td><td>x</td><td></td><td>x</td><td>x</td></tr>
<tr><td>Probenaufnahme der Pharmakokinetik</td><td></td><td></td><td>x</td><td></td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>6b</td><td>Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung</td><td><u>Änderungen bzgl. Zielparametern im Vergleich zum ursprünglichen Studienprotokoll vom 21.Juli 2006:</u>
Eine Veränderung der Definition der Schmerzprogression wurde im September 2007 festgelegt: Der Schmerz musste in Bezug zur Krebserkrankung stehen und durch klinische und/oder radiologische Evidenz mit einem Progress der Krebserkrankung verbunden sein. Entsprechend wurden Patienten mit einer „cancer-related pain progression“ von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen.
Als weiteres Zielkriterium wurde im Juli 2008 die Zeit bis zur Tumorprogression festgelegt: Dieser Zielparameter war als Anzahl</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Monate vom Datum der Randomisierung bis zur Dokumentation einer Tumorprogression (entsprechend RECIST Kriterien) definiert. Patienten ohne Tumorprogression wurden anhand der letzten vorhandenen Tumor-Beurteilung zensiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In zuvor unbehandelten Patienten mit metastiertem refraktärem Prostatakarzinom führt die Behandlung mit Mitoxantron zu einem Gesamtüberleben zwischen 12 und 14 Monaten (Tannock 1989). Zu Beginn der Studie lagen keine Überlebensdaten von Mitoxantron-behandelten Patienten, welche nach der Behandlung mit Docetaxel in der Erstlinientherapie einen Progress entwickelt hatten, vor. Ensprechend wurde zur Einschätzung der Größe der Studienpopulation von 8 Monaten medianem Überleben ausgegangen. Basierend auf dieser Annahme, wurde ein Minimum von 511 Todesfällen in 2 Behandlungsgruppen errechnet, um eine 25% Reduzierung der Hazard Ratio in der Cabazitaxel-Gruppe zur Vergleichstherapie bei einer Power von 90% und einem zwei-seitigen 5%-Alpha-Level nachweisen zu können. Um die vorgesehene Anzahl Ereignisse zu erreichen, mussten etwa 720 (360 pro Gruppe) Patienten innerhalb von 24 Monaten randomisiert werden, 511 Todesfälle mussten 30 Monate nach Einschluss des ersten Patienten in die Studie aufgetreten sein.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	*Interims „futility" Analyse* Zwecks Minimierung der Exposition von Patienten gegenüber potentiell ineffektiven oder unsicheren Therapien wurde wie im Studienprotokoll geplant eine Interims Futility Analyse basierend auf Ereignissen der Krankheitsprogression durchgeführt. Die erste Interimsanalyse wurde nach den ersten 225 dokumentierten PFS Ereignissen durchgeführt. Keines der vordefinierten Abbruchkriterien wurde erfüllt, und es wurden keine besonderen Risiken im Hinblick auf die Sicherheit identifiziert. Das Studien-Monitoring-Team empfahl entsprechend eine Fortsetzung der Studie unter enger Observation und unter der Voraussetzung, dass eine Entblindung des Studienteams gegenüber Studienallokation und –ergebnissen verhindert wurde. *Interims-Wirksamkeitsanalyse* Die Ereignis-Rate für den primären Endpunkt Gesamtüberleben war in beiden Behandlungsarmen niedriger als zu Beginn der Studie geschätzt. Entsprechend wurde im Vorfeld der Interims Futility Analyse das Studien Protokoll am 21 Juli 2008 angepasst (Amendment 5). Dies betraf die Integration einer zweiten Interimsanalyse zur Wirksamkeit, deren Durchführung nach 307 Todesfällen geplant war (60% der 511 Todesfälle in der Endanalyse nach Protokoll) zwecks Auswertung des primären Endpunktes Gesamtüberleben mit einem adjustierten statistischen Signifikanzlevel basierend auf der O´Brien-Fleming Methode. Das Studienmonitoring-Team bewertete die zweite Interimsanalyse mit 365 Todesfällen im Juni 2009, äußerte keine Sicherheitsbedenken in den beiden Studienarmen und empfahl eine Fortführung der Studie bis zur Endanalyse. Die Verblindung des Studienteams gegenüber der Allokation und Studienauswertung blieb im Laufe der Studie erhalten. Die statistische Signifikanz bei der Interimsanalyse betrug 0,0160 da die Analyse basierend auf 365 Todesfällen anstelle der geplanten 307 Todesfälle durchgeführt wurde. Am Ende der Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wurde eine statistische Signifikanz von 0,0452 bei einem 2-seitigen Log-Rank-Test erreicht. Der Typ-1-Fehler wurde kontrolliert durch die O'Brien-Fleming Funktion und adjustiert entsprechend des 0,0160 Typ-1-Fehlers bereits erreicht bei der Interimsanalyse mit 365 Todesfällen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Gruppen-Zuteilung erfolgte basierend auf einer computergenerierten Randomisierungs-Sequenz.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Eine dynamische Allokationsmethode zur Vermeidung von Behandlungs-Ungleichgewichten innerhalb der Zentren wurde angewendet. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte nach den Kriterien Messbarkeit vs. Nicht-Messbarkeit (Erläuterung siehe Einschlusskriterien unter Item 4) sowie ECOG Performance Status (0-1 vs 2). Alle randomisierten Patienten sollten nach Möglichkeit innerhalb der folgenden 96 Studien mit der Therapie beginnen.
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	Es erfolgte eine zentrale Randomisierung per Telefon, unter Benutzung eines "interactive voice response system (IVRS)", ClinPhone.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen, kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IVRS, um einen Patienten zu randomisieren. Die Randomisierung und Zuteilung in eine Behandlungsruppe erfogte über das IVRS, und – wenn zutreffend – in eine Gruppe der pharmakokinetischen Erhebung. Dem Investigator wurde eine Konfirmation zugesendet, um die Randomisierung, die Gruppenzuteilung und – soweit zutreffend – die Zuteilung zu einer Gruppe der pharmakokonetischen Studie zu verifizieren. Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe konnten an einer pharmakokinetischen Studie teilnehmen. Diese Patienten wurden (nach der Behandlungsrandomisierung) ebenfalls randomisiert in eine von vier pharmakokinetischen Gruppen. Verwendet wurde ein Randomisierungsschema von ClinPhone.
11	Verblindung	Offenes Design
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?	Die Studie wurde als offene Studie durchgeführt. Im Studienbericht werden folgende Verblindungen von beteiligten Personen angegeben: Ergebnisse wurden durch einen unabhängigen Statistiker an ein unabhängiges Data Monitoring Komitee (IDMC) zur Auswertung weitergegeben. Das IDMC bestand aus zwei Medizinern und einem Statistiker, welche vom Sponsor unabhängig waren. Das klinische Studienteam des Sponsoren war verblindet in Hinblick auf die Allokation und im Laufe der Studie erhobene Patienten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergebnisse mit Ausnahme gegenüber Patienten welche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entwickelten und entsprechend zur Arzneimittelüberwachug gemeldet werden mussten. Ein vom Sponsor unabhängiger externer Statistiker lieferte dem IDMC Studienergebnisse mit entsprechender Auswertung zur Beibehaltung der Verblindung des Studienteams. Die Zwischenauswertungen wurden vom IDMC überprüft und die Ergebnisse dem Sponsoren nicht mitgeteilt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Kaplan-Meier Methode wurde zur Schätzung der Überlebenszeit angewendet. Der konfirmatorische Vergleich der Überlebenszeiten zwischen den Gruppen erfolgte mit dem Log-rank Test stratifiziert nach der Messbarkeit der Krankheit (messbar/nicht messbar) und ECOG Performance Status (0-1/2) zur Baseline. Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalle wurden auf Grundlage einer Cox-Proportional-Hazards Regression berechnet. Da sich die Güte der Anpassung eines exponentiellen Überlebensmodells an die Kaplan-Meier-Kurven als unbefriedigend erwies, wurden Post-hoc Weibull-Überlebenszeitmodelle an die Kaplan-Meier-Kurven angepasst. (Pamar 1995) Kategoriale Daten wurden in Kontingenztafeln zusammengefasst zur Präsentation der Häufigkeitsverteilung und entsprechender Prozentsätze pro Behandlungsarm. Kontinuierliche Daten wurden mit Mittelwerten, Medianen, Streuungsmaßen, Minimum und Maximum pro Behandlungsgruppe zusammengefasst. Der Chi-Quadrat Test diente zum Vergleich von Anteilen (ersetzt durch Fisher's Exakt Test, wenn die erwartete Zellenbesetzung <5 betrug). Die Kaplan-Meier Methode wurde zur Schätzung von Time-to-Event Variablen angewendet. Zum Vergleich der Gruppen wurden p-Werte auf Grundlage von Log-rank Tests berechnet, die stratifiziert nach der Messbarkeit der Krankheit (messbar/nicht messbar) und dem ECOG Performance Status (0-1/2) zur Baseline durchgeführt wurden. Hazard Ratios und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden auf Grundlage von Cox-Proportional-Hazards Regressionen berechnet. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Bei der Time-to-Event Analyse wurden fehlende Daten entsprechend Censoring Standards gehandhabt. Bei kategorialen Daten wurden fehlende Werte als solche in den Tabellen berichtet. Die Auswertung der Wirksamkeits-Endpunkte erfolgte basiered auf der Intention-to-treat (ITT) und der Per-Protocol Zielpopulation. Alle Auswertungen zur Wirksamkeit bezogen sich primär auf die ITT-Population unter Einbezug aller randomisierten Patienten ungeachtet ihrer Behandlung (d.h. die ITT-Population war die primäre Population der Auswertung). Die primäre Auswertung des primären Endpunktes basierte ebenfalls auf der ITT-Population. Weitere Endpunkte wurden, wenn anwendbar, ebenfalls basierend auf der ITT-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Population ausgewertet. Die Per-Protocol Population beinhaltete alle Patienten welche mindestens eine Behandlungsdosis der Studientherapie erhalten hatten. Ergebnisse der Per-Protocol Analysen sind im Anhang des Studienberichts zu finden. Die Sicherheitspopulation beinhaltete alle Patienten, welche mindestens einen Teil der Studienmedikation erhalten hatten. Falls die Medikation von Patienten vom Randomisierungsplan abwich, wurden Sicherheitsanalysen entsprechend der verabreichten Medikation durchgeführt. Die Auswertung der Behandlungs-Compliance und Administration aller klinischen Sicherheitsdaten basierte auf der Sicherheitspopulation.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Futilitiy-Analyse wurde auf Grundlage von PFS durchgeführt, nachdem 225 Patienten im Rahmen der Studie eine Progression erfahren hatten. Weiterhin wurde eine Sensitivitäts-Analyse durchgeführt, um den Effekt von fehlenden Daten (aufgrund von verpassten oder verspäteten Studienvisiten) auf die Ergebnisse einzuschätzen. Zusätzlich wurde als Sensitivitätsanalyse eine Per-Protocol-Analyse durchgeführt. Für die Auswertung der Studiendaten wurden Subgruppen-Analysen für die folgenden Aspekte durchgeführt: • ECOG • Messbarkeit der Erkrankung • Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien • Alter • Schmerz zu Studienbeginn • PSA zu Studienbeginn • Docetaxel-Dosis in vorangegangenen Therapien • Progression unter Docetaxel-Therapie • Land
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe nachfolgende Angaben zum Patientenfluss im CONSORT Flow-Chart
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	Randomisierte Patienten: Cabazitaxel: n= 378 Mitoxantron: n=377 Behandelte Patienten: Cabazitaxel: n= 371 Mitoxantron: n=371 Analyse des primären Zielkriteriums: Cabazitaxel: n= 378 Mitoxantron: n=377
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patienten, die die Therapie beendet hatten: Cabazitaxel: n= 105 (27,8%) Mitoxantron: n= 46 (12,2%) Patienten, die die Studie beendet hatten: Cabazitaxel: n= 141 (37,3%) Mitoxantron: n=91 (24,1%) <u>Vorzeitiger Therapieabbruch:</u> Krankheitsprogression: Cabazitaxel: n = 180 (47,6%)

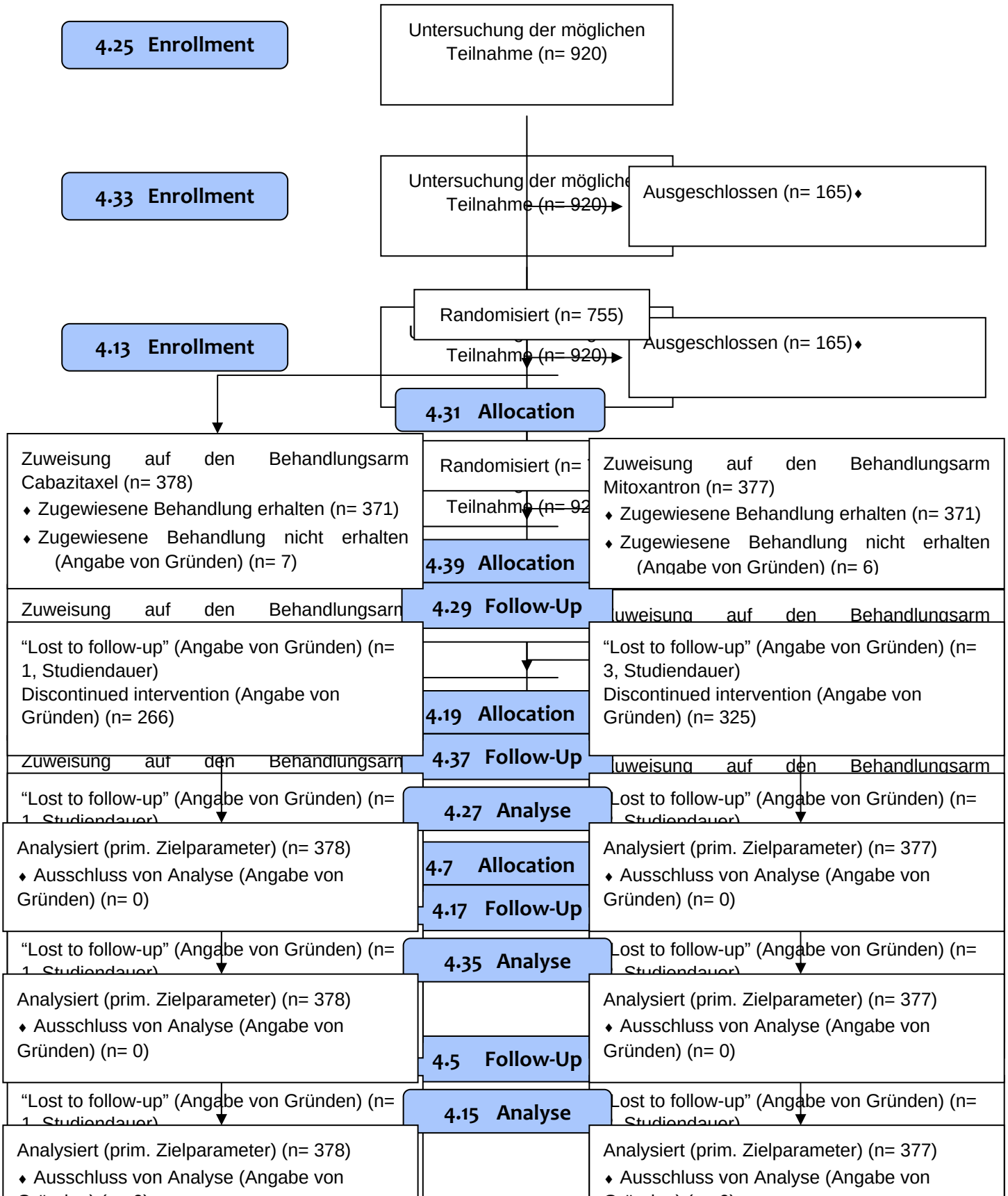
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mitoxantron: n =267 (70,8%) Unerwünschtes Ereignis: Cabazitaxel: n = 67 (71,7%) Mitoxantron: n = 32 (8,5%) Mangelnde Compliance mit dem Studienprotokoll: Cabazitaxel: n = 1 (0,3%) Mitoxantron: n = 0 Lost-to-follow-up: Cabazitaxel: n = 0 Mitoxantron: n = 2 (0,5%) Andere Gründe: Cabazitaxel: n = 10 (2,6%) Mitoxantron: n = 7 (1,9%) Auf Patientenwunsch: Cabazitaxel: n = 8 (2,1%) Mitoxantron: n = 17 (4,5%) Nicht behandelt: Cabazitaxel: n = 7 (1,9%) Mitoxantron: n = 6 (1,6%) <u>Vorzeitiger Studienabbruch (Studienende):</u> Tod: Cabazitaxel: n = 219 (57,9%) Mitoxantron: n =266 (70,6%) Mangelnde Compliance mit Studienprotokoll [a]: Cabazitaxel: n = 5 (1,3%) Mitoxantron: n =1 (0,3%) Lost-to-follow-up [b]: Cabazitaxel: n = 1 (0,3%) Mitoxantron: n =3 (0,8%) Andere Gründe [c]: Cabazitaxel: n = 6 (1,6%) Mitoxantron: n =10 (2,7%) Auf Patientenwunsch [d]: Cabazitaxel: n = 6 (1,6%) Mitoxantron: n = 6 (1,6%) Nachverfolgung der Patienten mit Studienabbruch ([a], [b], [c] und [d]) Tod: Cabazitaxel: n = 15 Mitoxantron: n = 13 Unbekannt: Cabazitaxel: n = 3 Mitoxantron: n = 7

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	Insgesamt wurden 165 Patienten gescreent und unterschrieben einen Informed Consent, wurden jedoch anschließend nicht randomisiert. Hauptgrund für den Ausschluss nach Screening waren nachträglich festgestelle Organfunktionsstörungen.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patienten mit Progress oder welche eine neue Krebsbehandlung aufgenommen hatten wurden alle drei Monate nachverfolgt. Patienten, die die Studie abbrachen, wurden während der ersten 6 Monate alle 6 Wochen und im Anschluss daran alle drei Monate nachverfolgt (bis zum Tod, der Krankheitsprogression oder dem Beginn einer weiteren anti-neoplastischen Therapie.) Die maximale Nachbeobachtungsdauer, nach der ein Patient die Studien beendet hatte, betrug 2 Jahre. Die mediane Anzahl von Behandlungszyklen betrug 4 in der Mitoxantron-Gruppe im Vergleich zu 6 in der Cabazitaxel-Gruppe, die mediane Beobachtungszeit betrug 12,8 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant am 25. September 2009 beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Die Angaben in der folgenden Dokumentation zum Patientenfluss basiert auf Tabelle 2, 3 und 60 sowie den Angaben im Kapitel 7.1 im Studienbericht zur Studie. Weitere Details sind dem CONSORT-Fragebogen zu entnehmen.



Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-56 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: TROPIC

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie	(Sanofi Aventis 2010b)
Volltext-Publikation der Studie	(de Bono J.S. 2010)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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 Anhaltspunkte 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 Behandlern

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:

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Eine Verblindung war nicht vorgesehen, da der Endpunkt „Gesamtüberleben“ einen harten Endpunkt darstellt und aufgrund der unterschiedlichen notwendigen Prämedikation (Antihistamin, Kortikosteroide, H_2-Antagonisten, ggf. Antiemese) beider Therapien keine Verblindung möglich gewesen wäre.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Eine Verblindung war nicht vorgesehen, da aufgrund der unterschiedlichen notwendigen Prämedikation (Antihistamin, Kortikosteroide, H_2-Antagonisten, ggf. Antiemese) beider Therapien keine Verblindung möglich gewesen wäre.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*

- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Als möglicher Verzerrungsfaktor wurde in Bezug auf einige Medikamente eine unterschiedliche Komedikation in den beiden Gruppen identifiziert. Der verzerrende Einfluss wird jedoch als gering eingestuft, da die unterschiedliche Begleitmedikation keinen Einfluss auf die gemessenen Endpunkte nimmt.
Daneben bleibt unklar, wie lange die Patienten nachbeobachtet wurden. Da der Rekrutierungszeitpunkt für Patienten beider Gruppen bei einer randomisierten Studie vergleichbar ist, kann auch für diesen Aspekt ein geringes Verzerrungspotential angenommen werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben

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

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Eine Verblindung war nicht vorgesehen, da aufgrund der unterschiedlichen notwendigen Prämedikation (Antihistamin, Kortikosteroide, H_2-Antagonisten, ggf. Antiemese) beider Therapien keine Verblindung möglich gewesen wäre.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind 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 detailliert beschrieben, ein verzerrender Effekt ist nicht anzunehmen.

☐ **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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Eine Verblindung war nicht vorgesehen, da aufgrund der unterschiedlichen notwendigen Prämedikation (Antihistamin, Kortikosteroide, H_2-Antagonisten, ggf. Antiemese) beider Therapien keine Verblindung möglich gewesen wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Für die Definition des PFS wurden drei Zielparameter (PFS, Tumorprogression nach RECIST, Schmerz) kombiniert – da es sich um zwei objektiv messbare Werte (PSA, Tumorprogression) sowie Literatur-basierte Schwellenwerte für die Definition der Schmerz-Response handelt, wurde der Einfluss als niedrig bewertet.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tumorprogression

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

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Eine Verblindung war nicht vorgesehen, da aufgrund der unterschiedlichen notwendigen Prämedikation (Antihistamin, Kortikosteroide, H_2-Antagonisten, ggf. Antiemese) beider Therapien keine Verblindung möglich gewesen wäre.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Die „Zeit bis zur Tumorprogression“ wurde als sekundärer Endpunkt in einem Amendment knapp zwei Jahre nach Studienbeginn neu definiert. Da eine Untersuchung (CT, MRT, Knochenscans) in den prädefinierten Untersuchungen im Studienbericht bereits vorgesehen war und die Beurteilung der Tumorprogression auf diesen Daten beruht, ist diese Zusatzauswertung durch das Amendment nicht als verzerrt anzusehen.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: PSA

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

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Eine Verblindung war nicht vorgesehen, da aufgrund der unterschiedlichen notwendigen Prämedikation (Antihistamin, Kortikosteroide, H_2-Antagonisten, ggf. Antiemese) beider Therapien keine Verblindung möglich gewesen wäre.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schmerz

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

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Eine Verblindung war nicht vorgesehen, da aufgrund der unterschiedlichen notwendigen Prämedikation (Antihistamin, Kortikosteroide, H_2-Antagonisten, ggf. Antiemese) beider Therapien keine Verblindung möglich gewesen wäre.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Die mögliche Verzerrung aufgrund einer nachträglichen Änderung zur Auswertung des Endpunkts „Schmerz“ wurde als niedrig beurteilt, da es sich nur um eine Eingrenzung der erfassten Schmerzen auf „tumor-related“, d.h. der Krebserkrankung ursächlich zugeordnete Schmerzen handelte, die durch eine Einschätzung des Arztes, dass die Krankheit fortschreitet, bestätigt sein musste.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Sicherheit

9. 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

Die Studie folgte einem offenen Design. Die Patienten waren in Bezug auf die Behandlung nicht verblindet. Eine Verblindung war nicht vorgesehen, da aufgrund der unterschiedlichen notwendigen Prämedikation (Antihistamin, Kortikosteroide, H_2-Antagonisten, ggf. Antiemese) beider Therapien keine Verblindung möglich gewesen wäre.

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

---

11. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: