Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darolutamid (NUBEQA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 A

Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 01.05.2020

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 4
Abbildungsverzeichnis 13
Abkürzungsverzeichnis 28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 33
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 34
4.2 Methodik 72
4.2.1 Fragestellung 72
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 73
4.2.3 Informationsbeschaffung 75
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 75
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 75
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 76
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA 78
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 79
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 80
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 82
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 82
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 82
4.2.5.3 Meta-Analysen 103
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 104
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 105
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 108
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 110
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 110
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 112
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 116
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 117
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 119
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 150
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 151
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 153
4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben (OS) 155
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE) 162

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren 166
4.3.1.3.1.4 Morbidität – Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie) 170
4.3.1.3.1.5 Morbidität – Schmerzremission (BPI-SF Item 3) 177
4.3.1.3.1.6 Morbidität – Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) 182
4.3.1.3.1.7 Morbidität – Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen . 187
4.3.1.3.1.8 Morbidität – Metastasenfreies Überleben (MFS) 190
4.3.1.3.1.9 Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS) 195
4.3.1.3.1.10 Morbidität – EQ-5D VAS 199
4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P 209
4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-PR25 228
4.3.1.3.1.13 Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse 264
4.3.1.3.1.14 Sicherheit und Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse (AESI) 374
4.3.1.3.1.15 Sicherheit und Verträglichkeit – QT-Verlängerung 415
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 423
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen Mortalität 428
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen Morbidität 443
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen Gesundheitsbezogene Lebensqualität 460
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen Sicherheit und Verträglichkeit 481
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 511
4.3.2 Weitere Unterlagen 514
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 514
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 514
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 514
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 515
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 515
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 517
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 518
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 518
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 518
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 518
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 519
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 519
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 521
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 521
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 521
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 521
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 522
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 522
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 522
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 523
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 523
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 523

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 523
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 525
Mortalität ... 527
Morbidität ... 528
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 535
Sicherheit und Verträglichkeit ... 549
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 574
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 575
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 575
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 575
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 575
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 575
4.6 Referenzliste ... 577
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 586
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 590
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 592
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 593
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 599
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 616

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid 34
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität der Studie ARAMIS 37
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Morbidität der Studie ARAMIS 38
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Studie ARAMIS 44
Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS 50
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 der Studie ARAMIS 50
Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit der Studie ARAMIS 55
Tabelle 4-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie ARAMIS 68
Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid 74
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Auswertungspopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 125

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Laborparameter – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 126
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppe „Alter <65 Jahre“: Demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 127
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Subgruppe „Alter 65-74 Jahre“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 129
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppe „Alter 75-84 Jahre“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 130
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Subgruppe „Alter ≥85 Jahre“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 131
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Subgruppe „Geografische Region Nordamerika“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 133
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Subgruppe „Geografische Region Asien-Pazifik“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 134
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Subgruppe „Geografische Region Rest der Welt“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 136
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Subgruppe „Geografische Region Europa“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 137
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Subgruppe „Gleason-Score bei Diagnose <7“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 139
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Subgruppe „Gleason-Score bei Diagnose ≥7“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 140
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Subgruppe „Gleason-Score bei Diagnose Fehlend“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) 142
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 150
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ 155
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 156

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS 157
Tabelle 4-36: RMST-Analysen für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS 159
Tabelle 4-37: Ergebnisse der *Cross over*-Korrektur für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS 160
Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Symptomatische skelettale Ereignisse“ 162
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163
Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) der Studie ARAMIS 164
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ . 166
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167
Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ der Studie ARAMIS 168
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ 170
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172
Tabelle 4-46: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des BPI-SF nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 173
Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ der Studie ARAMIS 175
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ 177
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178
Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ – Verbesserung (MID 2) der Studie ARAMIS 179
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ 182
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183
Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) der Studie ARAMIS 184
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ 187
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 187
Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ in der Studie ARAMIS 188

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Metastasenfreies Überleben“ 190
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 191
Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Metastasenfreies Überleben“ der Studie ARAMIS 193
Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ 195
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 196
Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ der Studie ARAMIS 197
Tabelle 4-63: Operationalisierung von „EQ-5D VAS“ 199
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 201
Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 202
Tabelle 4-66: Ergebnisse für „EQ-5D VAS“ der Studie ARAMIS 203
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P“ 209
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211
Tabelle 4-69: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FACT-P Gesamtscore und Subskalen (ausgenommen PCS) nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 212
Tabelle 4-70: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FACT-P PCS nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 214
Tabelle 4-71: Ergebniss für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore und Subskalen (ausgenommen PCS)“ der Studie ARAMIS 216
Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS)“ der Studie ARAMIS 223
Tabelle 4-73: MMRM-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS)“ der Studie ARAMIS 226
Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ 228
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229
Tabelle 4-76: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Miktionsbeschwerden nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 231
Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Darmfunktion nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 232
Tabelle 4-78: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Nebenwirkungen der Hormontherapie nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 234

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Inkontinenzhilfe nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 235
Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala sexuelle Aktivität nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 237
Tabelle 4-81: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Sexualfunktion nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS 238
Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ nach Subskalen der Studie ARAMIS 240
Tabelle 4-83: MMRM-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ nach Subskalen der Studie ARAMIS 256
Tabelle 4-84: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ 264
Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266
Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ der Studie ARAMIS 268
Tabelle 4-87: Ergebnisse zu „Jegliche UE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) 273
Tabelle 4-88: Ergebnisse zu „Jegliche UE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) 288
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) 312
Tabelle 4-90: Ergebnisse zu „Jegliche TEAE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) 316
Tabelle 4-91: Ergebnisse zu „Jegliche TEAE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) 330
Tabelle 4-92: Ergebnisse zu „Jegliche TRAE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) 350
Tabelle 4-93: Ergebnisse zu „Jegliche TRAE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) 354
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Jegliche SUE“ auf SOC-Ebene der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt 03.09.2018) 361
Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Jegliche SUE“ auf SOC-Ebene der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt 15.11.2019) 361
Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Jegliche TESAE“ gemäß SOC der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) 365
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Jegliche TESAE“ gemäß SOC der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) 366
Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) 371
Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“ auf SOC-Ebene in aus ARAMIS (2. Datenschnitt 15.11.2019) 372
Tabelle 4-100: Operationalisierung von „UE von besonderem Interesse (AESI)“ 374

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 376
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ der Studie ARAMIS ... 376
Tabelle 4-103: Operationalisierung von „QT-Verlängerung“ ... 415
Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „QT-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 416
Tabelle 4-105: Ergebnisse für „QT-Verlängerung“ der Studie ARAMIS ... 416
Tabelle 4-106: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie ARAMIS ... 425
Tabelle 4-107: Interaktionsterms (p-Werte) aus Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Mortalität der Studie ARAMIS ... 428
Tabelle 4-108: Subgruppenauswertung für „Gesamtüberleben“ nach geografischer Region der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) ... 430
Tabelle 4-109: Interaktionsterms (p-Werte) aus Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Mortalität nach *Cross over*-Korrektur der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) ... 433
Tabelle 4-110: Subgruppenauswertung für „Gesamtüberleben“ nach *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT -Methode nach Subgruppe geografische Region der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) ... 434
Tabelle 4-111: Subgruppenauswertung für „Gesamtüberleben“ nach *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) ... 437
Tabelle 4-112: Subgruppenauswertung für „Gesamtüberleben“ nach *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe PSA-Kategorie zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) ... 440
Tabelle 4-113: Interaktionsterms (p-Werte) aus Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studie ARAMIS ... 443
Tabelle 4-114: Subgruppenauswertung für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ nach Gleason-Score der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) ... 447
Tabelle 4-115: Subgruppenauswertung für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) nach Gleason-Score der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) ... 449
Tabelle 4-116: Subgruppenauswertung für „Metastasenfreies Überleben“ – unzensiert* nach geografischer Region der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) ... 451
Tabelle 4-117: Subgruppenauswertung für „Metastasenfreies Überleben“ – zensiert* nach ECOG PS zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) ... 454
Tabelle 4-118: Subgruppenauswertung für „Progressionsfreies Überleben“ – unzensiert* nach geografischer Region der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) ... 456
Tabelle 4-119: Interaktionsterms (p-Werte) aus Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie ARAMIS ... 460

Tabelle 4-120: Subgruppenauswertung für „FACT-P“ – Subskala Funktionelles Wohlbefinden Verschlechterung (MID 3) nach geografischer Region zum Zeitpunkt von Visite 4 der Studie ARAMIS (1./2. Datenschnitt: 03.09.2018/15.11.2019) 467

Tabelle 4-121: Subgruppenauswertung für „EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8) nach Altersgruppe der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020f] 468

Tabelle 4-122: Subgruppenauswertung für „EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8) nach Altersgruppe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020g] 471

Tabelle 4-123 Subgruppenauswertung für „EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8) nach Altersgruppe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020g] 474

Tabelle 4-124: Subgruppenauswertung für „EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8) nach geografischer Region der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020f] 477

Tabelle 4-125: Interaktionsterms (p-Werte) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit der Studie ARAMIS 481

Tabelle 4-126: Subgruppenauswertung für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ nach eGFR zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)..... 489

Tabelle 4-127: Subgruppenauswertung für „Jegliche TEAE“ nach geografischer Region der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) 492

Tabelle 4-128: Einsatz von Statinen Subgruppenauswertung für „Jegliche TESAE“ nach Einsatz von Statinen der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) 495

Tabelle 4-129: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach geografischer Region der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)..... 497

Tabelle 4-130: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - Niereninsuffizienz nach Gleason-Score der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)..... 500

Tabelle 4-131: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Niereninsuffizienz nach Gleason-Score der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)..... 502

Tabelle 4-132: Einsatz von Statinen, Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - zerebrale Ischämie nach Einsatz von Statinen der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)..... 504

Tabelle 4-133: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Einsatz von Statinen der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)..... 506

Tabelle 4-134: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Einsatz von Statinen der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)..... 508

Tabelle 4-135: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 515

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 515
Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 516
Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 516
Tabelle 4-139: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 517
Tabelle 4-140: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 519
Tabelle 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 519
Tabelle 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 520
Tabelle 4-143: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 520
Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 522
Tabelle 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 522
Tabelle 4-146: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Mortalität für die Studienpopulation der RCT ARAMIS 528
Tabelle 4-147: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Morbidität für die Studienpopulation der RCT ARAMIS 532
Tabelle 4-148: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore und Subskalen (ausgenommen PCS) für die Studienpopulation der RCT ARAMIS 537
Tabelle 4-149: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studienpopulation der RCT ARAMIS 544
Tabelle 4-150: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 für die Studienpopulation der Studie ARAMIS 546
Tabelle 4-151: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit für die Studienpopulation der RCT ARAMIS 550
Tabelle 4-152: Übersicht der Ergebnisse zu UE nach SOC und PT zwischen Darolutamid und der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (03.09.2018) 553
Tabelle 4-153: Übersicht der Ergebnisse zu UE nach SOC und PT zwischen Darolutamid und der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.11.2019) 553
Tabelle 4-154: Zusammenfassung des Zusatznutzens zu UE auf SOC- und PT-Ebene für die Studienpopulation der Studie ARAMIS 554
Tabelle 4-155: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu „UE von besonderem Interesse (AESI)“ für die Studienpopulation der Studie ARAMIS 558
Tabelle 4-156: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu „QT-Verlängerung“ für die Studienpopulation der Studie ARAMIS 567
Tabelle 4-157: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie ARAMIS 569

Tabelle 4-158: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 575
Tabelle 4-159 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der MEDLINE-Datenbank 587
Tabelle 4-160 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Embase-Datenbank 588
Tabelle 4-161 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank... 589
Tabelle 4-162 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov 590
Tabelle 4-163 (Anhang): Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register 591
Tabelle 4-164 (Anhang): Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform 591
Tabelle 4-165 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studie aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 593
Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARAMIS 599
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARAMIS 617

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 158

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 158

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 161

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 161

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 164

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 165

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 168

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 169

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 176

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ – Verbesserung (MID 2) der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 180

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ – Verbesserung (MID 2) der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 180

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 185

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 185

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 189

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ – unzensiert der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 194

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ – zensiert der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 194

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ – unzensiert der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 198

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ – zensiert der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 198

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 205

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 205

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 206

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 206

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 207

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 207

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 208

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 208

Abbildung 28: Grafische Darstellung der Rücklaufquoten für den FACT-P [Bayer Vital GmbH 2020b] 213

Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 3) gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 224

Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 3) gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 224

Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3) gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 225

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3) gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 225

Abbildung 33: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 226

Abbildung 34: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 227

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 244

Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 244

Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 245

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 245

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Darmfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 246

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Darmfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 246

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Darmfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 247

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Darmfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) 247

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 248

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 248

Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 249

Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 249

Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 250

Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 250

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 251

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 251

Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu sexueller Aktivität der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 252

Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu sexueller Aktivität der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 252

Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu sexueller Aktivität der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 253

Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu sexueller Aktivität der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 253

Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Sexualfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 254

Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Sexualfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 254

Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Sexualfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 255

Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Sexualfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 255

Abbildung 59: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 - Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 257

Abbildung 60: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 - Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 257

Abbildung 61: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 - Darmfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 258

Abbildung 62: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 - Darmfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 258

Abbildung 63: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 259

Abbildung 64: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 259

Abbildung 65: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 260

Abbildung 66: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 260

Abbildung 67: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – sexuelle Aktivität der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 261

Abbildung 68: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – sexuelle Aktivität der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 261

Abbildung 69: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 262

Abbildung 70: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 262

Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 271

Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 271

Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 308

Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) 309

Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 310

Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 310

Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 313
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 314
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TRAE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 348
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TRAE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 349
Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche SUE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 359
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche SUE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 360
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TESAE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 363
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TESAE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 363
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TRSAE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 367
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TRSAE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 368
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 369
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 370
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche zum Tode führenden UE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 373
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche zum Tode führenden UE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 374
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 384
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 385
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 385
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 386

Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 386

Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 387

Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Sturz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 387

Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Sturz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 388

Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Sturz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 388

Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Sturz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 389

Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Sturz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 389

Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Sturz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 390

Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Krampfanfall“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 390

Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Krampfanfall“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 391

Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Krampfanfall“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 391

Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Krampfanfall“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 392

Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 392

Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 393

Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ermüdung“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 393

Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ermüdung“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 394

Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ermüdung“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 394

Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ermüdung“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 395

Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Gewicht erniedrigt“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 395

Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Gewicht erniedrigt“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 396

Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Gewicht erniedrigt“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 396

Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Gewicht erniedrigt“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 397

Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 397

Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 398

Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 398

Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 399

Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 399

Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 400

Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 400

Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 401

Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 401

Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 402

Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 402

Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 403

Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 403

Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 404

Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 404

Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 405

Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 405

Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 406

Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 406

Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 407

Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 407

Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 408

Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ausschlag“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 408

Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Benommenheit“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 409

Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Benommenheit“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 409

Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Benommenheit“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 410

Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Benommenheit“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 410

Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Benommenheit“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 411

Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Benommenheit“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 411

Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 412

Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 412

Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 413

Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 413

Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] ... 414

Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] ... 414

Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >500 msec der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 418

Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >500 msec der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 418

Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >450 msec der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 419

Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >450 msec der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 419

Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >500 msec der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 420

Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >500 msec der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 420

Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >450 msec der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 421

Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >450 msec der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 421

Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 431

Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 431

Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 432

Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 432

Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe geografische Region Nord Amerika der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 435

Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 435

Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 436

Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 436

Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region Nord Amerika der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 438

Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 438

Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 439

Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 439

Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe PSA-Kategorie zu Studienbeginn ≤ Median der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 441

Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe PSA-Kategorie zu Studienbeginn > Median der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 441

Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ nach Subgruppe Gleason-Score ≥7 bei Diagnose der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 448

Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ nach Subgruppe Gleason-Score <7 bei Diagnose der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 448

Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) nach Subgruppe Gleason-Score ≥7 bei Diagnose der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 450

Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) nach Subgruppe Gleason-Score <7 bei Diagnose der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 450

Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (unzensiert) nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 452

Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (unzensiert) nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 452

Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (unzensiert) nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 453

Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (unzensiert) nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 453

Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (zensiert) nach Subgruppe ECOG PS 0 zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 455

Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (zensiert) nach Subgruppe ECOG PS 1 zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 455

Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ nach Subgruppe Geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 457

Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ nach Subgruppe Geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 457

Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ nach Subgruppe Geografische Region Europa der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 458

Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ nach Subgruppe Geografische Region RoW der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 458

Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für „EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter <65 Jahre der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 469

Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 65-74 Jahre der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 469

Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 74-85 Jahre der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 470

Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter ≥85 Jahre der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 470

Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter <65 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 472

Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 65-74 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 472

Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 74-85 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 473

Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter ≥85 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 473

Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter <65 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 475

Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 65-74 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 475

Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 75-84 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 476

Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 478

Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 478

Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 479

Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 479

Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ nach Subgruppe eGFR normal zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 491

Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ nach Subgruppe eGFR leicht erhöht zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 491

Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 493

Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 493

Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 494

Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 494

Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TESAE“ nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Ja der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 496

Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TESAE“ nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Nein der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 496

Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 498

Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 498

Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 499

Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 499

Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - Niereninsuffizienz nach Subgruppe Gleason-Score bei Diagnose: ≥7 der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 501

Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - Niereninsuffizienz nach Subgruppe Gleason-Score bei Diagnose: <7 der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 501

Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Niereninsuffizienz nach Subgruppe Gleason-Score bei Diagnose: <7 der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 503

Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Ja der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 505

Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Nein der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 505

Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Ja der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 507

Abbildung 221: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Nein der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a] 507

Abbildung 222: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Ja der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 509

Abbildung 223: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Nein der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b] 509

Abbildung 224: Flow-Chart zum Patientenfluss der ARAMIS-Studie 615

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADT	Androgendeprivationstherapie
AESI	Adverse Event of Special Interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of Covariance
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
BICR	Blinded Independent Central Review
BPI-SF	Brief Pain Inventory - Short Form (Fragebogen)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form (Erhebungsbogen)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
dl	Deziliter
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische und Dokumentation
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
EBRT	External Beam Radiation Therapy (externe Strahlentherapie)
ECOG (PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Datenerhebungsbogen)
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer

Abkürzung	Bedeutung
EORTC QLQ-PR25	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Specific 25 Items
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire 30 Items
EQ-5D-3L	European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5-Domain Scale, Visual Analogue Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (funktionelle Bewertung der Tumortherapie – Prostata)
FAS	Full Analysis Set
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GU	Genitourinary (Cancer Groups)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IPE	Iterative Parameter Estimation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive Voice Response System
k. A.	Keine Angabe
Kap.	Kapitel
KI	Konfidenzintervall
KI_o	Oberes Konfidenzintervall
l	Liter
LS-Mean	Least-squares Mittelwert
LS MWD	Least-squares Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MFS	Metastasis Free Survival (metastasenfreies Überleben)

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
ml	Milliliter
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
msec	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
NB	Nicht berechenbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial (number)
n. d.	Nicht durchgeführt
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
nmCRPC	Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
NYHA	New York Heart Association
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PCS	Prostate Cancer Scale (Prostatakrebs-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität)
PFS	Progression Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PP	Per-Protokoll
PSADT	Prostate-Specific Antigen Doubling Time (prostataspezifische Antigen-Verdopplungszeit)
PT	Preferred Term
QT-Intervall	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle im elektrischen Zyklus der Herzzellen
QTc	QT-Intervall, Herzfrequenz normiert
QTcB	Herzfrequenznormierte QT-Zeit nach Bazett
QTcF	Herzfrequenznormierte QT-Zeit nach Fridericia

Abkürzung	**Bedeutung**
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RMST	Restricted Mean Survival Time
RoW	Rest of the World (Rest der Welt)
RPSFT	Rank-Preserving Structural Failure Time
SAF	Safety-Population (Sicherheitspopulation)
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SSE	Symptomatic Skeletal Event (symptomatisches skelettales Ereignis)
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TdP	Torsade-de-Pointes
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (unter der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis)
TESAE	Treatment-Emergent Serious Adverse Event (unter der Behandlung aufgetretenes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
TLF	Tables, Figures, Listings
TRAE	Treatment-Related Adverse Event (behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TRSAE	Treatment-Related Serious Adverse Event (behandlungsbedingtes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
UE	Unerwünschtes Ereignis
U	Units
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	**Bedeutung**
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Darolutamid (NUBEQA®) wurde zur Behandlung von Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, nmCRPC*) und Vorliegen eines hohen Risikos zur Bildung von Metastasen entwickelt.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Darolutamid (NUBEQA®) anhand der besten verfügbaren Evidenz in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu bewerten.

Seitens des G-BA wurde im Beratungsgespräch als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) „*das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivationstherapie*“ (ADT) benannt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013].

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid wurden umfassende systematische Suchen in bibliografischen Datenbanken, in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken sowie auf der Internetseite des G-BA nach RCT durchgeführt. Des Weiteren wurden alle von der Bayer AG durchgeführten Studien sowie Studien, an welchen die Bayer AG finanziell beteiligt war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bewertung des Nutzens und des Zusatznutzens von Darolutamid in der Indikation „Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen“ wurden klinisch relevante Studien anhand der folgenden Ein- und Ausschluss-kriterien ausgewählt:

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von	Population nicht wie definiert.	Es handelt sich um die Patientenpopulation gemäß Fachinformation von Darolutamid.

Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien	Prädefinierte Ausschlusskriterien	Begründung
	Metastasen aufweisen		
Intervention(en)	Darolutamid unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivations-therapie (ADT)	Intervention nicht wie definiert	Dosierung, Dosierungsschema und Kombinationstherapie gemäß Fachinformation von Darolutamid
Vergleichstherapie	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT	Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT	Es handelt sich um die ZVT gemäß G-BA Beratungs-gespräch.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit wird berichtet	Es wird nicht mindestens einer der patienten-relevanten Endpunkte berichtet.	Gemäß 5. Kap. Abs. 1 § 3 G-BA VerfO bilden patientenrelevante End-punkte insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Über-lebens, die Verringerung von Nebenwirkungen oder die Verbesserung der Lebensqualität ab.
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Alle nicht-RCT	Gemäß 1. Kap. 2. Abs. § 5 G-BA VerfO sind für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen (Evidenzstufe Ib)
Publikationstyp		Keine Einschränkung	
Studiendauer		Keine Einschränkung	
Sprache		Keine Einschränkung	

Abs.: Absatz; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Kap.: Kapitel; nmCRPC: *non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer* (nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Protatkarzinom); RCT: *Randomized Controlled Trial* (randomisierte konrollierte Studie); VerfO: Verfahrensordnung; ZVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

Alle den Einschlusskriterien genügenden und nicht unter die Ausschlusskriterien fallenden Studien wurden in die Bewertung einbezogen.

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

Die Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studie ARAMIS wurde gemäß den in der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene bewertet (vgl. Anhang 4-F).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Darolutamid im Vergleich zur ZVT (das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation entspricht in der vorliegenden Studie der Behandlung mit Placebo und ADT) im zu bewertenden Anwendungsgebiet ergibt sich aus den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte, die in der ARAMIS-Studie in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. In die Studie wurden insgesamt 1.509 Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 entweder dem Darolutamid-Arm oder dem Kontrollarm mit Placebo zugeteilt. In beiden Behandlungsarmen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit GnRH-Agonisten oder –Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern die Patienten nicht chirurgisch kastriert waren. Einer Orchiektomie waren zuvor insgesamt 9,3% der Patienten unterzogen worden. Das Vorliegen eines hohen Risikos für die Entwicklung von Metastasen war u. a. definiert als PSA-Verdopplungszeit (*Prostate-Specific Antigen Doubling Time*, PSADT) ≤10 Monate. Die Patienten waren im Mittel 74 Jahre alt und stammten größtenteils aus Europa (64,1%). Das Prostatakarzinom war im Median 7,9 Jahre vor Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation diagnostiziert worden.

Nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase konnten die Patienten der ARAMIS-Studie die Behandlung mit Darolutamid unverblindet (*open-label*) weiterführen bzw. Patienten aus dem Kontrollarm mit Placebo und ADT wurde der Wechsel zur unverblindeten Behandlung mit Darolutamid ermöglicht. Vor Entblindung erfolgte auf Basis des 1. Datenschnitts am 03.09.2018 die primäre Analyse der Studie. Dementsprechend variierte die Dauer der verblindeten Behandlungsphase patientenindividuell und betrug im Darolutamid-Arm im Mittel 16,8 Monate (SD 9,5; Median 14,8 [Spanne 0,0 bis 44,3] Monate) und im Placebo-Arm 12,3 Monate (SD 8,3; Median 11,0 [Spanne 0,1 bis 40,5] Monate). Insgesamt schlossen 616 (64,5%) Patienten im Darolutamid-Arm die Studienbehandlung im Rahmen der doppelblinden Behandlungsphase ab, 339 (35,5%) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Im Placebo-Arm schlossen insgesamt 200 (36,1%) Patienten die Studienbehandlung ab. Von diesen wechselten 170 Patienten nach Entblindung der Studie in den Darolutamid-Arm, 354 (63,9%) Patienten brachen die Studie vorzeitig ab. Nach Eintritt von 240 Todesfällen erfolgte am 15.11.2019 der 2. Datenschnitt, bei dessen Auswertung es sich gleichzeitig um die finale Analyse der Studie handelt.

Aufgrund der Randomisierung und der Verblindung können die Daten und die daraus resultierenden Analysen des 1. Datenschnitts als sehr robust betrachtet werden. Durch das mögliche *Cross over* der Patienten der Placebogruppe weisen die Ergebnisse des 2. Datenschnitts ein höheres Verzerrungspotenzial auf und werden daher supportiv betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand der signifikanten Ergebnisse des 1. Datenschnitts, und die Ergebnisse des 2. Datenschnitts dienen dazu, Ergebnisse des 1. Datenschnitts zu bestätigen.

Der Behandlungswechsel von Placebo zu Darolutamid nach Ende der doppelblinden Studienphase lässt erwarten, dass für den Endpunkt „Gesamtüberleben" eine Verzerrung zu Lasten von Darolutamid auftritt. Entgegen dieser Erwartung wurde im 2. Datenschnitt ein höherer Effekt als im 1. Datenschnitt beobachtet, der somit noch deutlicher zeigt, dass Darolutamid das Gesamtüberleben statistisch signifikant verlängert. In diesem Fall wird daher das Ausmaß des 2. Datenschnittes für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In den folgenden Tabellen werden daher die Ergebnisse der Nutzenkategorien des 1. als auch des 2. Datenschnitts zusammenfassend dargestellt (Tabelle 4-2 bis Tabelle 4-9). Zähler und Nenner wurden immer so gewählt, dass ein Hazard- bzw. Risk-Ratio <1 einen Vorteil zugunsten von Darolutamid indiziert. D. h. der Vorteil ist umso größer, je niedriger der Wert ist. Analog indiziert ein Hazard- bzw. Risk-Ratio >1 einen Nachteil von Darolutamid. Dies gilt für alle in diesem Dossier ausgewerteten Endpunkte, unabhängig davon, ob diese inhaltlich eine Verbesserung oder Verschlechterung messen.

Mortalität

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Log-rank p-Wert**
Gesamtüberleben (OS)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	78 (8,2)	NB [44,5; NB]	554	58 (10,5)	NB [NB; NB]	0,71 [0,50; 0,99] **p=0,046**	**0,045**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	148 (15,5)	NB [56,1; NB]	554	106 (19,1)	NB [46,9; NB]	0,69 [0,53; 0,88] **p=0,003**	**0,003**

ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); NB: nicht berechenbar; vs.: versus

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Endpunkt „Gesamtüberleben“

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich in der Beobachtungszeit bis zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Darolutamid-Population, wobei das Mortalitätsrisiko im Vergleich zum Kontrollarm um 29% geringer war (HR 0,71; 95%-KI [0,50; 0,99]; p=0,046). Insgesamt waren bis zu diesem Zeitpunkt 136 Todesfälle eingetreten (78 Ereignisse [8,2%] in der Darolutamid-Population vs. 58 Ereignisse [10,5%] im Kontrollarm mit Placebo). Der Median wurde bis zu diesem Zeitpunkt weder in der Darolutamid-Population noch im Kontrollarm erreicht.

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts bestätigten den positiven Effekt der Behandlung mit Darolutamid im Hinblick auf das Gesamtüberleben der Patienten. Insgesamt waren bis zu diesem Zeitpunkt 254 Todesfälle zu verzeichnen (148 Ereignisse [15,5%] in der Darolutamid-Population vs. 106 Ereignisse [19,1%] im Kontrollarm mit Placebo). Mit einem HR von 0,69 (95%-KI [0,53; 0,88]; p=0,003) war das Mortalitätsrisiko unter der Behandlung mit Darolutamid um 31% geringer als im Kontrollarm.

Morbidität

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Morbidität der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert**	**Log-rank p-Wert**
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	0,43 [0,22; 0,84] **p=0,014**	**0,011**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	29 (3,0)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	0,48 [0,29; 0,81] **p=0,006**	**0,005**
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	34 (3,6)	NB [NB; NB]	554	44 (7,9)	NB [NB; NB]	0,39 [0,25; 0,61] **p<0,001**	**<0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	45 (4,7)	NB [NB; NB]	554	53 (9,6)	NB [NB; NB]	0,42 [0,28; 0,62] **p≤0,001**	**<0,001**
Schmerzprogression (BPI-SF) – Verschlechterung um MID 2 im Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	251 (26,3)	40,3 [33,2; 41,2]	554	178 (32,1)	25,4 [19,1; 29,6]	0,65 [0,53; 0,79] **p<0,001**	**<0,001**
Schmerzremission (BPI-SF Item 3) – Verbesserung MID 2								

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	122 (12,8)	NB [NB; NB]	554	54 (9,7)	NB [NB; NB]	0,87 [0,63; 1,19] p=0,379	0,376
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	137 (14,3)	NB [NB; NB]	554	63 (11,4)	NB [44,2; NB]	0,93 [0,69; 1,25] p=0,617	0,615
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) - Verschlechterung MID 2								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	238 (24,9)	NB [40,3; NB]	554	168 (30,3)	26,9 [22,1; 31,4]	0,66 [0,54; 0,81] **p≤0,001**	**<0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	287 (30,1)	NB [48,0; NB]	554	196 (35,4)	32,4 [26,9; 40,5]	0,67 [0,56; 0,80] **p≤0,001**	**<0,001**
Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	26 (2,7)	NB [40,8; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	0,58 [0,32; 1,03] p=0,062	0,058
Metastasenfreies Überleben – unzensiert*								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	221 (23,1)	40,4 [34,3; NB]	554	216 (39,0)	18,4 [15,5; 22,3]	0,41 [0,34; 0,50] **p≤0,001**	**<0,001**
Progressionsfreies Überleben – unzensiert*								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	255 (26,7)	36,8 [32,9; NB]	554	258 (46,6)	14,8 [11,8; 18,4]	0,38 [0,32; 0,45] **p≤0,001**	**<0,001**
EQ-5D VAS - Verbesserung (MID 7)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	242 (25,3)	6,0 [4,0; NB]	554	127 (22,9)	26,9 [12,3; NB]	0,82 [0,66; 1,02] p=0,070	0,058
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	311 (32,6)	40,2 [33,2; 40,7]	554	148 (26,7)	33,1 [24,6; 41,3]	1,05 [0,86; 1,29] p=0,622	0,614
EQ-5D VAS - Verschlechterung (MID 7)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	259 (27,1)	5,6 [4,0; 12,0]	554	163 (29,4)	8,6 [7,4; 13,8]	1,13 [0,93; 1,38] p=0,231	0,213
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	393 (41,2)	25,9 [22,6; 29,5]	554	191 (34,5)	19,5 [16,0; 23,8]	0,87 [0,72; 1,03] p=0,112	0,102

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert	Log-rank p-Wert
EQ-5D VAS - Verbesserung (MID 10)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	227 (23,8)	19,7 [5,3; NB]	554	120 (21,7)	26,9 [13,2; NB]	0,82 [0,65; 1,03 p=0,083	0,071
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	293 (30,7)	40,5 [36,8; 45,2]	554	140 (25,3)	33,1 [28,2; NB]	1,06 [0,86; 1,30] p=0,596	0,587
EQ-5D VAS - Verschlechterung (MID 10)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	248 (26,0)	10,2 [4,4; 12,5]	554	151 (27,3)	9,4 [8,3; 15,9]	1,18 [0,96; 1,45] p=0,120	0,107
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	378 (39,6)	27,7 [24,7; 31,1]	554	175 (31,6)	20,2 [18,5; 32,5]	0,91 [0,75; 1,09] p=0,296	0,284

* Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) unzensiert

ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: *Brief Pain Inventory - Short Form* (Fragebogen); EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5-Domain Scale, Visual Analogue Scale*; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); MID: *Minimal Important Difference*; NB: nicht berechenbar; vs.: versus

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse"

Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE) waren bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts für 16 (1,7%) Patienten unter Behandlung mit Darolutamid vs. 18 (3,2%) Patienten im Kontrollarm zu verzeichnen, wobei sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms mit Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo (HR 0,43; 95%-KI [0,22; 0,84]; p=0,014) zeigte. Das Risiko für die Entwicklung eines SSE war durch die Behandlung mit Darolutamid um 57% gegenüber der Behandlung mit Placebo reduziert. Der Median wurde bis zu diesem Zeitpunkt in keiner der beiden Studienpopulationen erreicht.

Im Vergleich zum 1. Datenschnitt war die Gesamtrate symptomatischer skelettaler Ereignisse bis zum 2. Datenschnitt auf 29 (3,0%) Ereignisse im Darolutamid-Arm und 28 (5,1%) Ereignisse im Kontrollarm angestiegen. Das Risko für die Entwicklung eines SSE war im Beobachtungszeitraum bis zum 2. Datenschnitt mit einem HR von 0,48 (95%-KI [0,29; 0,81]; p=0,006) statistisch signifikant um 52% geringer in der Darolutamid-Population im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo.

Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“

Das Risiko für die Initiierung eines prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens (z. B. Blasenkatheterisierung, perkutane Drainage der Hydronephrose oder palliative Elektroresektion der Prostata) war in der Darolutamid-Population in der Beobachtungszeit bis zum 1. Datenschnitt statistisch signifikant um 61% geringer gegenüber der Behandlung mit Placebo (HR 0,39; 95%-KI [0,25; 0,61]; p<0,001). Insgesamt war zu diesem Zeitpunkt für 34 (3,6%) Patienten in der Darolutamid-Population und 44 (7,9%) Patienten im Kontrollarm ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median wurde zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts weder in der Darolutamid-Population noch im Kontrollarm erreicht.

Der deutliche Vorteil zugunsten der Patienten in der Darolutamid-Population im Hinblick auf die Initiierung eines prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens bestätigte sich anhand der Ergebnisse des 2. Datenschnitts. Für 45 (4,7%) Patienten in der Darolutamid-Population und 53 (9,6%) Patienten im Kontrollarm war zu diesem Zeitpunkt ein Ereignis zu verzeichnen, wobei das Risiko für die Initiierung eines prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens mit einem HR von 0,42 (95%-KI [0,28; 0,62]; p≤0,001) in der Behandlungsgruppe mit Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm um 58% reduziert war.

Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“

Der Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ war gemäß der Zulassungsstudie ARAMIS definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zur Schmerzprogression. Eine Progression war definiert als Erhöhung des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber Studienbeginn zu Item 3 des BPI-SF oder dem Beginn mit kurz- oder langwirkenden Opioiden zur Behandlung von krebsbedingtem Schmerz, je nachdem was sich früher ereignete. Mit einem HR von 0,65 (95%-KI [0,53; 0,79]; p≤0,001) zeigte sich für diesen Endpunkt in der Beobachtungszeit bis zum 1. Datenschnitt ein signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid. Somit war das Risiko für eine Schmerzprogression im Behandlungsarm mit Darolutamid um 35% gegenüber der Behandlung mit Placebo reduziert. Die Dauer bis zu einer Schmerzprogression lag mit 40,3 Monaten im Median (95%-KI [33,2; 41,2]) in der Darolutamid-Population deutlich oberhalb der medianen Dauer im Kontrollarm mit 25,4 Monate (95%-KI [19,1; 29,6]).

Für den 2. Datenschnitt wurden für diesen Endpunkt keine Daten mehr erhoben.

Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“

Der Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3) war definiert als eine Verbesserung um ≥2 Punkte bezüglich Item 3 des Fragebogens BPI-SF. Hier zeigten sich sowohl zum Zeitpunkt des 1. als auch des 2. Datenschnitts vergleichbare Ergbnisse zwischen den Behandlungsgruppen (HR 0,87; 95%-KI [0,63; 1,19]; p=0,379 bzw. HR 0,93; 95%-KI [0,69; 1,25]; p=0,617), wobei der Median zu keinem Zeitpunkt von keiner der beiden Studienpopulationen erreicht wurde.

Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“

Bezüglich des als einer Verschlechterung des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber Studienbeginn zu Item 3 des BPI-SF definierten Endpunktes „Schmerzprogression (BPI-

SF Item 3)“ zeigte sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts ein signifikanter Unterschied (p≤0,001) zugunsten der Behandlung mit Darolutamid, wobei das Risiko für eine Verschlechterung in der Behandlungsgruppe mit Darolutamid um 34% geringer war als im Kontrollarm mit Placebo. Dieser signifikante Vorteil zugunsten von Darolutamid bestätigte sich anhand der Ergebnisse des 2. Datenschnitts mit einem um 33% geringeren Risiko für eine Schmerzprogression um ≥2 Punkte (HR 0,67; 95%-KI [0,56; 0,80]; p≤0,001).

Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“

Die Opioideinnahme aufgrund krebsbedingter Schmerzen wurde gemäß Operationaliserung durch den Sponsor über die Erfassung der Begleitmedikation anhand des ATC-Codes beginnend mit N02A identifiziert und durch den Prüfarzt bewertet. Das Risiko für den Bedarf der Einnahme von Opioiden aufgrund krebsbedingter Schmerzen war im Behandlungarm mit Darolutamid zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts um 42% geringer als im Kontrollarm mit Placebo (HR 0,58; 95%-KI [0,32; 1,03]; p=0,062). Die mediane Zeit bis zum ersten Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen wurde in keiner der beiden Studienpopulationen erreicht.

Für den 2. Datenschnitt wurden keine Daten mehr zu diesem Endpunkt erhoben.

Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“

Mit einer medianen Dauer des metastasenfreien Überlebens (MFS) von 40,4 Monaten (95%-KI [34,3; NB]) in der Darolutamid-Population im Vergleich zu 18,4 Monaten (95%-KI [15,5; 22,3]) im Kontrollarm zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Darolutamid-Population (HR 0,41; 95%-KI [0,34; 0,50]; p≤0,001). Dies bedeutet ein um 59% reduziertes Risiko für die Entstehung von Metastasen oder den Tod in der Darolutamid-Population im Vergleich zum Kontrollarm.

Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich mit einem HR von 0,36 (95%-KI [0,29; 0,44]; p≤0,001) in der zusätzlichen Analyse des MFS bei Patienten, die zu Studienbeginn Metastasen aufwiesen und zensiert wurden.

Für den 2. Datenschnitt wurden keine Daten mehr zu diesem Endpunkt erhoben.

Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“

Das progressionsfreie Überleben (PFS)war im Darolutamid-Arm fast doppelt so lang wie unter Placebo (36,8 Monate vs. 14,8 Monate; HR 0,38; 95%-KI [0,32; 0,45]; p≤0,001). In der Beobachtungszeit bis zum 1. Datenschnitt war das Risiko für eine Krankheitsprogression unter der Behandlung mit Darolutamid im Vergleich zu Placebo um 62% geringer.

Das Ergebnis wurde durch die zusätzliche Analyse des PFS untermauert, bei der Patienten zensiert wurden, die zu Studienbeginn Metastasen aufwiesen (HR 0,33; 95%-KI [0,27; 0,40]; p≤0,001).

Für den 2. Datenschnitt wurden keine Daten mehr zu diesem Endpunkt erhoben.

Endpunkt „EQ-5D VAS“

Auf der visuellen Analogskala des Fragebogens EQ-5D für den Gesundheitszustand zeigten sich für beide Datenschnitte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Verbesserung bzw. die Verschlechterung um 7 und 10 Punkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
FACT-P Gesamtscore – Verbesserung (MID 10)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	848	167 (19,7)	478	79 (16,5)	1.326	0,84 [0,66; 1,07] 0,154
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	848	167 (19,7)	478	117 (24,5)	1.326	0,80 [0,65; 0,99] **0,041**
Physisches Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	863	111 (12,9)	483	61 (12,6)	1.346	0,98 [0,73; 1,31] 0,902
Physisches Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	863	138 (16,0)	483	101 (20,9)	1.346	0,76 [0,61; 0,96] **0,023**
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	862	211 (24,5)	484	100 (20,7)	1.346	0,84 [0,68; 1,04]

Endpunkt Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
							0,111
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	862	193 (22,4)	484	133 (27,5)	1.346	0,81 [0,67; 0,99] **0,036**
Emotionales Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	857	171 (20,0)	484	79 (16,3)	1.341	0,82 [0,64; 1,04] 0,101
Emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	857	142 (16,6)	484	108 (22,3)	1.341	0,74 [0,59; 0,93] **0,009**
Funktionelles Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	857	176 (20,5)	483	101 (20,9)	1.340	1,02 [0,82; 1,27] 0,871
Funktionelles Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	857	183 (21,4)	483	126 (26,1)	1.340	0,82 [0,67; 1,00] **0,048**
FACT-P Gesamtscore – Verbesserung (MID 10)							

Endpunkt Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	170	17 (10,0)	231	33 (14,3)	401	1,43 [0,82; 2,48] 0,199
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	251	24 (9,6)	251	33 (13,1)	502	1,38 [0,84; 2,26] 0,205
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	170	75 (44,1)	231	93 (40,3)	401	1,10 [0,87; 1,38] 0,439
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	251	120 (47,8)	251	108 (43,0)	502	1,11 [0,92; 1,35] 0,282
Physisches Wohlbefinden - Verbesserung(MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	9 (5,2)	231	16 (6,9)	405	1,34 [0,61; 2,96] 0,468
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	257	16 (6,2)	251	18 (7,2)	508	1,15 [0,60; 2,21] 0,670
Physisches Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	68 (39,1)	231	80 (34,6)	405	1,13 [0,87; 1,46]

Endpunkt Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
							0,357
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	257	103 (40,1)	251	92 (36,7)	508	1,09 [0,88; 1,36] 0,427
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	173	35 (20,2)	231	61 (26,4)	404	1,31 [0,91; 1,88] 0,149
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	256	57 (22,3)	251	66 (26,3)	507	1,18 [0,87; 1,61] 0,290
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	173	64 (37,0)	231	59 (25,5)	404	1,45 [1,08; 1,94] **0,013**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	256	85 (33,2)	251	65 (25,9)	507	1,28 [0,98; 1,68] 0,072
Emotionales Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	24 (13,8)	231	31 (13,4)	405	0,97 [0,59; 1,60] 0,914
2. Datenschnitt	Visite Behandlungsende	257	31 (12,1)	251	31 (12,4)	508	1,02

Endpunkt Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
(15.11.2019)							[0,64; 1,63] 0,921
Emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	60 (34,5)	231	80 (34,6)	405	1,00 [0,76; 1,31] 0,975
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	257	99 (38,5)	251	91 (36,3)	508	1,06 [0,85; 1,33] 0,598
Funktionelles Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	28 (16,1)	231	42 (18,2)	405	1,13 [0,73; 1,75] 0,582
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	256	38 (14,8)	251	43 (17,1)	507	1,15 [0,77; 1,72] 0,482
Funktionelles Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	69 (39,7)	231	100 (43,3)	405	0,92 [0,72; 1,16] 0,463
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	256	116 (45,3)	251	113 (45,0)	507	1,01 [0,83; 1,22] 0,947

Endpunkt **Studie ARAMIS**	**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
*Sämtliche Studienteilnehmer hatten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts Visite 4 abgeschlossen. a: Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen erhalten haben. b: Der p-Wert basiert auf einem unadjustierten Chi-Quadrat-Test. ADT: Androgendeprivationstherapie; KI: Konfidenzintervall; MID: *Minimal Important Difference*; N: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); vs.: versus Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]						

Tabelle 4-5: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert**
FACT-P Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) – Verbesserung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	435 (45,5)	15,9 [14,8; 18,7]	554	212 (38,3)	20,8 [18,1; 27,5]	0,92 [0,78; 1,08] p=0,317
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	488 (51,1)	18,4 [14,9; 22,1]	554	247 (44,6)	22,1 [18,4; 27,5]	0,95 [0,82; 1,11] p=0,549
FACT-P Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	590 (61,8)	11,1 [11,0; 11,1]	554	354 (63,9)	7,9 [7,5; 11,1]	0,80 [0,70; 0,91] **p≤0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	677 (70,9)	11,1 [11,0; 11,3]	554	388 (70,0)	8,0 [7,5; 11,1]	0,81 [0,71; 0,92] **p=0,001**

ADT: Androgendeprivationstherapie; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (funktionelle Bewertung der Tumortherapie – Prostata)*; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); MID: *Minimal Important Difference*; NB: nicht berechenbar; vs.: versus

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert**
EORTC QLQ-PR25 Miktionsbeschwerden – Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	443 (46,4)	11,8 [11,1; 14,8]	554	193 (34,8)	18,4 [13,4; 25,9]	0,83 [0,70; 0,99] **p=0,035**

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	487 (51,0)	14,8 [11,1; 18,4]	554	207 (37,4)	18,4 [14,7; 25,8]	0,87 [0,74; 1,03] p=0,106
EORTC QLQ-PR25 Miktionsbeschwerden – Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	416 (43,6)	14,8 [14,5; 18,4]	554	283 (51,1)	7,6 [7,4; 11,0]	0,62 [0,53; 0,72] **p≤0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	501 (52,5)	14,9 [14,8; 18,4]	554	298 (53,8)	7,6 [7,4; 11,0]	0,63 [0,55; 0,73] **p≤0,001**
EORTC QLQ-PR25 Darmfunktion – Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	275 (28,8)	NB [NB; NB]	554	134 (24,2)	NB [NB; NB]	0,95 [0,77; 1,17] p=0,635
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	296 (31,0)	NB [NB; NB]	554	137 (24,7)	NB [NB; NB]	0,96 [0,78; 1,18] p=0,696
EORTC QLQ-PR25 Darmfunktion – Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	414 (43,4)	18,4 [14,8; 18,5]	554	235 (42,4)	11,5 [11,1; 14,8]	0,78 [0,66; 0,92] **p=0,003**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	510 (53,4)	18,4 [14,9; 18,7]	554	251 (45,3)	12,6 [11,1; 14,8]	0,79 [0,67; 0,92] **p=0,002**
EORTC QLQ-PR25 Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	287 (30,1)	36,8 [33,1; NB]	554	160 (28,9)	29,4 [22,1; NB]	1,16 [0,96; 1,41] p=0,128
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	328 (34,3)	44,4 [37,9; NB]	554	167 (30,1)	29,4 [22,6; NB]	1,16 [0,96; 1,40] p=0,132
EORTC QLQ-PR25 Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	385 (40,3)	18,9 [18,2; 22,2]	554	172 (31,0)	18,4 [14,8; 25,9]	1,06 [0,88; 1,27]

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert
							p=0,524
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	460 (48,2)	21,9 [18,4; 22,8]	554	180 (32,5)	22,3 [15,2; 33,1]	1,08 [0,90; 1,28] p=0,408
Inkontinenzhilfe – Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	45 (4,7)	NB [33,3; NB]	554	31 (5,6)	NB [23,2; NB]	1,53 [0,96; 2,43] p=0,074
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	52 (5,4)	NB [40,5; NB]	554	31 (5,6)	NB [NB; NB]	1,50 [0,95; 2,36] p=0,082
Inkontinenzhilfe – Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	83 (8,7)	36,6 [15,1; NB]	554	36 (6,5)	22,1 [14,8; NB]	0,99 [0,67; 1,47] p=0,974
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	94 (9,8)	37,1 [25,9; NB]	554	39 (7,0)	28,3 [16,4; 42,6]	0,87 [0,60; 1,27] p=0,476
Sexuelle Aktivität – Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	253 (26,5)	33,2 [33,0; NB]	554	143 (25,8)	30,1 [25,8; NB]	1,22 [1,00; 1,51] p=0,055
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	297 (31,1)	NB [40,6; NB]	554	153 (27,6)	30,1 [25,6; NB]	1,26 [1,03; 1,54] **p=0,022**
Sexuelle Aktivität – Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	224 (23,5)	NB [37,1; NB]	554	111 (20,0)	NB [NB; NB]	1,01 [0,80; 1,27] p=0,942
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	243 (25,4)	NB [NB; NB]	554	116 (20,9)	NB [NB; NB]	0,98 [0,79; 1,23] p=0,874
Sexualfunktion – Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt	955	43 (4,5)	18,5	554	28 (5,1)	14,9	1,12

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert
(03.09.2018)			[11,3; 22,4]			[7,4; NB]	[0,68; 1,84] p=0,651
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	51 (5,3)	22,1 [14,8; 22,4]	554	31 (5,6)	14,7 [7,4; NB]	1,14 [0,72; 1,81] p=0,574
Sexualfunktion – Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	50 (5,2)	11,3 [11,1; 18,6]	554	33 (6,0)	10,2 [7,4; 18,6]	0,79 [0,50; 1,25] p=0,309
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	60 (6,3)	14,8 [11,1; 22,1]	554	35 (6,3)	11,1 [7,4; 22,1]	0,73 [0,48; 1,13] p=0,159

ADT: Androgendeprivationstherapie; EORTC QLQ-PR25: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Specific 25 Items*; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); MID: *Minimal Important Difference*; NB: nicht berechenbar; vs.: versus

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P“

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde anhand des *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (FACT-P)-Fragebogens erhoben.

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts wiesen signifikant weniger Patienten in der Darolutamid-Population eine Verschlechterung hinsichtlich des FACT-P Gesamtscores (MID 10) sowie sämtlichen Subskalen (MID 3; ausgenommen der PCS) bei Visite 4 (Woche 16) auf. Die Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore sowie den Subskalen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Auch bei der Visite zum Behandlungsende zeigten sich mit Ausnahme der Subskala Verschlechterung (MID 3) des sozialen/familiären Wohlbefindens keine Unterschiede zwischen der Darolutamid-Population und dem Kontrollarm mit Placebo. Das soziale/familiäre Wohlbefinden erwies sich zu diesem Zeitpunkt im Kontrollarm als signifikant besser (p=0,013) im Vergleich zur Behandlung unter Darolutamid.

Bei der Betrachtung der prostatakrebsspezifischen Subskale (PCS) des FACT-P zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einer MID von 3 Punkten mit einem HR von 0,92 (95%-KI [0,78; 1,08]; p=0,317) kein Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen. Dahingegen wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid mit einer medianen Dauer von 11,1 Monaten (95%-KI [11,0; 11,1]) bis zur Verschlechterung der HRQoL gemäß FACT-P PCS um ≥3 Punkte in der Darolutamid-Population im Vergleich zu 7,9 Monaten (95%-KI [7,5; 11,1] im Kontrollarm beobachtet (HR 0,80; 95%-KI [0,70; 0,91]; p≤0,001).

Zum Zeitpunkt des 1./2. Datenschnitts wiesen signifikant weniger Patienten in der Darolutamid-Population eine Verschlechterung um ≥10 bzw. 3 Punkte in Bezug auf den FACT-P Gesamtscore sowie sämtliche Subskalen (physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionelles Wohlbefinden) bei der Erhebung zum Zeitpunkt von Visite 4 auf. Die Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore sowie den Subskalen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Bei der Visite zum Behandlungsende zeigten sich weder in Bezug auf eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore sowie den Subskalen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P PCS bei einer MID von 3 Punkten zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (HR 0,95; 95%-KI [0,82; 1,11]; p=0,549). Mit einer medianen Dauer von 11,1 Monaten (95%-KI [11,0; 11,3]) bis zur Verschlechterung der HRQoL gemäß FACT-P PCS um ≥3 Punkte in der Darolutamid-Population im Vergleich zu 8,0 Monaten (95%-KI [7,5; 11,1]) im Kontrollarm zeigte sich jedoch auch zu diesem Zeitpunkt eine statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid (HR 0,81; 95%-KI [0,71; 0,92]; p=0,001).

Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“

Bei der Betrachtung der HRQoL anhand des *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Specific 25 Items* (EORTC QLQ-PR25) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid mit einer Verbesserung der Miktionsbeschwerden um ≥8 Punkte nach 11,8 Monaten (95%-KI [11,1; 14,8]) in der Darolutamid-Population im Vergleich zu 18,4 Monaten (95%-KI [13,4; 25,9]) im Kontrollarm (HR 0,83; 95%-KI [0,70; 0,99]; p=0,035).

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) von Miktionsbeschwerden (HR 0,62; 95%-KI [0,53; 0,72]; p≤0,001) sowie der Verschlechterung (MID 8) der Darmfunktion (HR 0,78; 95%-KI [0,66; 0,92]; p=0,003) traten hingegen signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm auf. Für die weiteren Subskalen ergaben sich keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) von Miktionsbeschwerden (HR 0,63; 95%-KI [0,55; 0,73]; p≤0,001) sowie die Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) der Darmfunktion (HR 0,79; 95%-KI [0,67; 0,92];

p=0,002) im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo. Für die weiteren Subskalen ergaben sich auch hier keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm.

Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-7: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Jegliche UE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	818 (85,7)	1,9 [1,7; 2,5]	554	444 (80,1)	2,8 [1,9; 3,6]	1,10 [0,98; 1,24] p=0,105
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	872 (91,4)	1,8 [1,6; 2,4]	554	472 (85,2)	2,7 [1,8; 3,5]	1,12 [1,00; 1,25] p=0,055
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	796 (83,4)	2,1 [1,8; 2,8]	554	433 (78,2)	3,1 [1,9; 3,8]	1,10 [0,97; 1,23] p=0,128
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	854 (89,5)	2,0 [1,7; 2,6]	554	459 (82,9)	3,0 [1,9; 3,7]	1,12 [1,00; 1,26] **p=0,046**
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	280 (29,4)	38,5 [34,1; NB]	554	137 (24,7)	NB [NB; NB]	1,11 [0,91; 1,36] p=0,311
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	356 (37,3)	47,3 [41,8; NB]	554	169 (30,5)	NB [52,5; NB]	1,11 [0,93; 1,34] p=0,252
Jegliche SUE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	243 (25,5)	44,4 [44,4; NB]	554	118 (21,3)	NB [NB; NB]	1,10 [0,88; 1,37] p=0,419
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	313 (32,8)	NB [49,5; NB]	554	145 (26,2)	NB [52,5; NB]	1,13 [0,93; 1,38] p=0,217

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert**
Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	86 (9,0)	NB [NB; NB]	554	48 (8,7)	NB [NB; NB]	0,95 [0,67; 1,36] p=0,791
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	101 (10,6)	NB [NB; NB]	554	56 (10,1)	NB [NB; NB]	0,94 [0,68; 1,31] p=0,735
Jegliche zum Tode führenden UE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	38 (4,0)	NB [NB; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	0,98 [0,57; 1,67] 0,932
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	47 (4,9)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,01 [0,62; 1,65] p=0,969
UE von besonderem Interesse (AESI): Knochenfraktur							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	45 (4,7)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,01 [0,62; 1,66] p=0,966
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	84 (8,8)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	1,57 [1,02; 2,41] **p=0,039**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Knochenfraktur							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	40 (4,2)	NB [NB; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	1,04 [0,61; 1,76] p=0,898
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	76 (8,0)	NB [NB; NB]	554	25 (4,5)	NB [NB; NB]	1,60 [1,02; 2,52] **p=0,042**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Knochenfraktur							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	9 (0,9)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	0,94 [0,31; 2,81] p=0,911
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,09 [0,41; 2,86] p=0,866

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse (AESI): Sturz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	42 (4,4)	NB [NB; NB]	554	27 (4,9)	NB [NB; NB]	0,83 [0,51; 1,35] p=0,464
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	68 (7,1)	NB [NB; NB]	554	31 (5,6)	NB [NB; NB]	1,16 [0,76; 1,78] p=0,488
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Sturz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	34 (3,6)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	0,77 [0,45; 1,29] p=0,320
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	60 (6,3)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	1,14 [0,73; 1,79] p=0,567
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Sturz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	8 (0,8)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,04 [0,31; 3,45] p=0,953
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,02 [0,35; 3,00] p=0,966
UE von besonderem Interesse (AESI): Krampfanfall							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,03 [0,09; 11,37] p=0,982
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	3 (0,3)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,47 [0,15; 14,20] p=0,737
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Krampfanfall							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,03 [0,09; 11,37] p=0,982
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,01 [0,09; 11,17] p=0,993

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Krampfanfall							
1. Datenschnitt (03.09.2018)*	--	--	--	--	--	--	--
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	1 (0,1)	NB [NB; NB]	554	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB
UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	153 (16,0)	NB [NB; NB]	554	66 (11,9)	NB [NB; NB]	1,35 [1,01; 1,80] **p=0,045**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	181 (19,0)	NB [NB; NB]	554	75 (13,5)	NB [NB; NB]	1,39 [1,06; 1,83] **p=0,017**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ermüdung							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	150 (15,7)	NB [NB; NB]	554	63 (11,4)	NB [NB; NB]	1,39 [1,03; 1,86] **p=0,030**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	177 (18,6)	NB [NB; NB]	554	72 (13,0)	NB [NB; NB]	1,43 [1,08; 1,88] **p=0,012**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ermüdung							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	7 (0,7)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,64 [0,22; 1,92] p=0,432
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	8 (0,8)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,61 [0,22; 1,69] p=0,342
UE von besonderem Interesse (AESI): Gewicht erniedrigt							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,26 [0,69; 2,31] p=0,454
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	54 (5,7)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,18 [0,73; 1,91] p=0,500
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Gewicht erniedrigt							

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,26 [0,69; 2,31] p=0,454
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	54 (5,7)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,18 [0,73; 1,91] p=0,500
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Gewicht erniedrigt							
1. Datenschnitt (03.09.2018)*	--	--	--	--	--	--	--
2. Datenschnitt (15.11.2019)*	--	--	--	--	--	--	--
UE von besonderem Interesse (AESI): Pneumonie und Pneumonitis							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	31 (3,2)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	1,30 [0,68; 2,48] p=0,433
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	42 (4,4)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	1,73 [0,93; 3,23] p=0,085
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Pneumonie und Pneumonitis							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,16 [0,52; 2,56] p=0,720
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,50 [0,73; 3,09] p=0,275
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Pneumonie und Pneumonitis							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,50 [0,54; 4,18] p=0,434
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	18 (1,9)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,90 [0,70; 5,12] p=0,206
UE von besonderem Interesse (AESI): Diabetes mellitus und Hyperglykämie							
1. Datenschnitt	954	23 (2,4)	NB	554	12 (2,2)	NB	1,01

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert
(03.09.2018)			[NB; NB]			[NB; NB]	[0,50; 2,04] p=0,973
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	1,14 [0,63; 2,06] p=0,664
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,16 [0,53; 2,55] p=0,711
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	1,18 [0,63; 2,22] p=0,608
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	5 (0,5)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	0,90 [0,21; 3,76] p=0,882
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	7 (0,7)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	1,22 [0,31; 4,73] p=0,774
UE von besonderem Interesse (AESI): Niereninsuffizienz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	0,91 [0,49; 1,69] p=0,770
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	41 (4,3)	NB [NB; NB]	554	19 (3,4)	NB [NB; NB]	1,09 [0,63; 1,88] p=0,761
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Niereninsuffizienz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	0,98 [0,52; 1,83] p=0,944
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	41 (4,3)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	1,15 [0,66; 2,01] p=0,616
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Niereninsuffizienz							

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	3 (0,3)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	0,74 [0,12; 4,44] p=0,742
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	4 (0,4)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	0,97 [0,18; 5,33] p=0,976
UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	29 (3,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	3,27 [1,26; 8,46] **p=0,015**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	37 (3,9)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	2,09 [1,04; 4,22] **p=0,039**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	27 (2,8)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	3,02 [1,16; 7,87] **p=0,023**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,97 [0,97; 3,99] p=0,060
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ausschlag							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	3 (0,3)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,66 [0,17; 16,01] p=0,660
UE von besonderem Interesse (AESI): Benommenheit							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	44 (4,6)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	1,13 [0,68; 1,87] p=0,647
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	53 (5,6)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,25 [0,77; 2,03] p=0,366
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Benommenheit							

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	44 (4,6)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	1,13 [0,68; 1,87] p=0,647
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	53 (5,6)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,25 [0,77; 2,03] p=0,366
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Benommenheit							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,09 [0,10; 11,99] p=0,946
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,10 [0,10; 12,13] p=0,939
UE von besonderem Interesse (AESI): zerebrale Ischämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,91 [0,37; 2,21] p=0,834
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,99 [0,46; 2,13] p=0,981
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: zerebrale Ischämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	6 (0,6)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	4,05 [0,47; 34,95] p=0,203
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	6 (0,6)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	3,53 [0,42; 29,46] p=0,245
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	8 (0,8)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,59 [0,21; 1,64] p=0,312
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,78 [0,34; 1,80] p=0,554
QTcB-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn							

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	38 (4,0)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,06 [0,62; 1,82] p=0,831
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	44 (4,6)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,21 [0,71; 2,05] p=0,485
QTcB-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	475 (49,8)	14,8 [11,1; 22,1]	554	261 (47,1)	15,0 [11,0; NB]	1,01 [0,87; 1,18] p=0,847
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	497 (52,1)	18,3 [11,2; 29,3]	554	266 (48,0)	18,4 [11,0; NB]	1,04 [0,90; 1,21] p=0,583
QTcF-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,55 [0,69; 3,49] p=0,287
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	23 (2,4)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,62 [0,72; 3,62] p=0,241
QTcF-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	316 (33,1)	NB [NB; NB]	554	171 (30,9)	NB [NB; NB]	1,04 [0,87; 1,26] p=0,650
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	342 (35,8)	NB [NB; NB]	554	175 (31,6)	NB [NB; NB]	1,10 [0,92; 1,32] p=0,304

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert**
ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events ; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); MID: *Minimal Important Difference*; msec: Millisekunde; NB: nicht berechenbar; QTcB: Herzfrequenznormierte QT-Zeit nach Bazett; QTcF: Herzfrequenznormierte QT-Zeit nach Fridericia; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus *Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden. Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]							

Unerwünschte Ereignisse

Im Verlauf der Behandlung erlitten in der ARAMIS-Studie bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 85,7% der Patienten der Darolutamid-Population sowie 80,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis (HR 1,10; 95%-KI [0,98; 1,24]; p=0,105). Trotz der Verabreichung des potenten Wirkstoffs Darolutamid kam es für die Patienten in der Darolutamid-Population zu diesem Zeitpunkt zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo.

Der Anteil der Studienpatienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis auftrat, war bis zum 2. Datenschnitt auf 91,4% (Darolutamid-Arm) bzw. 85,2% (Kontrollarm) angestiegen. Der Unterschied war nicht signifikant (HR 1,12; 95%-KI [1,00; 1,26]; p=0,055). Lediglich für „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ (p=0,046) zeigte sich ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Somit waren die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse überwiegend zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und bestätigen das gute Sicherheitsprofil von Darolutamid.

UE von besonderem Interesse (AESI)

Ermüdung war das häufigste AESI zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts. Dieses Ereignis trat bei 153 (16,0%) Patienten im Darolutamid-Arm sowie bei 66 (11,9%) Patienten im Kontrollarm auf. Das Risiko betrug 1,35 und war mit einem p-Wert von 0,045 statistisch signifikant zugunsten des Kontrollarms. Bei der Betrachtung des AESI nach CTCAE Graden bestätigte sich der signifikante Unterschied (p=0,030) lediglich für die gemäß MedDRA und NCI-CTCAE als nicht schwerwiegend eingestuften UE mit CTCAE Grad <3. Für 29 (3,0%) Patienten unter Behandlung mit Darolutamid und 5 (0,9%) Patienten im Kontrollarm wurde das AESI Ausschlag dokumentiert. Das Risiko betrug 3,27 und war mit einem p-Wert von 0,015 signifikant geringer im Kontrollarm. Der signifikante Unterschied (p=0,023) bestätigte sich auch für das AESI nach CTCAE Grad <3. Für alle weiteren AESI zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts trat das AESI Ermüdung am häufigsten auf (Darolutamid: 181 [19,0%] Patienten vs. Kontrollarm: 75 [13,5] Patienten). Das Risiko war mit einem HR von 1,39 (95%-KI [1,06; 1,83]; p=0,017) statistisch signifikant zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid. Der signifikante Unterschied (p=0,012) bestätigte sich auch hier nur für die nicht schwerwiegenden UE mit CTCAE Grad <3. Darüber hinaus hatten zu diesem Zeitpunkt mehr Patienten in der Darolutamid-Population eine Knochenfraktur erlitten (p=0,039) und wiesen einen Ausschlag (p=0,039) auf. Der signifikante Unterschied für das AESI Knochenfraktur (p=0,042) bestätigte sich für die mit CTCAE Grad <3 eingestuften Ereignisse. Für alle weiteren AESI zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

QT-Verlängerung

Hinsichtlich der QTcB-Verlängerung sowie auch der QTcF-Verlängerung zeigten sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts weder bei einer Verlängerung um >500 msec noch um >450 msec Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts. Dementsprechend waren auch hier weder in Bezug auf die QTcB-Verlängerung noch auf die QTcF-Verlängerung jeweils um >500 msec sowie um >450 msec Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erkennbar. In der Zusammenschau deuten diese Daten auf keine erhöhte Kardiotoxizität von Darolutamid gegenüber Placebo in der relevanten Zielpopulation hin.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Auf Ebene der SOC und PT fanden sich mehrere statistisch signifikante Unterschiede, von denen drei die Relevanzschwelle überschritten. So zeigten sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts Vorteile einer Gabe von Darolutamid für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege (schwerwiegende UE)“ (HR 0,57; 95%-KI [0,37; 0,87]; p=0,009), die PT „Dysurie“ (HR 0,44; 95%-KI [0,25; 0,77]; p=0,004) und die PT „Harnretention“ (HR 0,49; 95%-KI [0,31; 0,78]; p=0,003). Die Vorteile bei den beiden PT blieben auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts weiter bestehen (PT „Dysurie“: HR 0,48; 95%-KI [0,29; 0,78]; p=0,004); PT „Harnretention“: HR 0,57; 95%-KI [0,38; 0,87]; p=0,008).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid erfolgte auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie ARAMIS, in welcher über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren die Krankheitsverläufe von 1.509 Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom dokumentiert und analysiert wurden. Alle Patienten behielten während der Studie die bestehende Androgendeprivationstherapie bei, sofern keine operative Kastration vorlag. Damit wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie im vollen Umfang umgesetzt.

Die randomisierte, doppelblinde Phase-III- Studie ARAMIS weist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotential auf. In den Analysen werden alle vom G-BA im Beratungsgespräch genannten patientenrelevanten Endpunkte adressiert. Auch zu späten Erhebungszeitpunkten waren noch umfassende Daten zu Morbiditätsendpunkten verfügbar. Die qualitative Ergebnissicherheit und somit die Aussagekraft der Nachweise werden entsprechend als hoch eingeschätzt, sodass aus den Daten ein Hinweis abgeleitet werden kann.

Insgesamt stammen fast zwei Drittel der Studienpatienten aus Europa. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten sind Kaukasier. Das mediane Alter der Patienten ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter von Prostatakarzinompatienten in Deutschland. Somit ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die therapeutische Herausforderung in der vorliegenden Indikation besteht darin, ein stabiles Erkrankungsstadium zu erhalten, damit einhergehend die Krankheitsprogression in das metastasierte Stadium zu verzögern und somit das Überleben zu verlängern, Nebenwirkungen und Schmerzen zu vermeiden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Ohne geeignete Therapie besteht bei nmCPRC-Hochrisikopatienten mit einer PSADT ≤10 Monate das Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium, in dessen Folge sich sowohl die Prognose als auch die HRQoL für die Patienten deutlich verschlechtert.

Darolutamid verzögert die Krankheitsprogression sowie die Bildung von Metastasen und verlängert signifikant das Gesamtüberleben von Männern mit nmCRPC gegenüber ADT. Aufgrund seiner einzigartigen chemischen Struktur ist Darolutamid gut verträglich und überwindet die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße. Unerwünschte Ereignisse, auch im Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem, wie Benommenheit und kognitive Veränderungen (Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Amnesie) treten daher nicht häufiger unter Darolutamid auf und haben somit keine negativen Auswirkungen auf die HRQoL der Patienten.

Die Daten der ARAMIS-Studie belegen dies eindrücklich.

Aus der Evidenzlage ergeben sich

- **Hinweise** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid und Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie für die Endpunkte
    - Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren
    - Metastasenfreies Überleben (MFS)
    - Progressionsfreies Überleben (PFS)

  - EORTC QLQ-PR25: Verschlechterung Miktionsbeschwerden

- **Hinweise** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte
  - Gesamüberleben (OS)
  - Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)
  - Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)
  - Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)
  - Dysurie (PT)
  - Harnretention (PT)
  - Jegliche SUE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

- **Hinweise** auf einen **geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte
  - FACT-P Gesamtscore
  - FACT-P Verschlechterung PCS
  - EORTC QLQ-PR25: Verbesserung Miktionsbeschwerden
  - EORTC QLQ-PR25: Verschlechterung Darmfunktion

Demgegenüber steht lediglich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“. Der Endpunkt wird jedoch durch nicht schwerwiegende Ereignisse nach CTCAE Grad <3 getrieben, so dass von einer reversiblen Nebenwirkung auszugehen ist, die für den Patienten im Alltag in der Regel keine wesentlichen Beeinträchtigungen außer einem möglichen Juckreiz mit sich bringt.

Gesamtfazit

In der Gesamtbetrachtung der statistisch signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie einer insgesamt vergleichbaren Sicherheit ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid und Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivations-therapie gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie.

Tabelle 4-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie ARAMIS

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Zielgrößenkategorie Mortalität		
Gesamüberleben (OS)	Hinweis	beträchtlich
Zielgrößenkategorie Morbidität		
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)	Hinweis	beträchtlich
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren	Hinweis	erheblich
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)	Hinweis	beträchtlich
Schmerzremission (BPI-SF Item 3) – Verbesserung MID 2		kein Zusatznutzen oder -schaden
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) – Verschlechterung MID 2	Hinweis	beträchtlich
Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen		kein Zusatznutzen oder -schaden
Metastasenfreies Überleben (MFS)	Hinweis	erheblich
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Hinweis	erheblich
EQ-5D VAS – Verbesserung MID 7		kein Zusatznutzen oder -schaden
EQ-5D VAS – Verschlechterung MID 7		kein Zusatznutzen oder -schaden
EQ-5D VAS – Verbesserung MID 10		kein Zusatznutzen oder -schaden
EQ-5D VAS – Verschlechterung MID 10		kein Zusatznutzen oder -schaden
Zielgrößenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P Gesamtscore – Verbesserung MID 10 (Visite 4)		kein Zusatznutzen oder -schaden
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung MID 10 (Visite 4)	Hinweis	gering
FACT-P PCS – Verbesserung MID 3		kein Zusatznutzen oder -schaden
FACT-P PCS – Verschlechterung MID 3	Hinweis	gering
EORTC QLQ-PR25: Miktionsbeschwerden – Verbesserung MID 8	Hinweis	gering
EORTC QLQ-PR25: Miktionsbeschwerden – Verschlechterung MID 8	Hinweis	erheblich
EORTC QLQ-PR25: Darmfunktion –		kein Zusatznutzen oder -

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Verbesserung MID 8		schaden
EORTC QLQ-PR25: Darmfunktion – Verschlechterung MID 8	Hinweis	gering
EORTC QLQ-PR25: Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verbesserung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verschlechterung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Inkontinenzhilfe – Verbesserung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Inkontinenzhilfe – Verschlechterung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Sexuelle Aktivität – Verbesserung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Sexuelle Aktivität – Verschlechterung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Sexualfunktion – Verbesserung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Sexualfunktion – Verschlechterung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
Zielgrößenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit		
Jegliche UE		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche SUE		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche zum Tode führenden UE		kein Zusatznutzen oder -schaden
Dysurie (PT)	Hinweis	beträchtlich
Harnretention (PT)	Hinweis	beträchtlich
Jegliche SUE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	Hinweis	beträchtlich
UE von besonderem Interesse (AESI): Knochenfraktur		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach		kein Zusatznutzen oder -

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
CTCAE Grad <3: Knochenfraktur		schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Knochenfraktur		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Sturz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Sturz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Sturz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Krampfanfall		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Krampfanfall		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Krampfanfall		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ermüdung		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ermüdung		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Gewicht erniedrigt		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Gewicht erniedrigt		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Gewicht erniedrigt		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Pneumonie und Pneumonitis		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Pneumonie und Pneumonitis		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Pneumonie und Pneumonitis		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Diabetes mellitus und Hyperglykämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Diabetes mellitus und		kein Zusatznutzen oder -schaden

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Hyperglykämie		
UE von besonderem Interesse (AESI): Niereninsuffizienz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Niereninsuffizienz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Niereninsuffizienz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag	Hinweis	beträchtlicher Schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag	Hinweis	geringer Schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ausschlag		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Benommenheit		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Benommenheit		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Benommenheit		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): zerebrale Ischämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: zerebrale Ischämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
QTcB-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn		kein Zusatznutzen oder -schaden
QTcB-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn		kein Zusatznutzen oder -schaden
QTcF-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn		kein Zusatznutzen oder -schaden
QTcF-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn		kein Zusatznutzen oder -schaden

AESI: *Adverse Event of Special Interest* (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); BPI-SF: *Brief Pain Inventory - Short Form* (Fragebogen); CTCAE: *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-PR25: *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Specific 25 Items;* EQ-5D VAS: *European Quality of Life 5-Domain Scale, Visual Analogue Scale*; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate* (funktionelle Bewertung der Tumortherapie – Prostata); MID: *Minimal Important Difference*; msec: Millisekunde; PCS: *Prostate Cancer Scale* (Prostatakrebs-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität); PT: *Preferred Term*; QTcB: Herzfrequenznormierte QT-Zeit nach Bazett; QTcF: Herzfrequenznormierte QT-Zeit nach Fridericia; SOC: *System Organ Class* (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschter Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid (NUBEQA®) bei der Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT).

Die ZVT wurde im Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als das „*abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivation*“ benannt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013].

Die frühe Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage von Daten zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten:

- Mortalität („Gesamtüberleben“ [*Overall Survival*, OS]),
- Morbidität („Symptomatische skelettale Ereignisse“ [SSE], „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“, „Schmerzprogression [BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioid-

therapie]“, „Schmerzremission [BPI-SF Item 3]“, „Schmerzprogression [BPI-SF Item 3], „Opioideinnahme aufgrund krebsbedingter Schmerzen“, „Metastasenfreies Überleben“ [MFS], „Progressionsfreies Überleben“ [PFS], „*European Quality of Life 5-Domain Scale, Visual Analogue Scale“* [EQ-5D VAS]),

- gesundheitsbezogene Lebensqualität („Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate“* [FACT-P] und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Specific 25-item“* [EORTC QLQ-PR25]) sowie
- Sicherheit und Verträglichkeit („Jegliche unerwünschte Ereignisse“ [UE], „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“, „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“, „Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen UE“ [*Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE], „Jegliche behandlungsbedingten UE“ [*Treatment-Related Adverse Event*, TRAE], „Jegliche schwerwiegenden UE“ [SUE], „Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen SUE“ [TESAE], Jegliche behandlungsbedingten SUE“ [*Treatment-Related Serious Adverse Event*, TRSAE], „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“, „Jegliche zum Tode führenden UE“ sowie „UE von besonderem Interesse [AESI]“,]“, „UE von besonderem Interesse [AESI] nach CTCAE Grad <3“, „UE von besonderem Interesse [AESI] nach CTCAE Grad ≥3“ und „QT-Verlängerung“.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid

Kategorie	**Prädefinierte Einschlusskriterien**	**Prädefinierte Ausschlusskriterien**	**Begründung**
Patientenpopulation	Erwachsene Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen	Population nicht wie definiert.	Es handelt sich um die Patientenpopulation gemäß Fachinformation von Darolutamid.
Intervention(en)	Darolutamid unter Beibehaltung der Androgendeprivationstherapie (ADT)	Intervention nicht wie definiert.	Dosierung, Dosierungsschema und Kombinationstherapie gemäß Fachinformation von Darolutamid.
Vergleichstherapie	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden ADT	Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT	Es handelt sich um die ZVT gemäß G-BA Beratungsgespräch.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit wird berichtet	Es wird nicht mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte berichtet	Gemäß 5. Kap. § 3 Abs. 1 G-BA Verfahrensordnung (VerfO) bilden patientenrelevante Endpunkte insbesondere die Verbesserung des Gesundheitszustands, die Verkürzung der Krankheitsdauer, die Verlängerung des Überlebens, die Verringerung von Nebenwirkungen oder die Verbesserung der Lebensqualität ab.
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Alle nicht-RCT	Gemäß 5. Kap. § 5 Abs. 5 G-BA VerfO sind für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen (Evidenzstufe Ib)
Publikationstyp	Keine Einschränkung		
Studiendauer	Keine Einschränkung		
Sprache	Keine Einschränkung		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung wurde am 24.02.2020 gemäß den Vorgaben des G-BA eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) und Embase (https://www.embase.comhttp://www.embase.com/) sowie der Cochrane-Library (https://www.cochranelibrary.com/) durchgeführt.

Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung.

Die Suche in PubMed verwendete den Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Lefebvre 2011 (*sensitivity- and precision-maximizing version - 2008 revision*) [Lefebvre C 2011]. Die Syntax wurde von https://work.cochrane.org/pubmed (*direct link*) übernommen. Um auch die Einbeziehung nicht indexierter Einträge zu gewährleisten, wurde jedoch auf die im Filter vorgesehene Einschränkung auf *humans* verzichtet.

In der Embase-Suche wurde der Filter nach Wong herangezogen (*best optimization of sensitivity and specificity*) und hierzu das *embase.com amended format* der Cochrane Collaboration verwendet (https://work.cochrane.org/embase) [Wong 2006].

Die Suche in der Cochrane-Datenbank erfolgte ohne Einschränkung nach dem Studientyp.

Die bibliographische Suche diente der Identifizierung von Ergebnisdaten zu Studien, um die Fragestellung des vorliegenden Dossiers zu beantworten. Lagen mehrere Originalpublikationen zum gleichen RCT vor, wurden somit alle eingeschlossen. Hits aus Embase oder der Cochrane Library, die lediglich auf einen Registereintrag hinwiesen, jedoch keine Ergebnisse berichteten, wurden ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Im Fall von Publikationen in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch war zu überprüfen, ob eine Sprachbeschränkung Auswirkungen auf das Ergebnis des Berichts erwarten lässt.

In Anhang 4-A1, Tabelle 4-159 bis Tabelle 4-161 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel NUBEQA® dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die Suche in Studienregistern diente der Identifizierung von Studien, mit denen die Fragestellung des vorliegenden Dossiers beantwortet werden konnte. Die Recherchen nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgten am 21.02.2020 in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ClinicalTrials.gov

(www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) sowie im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/). Die Suchstrategie richtete sich dabei nach den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung.

In Anhang 4-B, Tabelle 4-162 bis Tabelle 4-164 sind die Suchstrategien für das zu bewertende Arzneimittel Darolutamid dargestellt.

Zudem erfolgte im Clinical Data Suchportal der *European Medicines Agency* (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html) eine umfassende Suche nach allen Suchbegriffen, die auch für die Registerrecherchen herangezogen worden waren.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 24.02.2020. Gesucht wurde dabei nach Einträgen zu Darolutamid und ARAMIS, wobei die in Anhang 4-B beschriebenen Suchbegriffe herangezogen wurden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherchen für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchter Datenbank importiert (siehe Modul 5). Doppelte Publikationen (Duplikate) wurden gekennzeichnet. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassungen (Abstract) von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien hin überprüft.

Falls die Publikationen anhand der Zusammenfassung als potenziell relevant eingestuft wurden, wurden die Studien im Volltext von den zwei Reviewern getrennt voneinander bewertet. Im Fall von Ausschluss wurde der Ausschlussgrund je Studie benannt und jeweils in einer Tabelle in Anhang 4-C angeführt.

Die Ergebnisse aus den Recherchen in den Studienregistern wurden ebenfalls für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchtem Register importiert (siehe Modul 5). Die Ergebnisse wurden auf doppelte Treffer (Duplikate) hin untersucht, doppelte Studien wurden gekennzeichnet und nicht erneut berücksichtigt. Alle Studien wurden mit dem primären Identifier des jeweiligen Studienregisters, z. B. der NCT-Nummer von ClinicalTrials.gov, erfasst. Die Studien wurden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Die Ausschlussgründe wurden pro Studie benannt und sind jeweils in Anhang 4-D in Tabelle 4-165 angeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Zusätzlich wurde die Präzision der Ergebnisse überprüft.

A – Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ wurde nicht eingegangen, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

B – Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Studien wurden im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert.

Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls bereits dieses als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungs-

potenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Schlussfolgerungen.

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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] 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.

Auf Basis der Angaben im Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen und erforderlichen Tabellen in Modul 4A des Dossiers dokumentiert.

Die Tabelle zu Design und Methodik (Item 2b-14) der eingeschlossenenen Studie wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Anforderungen des CONSORT-Statements ausgefüllt. Alle Ergebnisdaten sind in Abschnitt 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

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] 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.
[4] 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 patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst gemäß den vorab definierten Einschlusskriterien zur Studienselektion erwachsene Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen.

Die Studienpopulation wurde anhand der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt beschrieben:

- Demografische Charakteristika
  - Alter
  - geografische Region
- Klinische und krankheitsspezifische Charakteristika
  - Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation
  - Lymphknotenbefall
  - Gleason-Score
  - PSA-Verdopplungszeit (PSADT)
  - ECOG Performance Status (ECOG PS)
  - Anzahl an vorherigen hormonablativen Therapien
  - vorherige Orchiektomie

- Therapie mit knochenprotektiven Substanzen
- Therapieabbruch

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß 5. Kap. § 3 Abs. 1 der VerfO des G-BA wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Bei der Nutzenbewertung sollen entsprechend den Forderungen des § 35b des SGB V die folgenden Aspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Überlebenszeit, Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019d].

Das vorliegende Dossier stellt die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte dar, welche diese Voraussetzungen erfüllen.

Demnach werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben [OS])
- Morbidität
  - Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)
  - Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren
  - Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)
  - Schmerzremission (BPI-SF Item 3)
  - Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)
  - Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen
  - Metastasenfreies Überleben (MFS)
  - Progressionsfreies Überleben (PFS)
  - EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25
- Sicherheit und Verträglichkeit
  - Jegliche UE

- Jegliche UE nach CTCAE Grad <3
- Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3
- Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen UE (*Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE)
- Jegliche behandlungsbedingten UE (*Treatment-Related Adverse Event*, TRAE)
- Jegliche schwerwiegende UE (SUE)
- Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen SUE (*Treatment-Emergent Serious Adverse Event*, TESAE)
- Jegliche behandlungsbedingten SUE (*Treatment-Related Serious Adverse Event*, TRSAE)
- Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE
- Jegliche zum Tode führenden UE
- UE von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*, AESI)
- UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3
- UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3
- QT-Verlängerung

Die Auswertung der Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten erfolgte zu zwei verschiedenen Zeitpunkten: Die primäre Analyse der Studie wurde auf Basis des 1. Datenschnitts am 03.09.2018 durchgeführt, nachdem annähernd 385 MFS-Ereignisse beobachtet worden waren. Nach Eintritt von 240 Todesfällen erfolgte am 15.11.2019 der 2. Datenschnitt, bei dessen Auswertung es sich gleichzeitig um die finale Analyse der Studie handelte.

In allen Auswertungen wurden Zähler und Nenner immer so gewählt, dass ein Hazard- bzw. Risk-Ratio <1 einen Vorteil zugunsten von Darolutamid indiziert. D. h. der Vorteil ist umso größer, je niedriger der Wert ist. Analog indiziert ein Hazard- bzw. Risk-Ratio >1 einen Nachteil von Darolutamid. Dies gilt für alle in diesem Dossier ausgewerteten Endpunkte, unabhängig davon, ob diese inhaltlich eine Verbesserung oder Verschlechterung messen.

Entsprechend den Allgemeinen Methoden des IQWiG wurde für Effekte oberhalb von 1 der Kehrwert gebildet, damit das Ergebnis analog zu den Effekten unterhalb von 1 als erheblicher, beträchtlicher oder geringer Zusatznutzen eingestuft werden konnte [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) ist aufgrund seiner klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit ein harter Studienendpunkt mit evidenter, unzweifelhafter Patientenrelevanz [Pazdur 2008]. Das

Gesamtüberleben wird definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jedweder Ursache und erlaubt damit die Evaluation eines möglichen Einflusses der Studientherapie/des Studienmedikaments auf die Mortalität. Das Gesamtüberleben ist somit ein valider und patientenrelevanter Endpunkt in Übereinstimmung mit dem Methodenpapier 5.0 des IQWiG, der auch für die EMA den präferierten Endpunkt für onkologische Entwicklungsstudien repräsentiert [European Medicines Agency (EMA) 2017, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

Operationalisierung

Das Gesamtüberleben (OS) als Maß für die Mortalität war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die zum Studienende noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder zum letzten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten, je nachdem was früher eintrat.

Die Auswertung des Endpunktes „Gesamtüberleben" erfolgte anhand der Population des *Full Analysis Set* (FAS). Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben" erfolgte, wie in Studien dieser Art üblich, über eine Gesamtüberlebenszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Vergleich des Gesamtüberlebens wurde darüber hinaus ein Log-rank-Test durchgeführt. Ferner wurde das OS im Rahmen der Sensitivitätsanalysen (siehe 4.2.5.4) mittels der *Restricted Mean Survival Time* (RMST)-Analyse beschrieben. Die Werte wurden für die Gesamtdauer der ARAMIS-Studie in jährlichen Zeitabständen (z. B. 1 Jahr, 2 Jahre, etc.) sowie für den maximal verfügbaren Zeitraum berechnet. Darüber hinaus erfolgte die *Cross over*-Korrektur mittels der *Rank-Preserving Structural Failure Time* (RPSFT)-Methode sowie der *Iterative Parameter Estimation* (IPE)-Methode, um der möglichen Verzerrung des Behandlungseffekts durch den möglichen Behandlungswechsel der Patienten nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase Rechnung zu tragen.

Morbidität

Endpunkt: Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)

Der Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse" (SSE) gibt Aufschluss über die Wirksamkeit der Therapie in der Verzögerung der Krankheitsprogression d. h. einem Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium. Ein SSE war definiert als:

- externe Strahlentherapie (*External Beam Radiation Therapy*, EBRT) zur Linderung skelettaler Symptome,
- neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen,
- das Auftreten einer Rückenmarkskompression oder

- als tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Die Definition und Erhebung von SSE bedingt unmittelbar eine hohe Patientenrelevanz. Eine Verhinderung oder zumindest der verzögerte Eintritt dieser den Patienten schwer beeinträchtigenden Symptomatik hat einen direkten Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Patienten [Kinnane 2007, Weinfurt 2005]. Symptomatische skelettale Ereignisse führen darüber hinaus in vielen Fällen zu weiteren indirekten Beeinträchtigungen und dadurch zu zusätzlich notwendigen Arztkontakten sowie Hospitalisierung. Die hohe Patientenrelevanz der Verzögerung des Auftretens von skelettalen Ereignissen ergibt sich auch aus der in Studien nachgewiesenen engen Korrelation des Überlebens bei Patienten mit Prostatakarzinom mit dem Auftreten von skelettalen Komplikationen [DePuy 2007, Norgaard 2010]. Darauf basierend wird es plausibel, dass eine hohe therapeutische Wirksamkeit zur Verhinderung des Fortschreitens der Erkrankung (Bildung von Knochenmetastasen) und folglich dem Auftreten klinisch bedeutsamer skelettaler Ereignisse bei Patienten auch zur Verbesserung des Gesamtüberlebens beitragen kann. Der Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) wird als ein wesentlicher patientenrelevanter Morbiditäts-parameter angesehen, da die Symptomkontrolle und der Erhalt der Lebensqualität bei dieser Patientenpopulation, die sich in einer palliativen Therapiesituation befindet, von zentraler Bedeutung sind [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b]. Auch gemäß des erfolgten Beratungsgespräches vom 31.10.2013 zu Darolutamid stufte der G-BA skelettale Ereignisse als patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome bei Patienten mit Prostatakarzinom ein [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013].

Operationalisierung

Der Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)” war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SSE.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand der FAS-Population. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zum ersten SSE durchgeführt.

Endpunkt: Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren können im Therapieverlauf zur Linderung von Symptomen oder aufgrund von Anzeichen oder Befunden, die auf eine Krankheits-progression hindeuten, erforderlich sein. Eine Verzögerung der Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren ist für den Patienten von hoher Relevanz, da invasive Verfahren, wie z. B. eine Blasenkatheterisierung, auch mit Risiken wie bspw. Infektionen oder Verletzungen der Harnröhre für den Patienten verbunden sind [Piechota

2000]. Zudem können bestimmte Verfahren mit einem Krankenhausaufenthalt oder auch einem direkten Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten verbunden sein. Daher ist der Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Operationalisierung

Der Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren” war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn des ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens. Ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren war definiert als jegliches invasives Verfahren, welches zur Linderung von Symptomen und Anzeichen sowie der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression vorgenommen wird (Blasenkatheterisierung, Nephrostomie, Orchiektomie, Prostatektomie, Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff Exzision/Resektion, transurethrale Resektion der Harnblase, transurethrale Resektion der Prostata, andere).

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand der FAS-Population. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren” erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren durchgeführt.

Endpunkt: Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)

Im vorliegenden Dossier wurde zur Bestimmung der Schmerzprogression der BPI-SF-Fragebogen herangezogen [Atkinson 2010]. Wie bei anderen Tumorerkrankungen auch, können im Krankheitsverlauf des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mittelfristig starke Schmerzen wie z. B. Knochenschmerzen entstehen [Kirby 2011]. Beim Prostatakarzinom treten Schmerzen vor allem durch Metastasen auf und führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [Bader 2012, von Moos 2017]. Etwa ein Drittel der Patienten mit nmCRPC entwickelt innerhalb von zwei Jahren nach der Diagnosestellung Metastasen [Tombal 2012].

Für den Patienten ist das Auftreten oder die Intensivierung von Schmerzen und Symptomen direkt wahrnehmbar und von hoher Relevanz [Gater 2011]. Bereits ein geringer Anstieg der Schmerzintensität ist für Patienten von klinischer Bedeutung, da zunehmende Schmerzen den Patienten in seiner Lebensqualität einschränken und auch mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Die Patientenrelevanz von Schmerzen wurde bereits durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches zu Darolutamid sowie durch ein früheres Nutzenbewertungsverfahren im selben Anwendungsgebiet bestätigt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a]. Über den validierten BPI-SF-Fragebogen können insbesondere die Schmerzentwicklung sowie schwere Schmerzen über

den Beginn einer Opiattherapie erhoben werden. Eine Verzögerung des Eintretens bzw. der Intensivierung von Schmerzen und somit der Krankheitsprogression wird als unmittelbar relevant für den Patienten angesehen.

Der BPI-SF ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung des krebsassoziierten klinischen Schmerzes mit insgesamt 15 Fragen (Items). Die Items 1 und 2 dienen der Abgrenzung des aktuellen Schmerzens von Alltagsschmerzen bzw. der Lokalisation des stärksten Schmerzes. Die Items 3 bis 6 werden zur Beurteilung der Schmerzintensität (aktueller Schmerz, mittlerer Schmerz, schlimmster Schmerz und geringster Schmerz) herangezogen, die anhand einer Skala von 0-10 bewertet wird (0: keine Schmerzen; 10: schlimmster vorstellbarer Schmerz). Die Schmerzintensität wird anhand des mittleren Scores aus den vier Fragen (Items 3 bis 6 im BPI-SF) berechnet. Abweichend zur Zulassungsstudie ARAMIS wird im vorliegenden Dossier die Schmerzintensität nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Items 3 aufgrund des ebenfalls erhobenen Endpunktes „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) ansonsten doppelt berücksichtigt würden.

Die Erhebung der Beeinträchtigung (Schmerzinterferenz) verschiedener Funktionen durch Schmerz (allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung mit anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude) erfolgt anhand der Items 9 bis 15 des BPI-SF mittels einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständige Beeinträchtigung). Zur Berechnung der Schmerzinterferenz wird der Mittelwert aus den Sieben Items berechnet.

Darüber hinaus wird anhand der Items 7 und 8 erfasst, welche Behandlungen oder Medikamente der Patient gegen die Schmerzen erhalten hat bzw. wieviel Schmerzlinderung in den vergangenen 24 Stunden durch die Behandlungen oder Medikamente erfahren wurde.

Operationalisierung

Der hier dargestellt Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zur Schmerzprogression. Eine Progression war definiert als Erhöhung des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber Studienbeginn zu Item 3 des BPI-SF oder Beginn mit kurz- oder langwirkenden Opioiden zur Behandlung von krebsbedingtem Schmerz , je nachdem was sich früher ereignete. Die Frage 3 des BPI-SF bezog sich auf den schlimmsten Schmerz in den letzten 24 Stunden, welcher nach Studienbeginn als Durchschnitt aus 7 Tagen berechnet wurde. Der Einnahmebeginn mit kurz- oder langwirkenden Opioiden zur Behandlung krebsbedingter Schmerzen wurde anhand des ATC-Codes der Begleichmedikation (N02A) ermittelt [Bayer AG, Bayer AG 2019a]. Der Einnahmebeginn oder –änderung von Nichtopioid-Analgetika wurden nicht für die Analyse der Schmerzprogression herangezogen.

Der Endpunkt wurde ab Studienbeginn (Baseline) bis zur dokumentierten Schmerz-progression, erhoben. Der BPI-SF wurde im Rahmen der geplanten Visiten (Visite 1, alle 16 Wochen ab Visite 4 bis zur Visite zum Behandlungsende) ausgefüllt sowie in den 6 voran-gegangenen Tagen vor jeder Visite durch Einträge des Patienten im Schmerztagebuch. Für eine valide Bewertung des Schmerzes mussten 4 von 7 der täglich auszufüllenden Fragebögen zu jedem Erhebungszeitpunkt gemäß Studienprotokoll vorliegen. Bei Patienten, welche die

Studienbehandlung während der doppelblinden Phase vor Auftreten von bestätigten Metastasen abbrachen und keine verbotene Behandlung begannen, wurde der BPI-SF weiterhin alle 16 Wochen (±7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende erhoben. Sofern ein Patient bestätigte Metastasen aufwies oder eine Folgebehandlung nach Entblindung erhielt, wurde der BPI-SF im Rahmen von Visiten oder telefonisch alle 16 Wochen (±7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Tod oder dem Studienende erhoben. Patienten, die im Rahmen der *open-label*-Phase von Placebo zu Darolutamid wechselten, füllten den Fragebogen ab Beginn der *open-label*-Phase bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende alle 16 Wochen (±7 Tage) sowie zur Visite zum Behandlungsende aus.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Daten für diesen Endpunkt wurden lediglich für den 1. Datenschnitt erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item)" erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zur Schmerzprogression durchgeführt.

Bei der *Per-Protocol*-Analyse der Daten des Endpunktes zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts am 03.09.2018 handelte es sich gemäß Studienprotokoll der ARAMIS-Studie vom 20.09.2018 um die finale Analyse, die somit zur Beurteilung des Behandlungseffekts herangezogen wurde.

Endpunkt: Schmerzremission (BPI-SF Item 3)

Der Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)"war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zur Schmerzremission, welche eine Verbesserung um zwei oder mehr Punkte in Item 3 des BPI-SF („Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours" – Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden) seit Studienbeginn bedeutete.

Der Endpunkt wurde ab Studienbeginn (Baseline) bis zur dokumentierten Schmerzprogression erhoben. Der BPI-SF wurde im Rahmen der geplanten Visiten (Visite 1, alle 16 Wochen ab Visite 4 bis zur Visite zum Behandlungsende) ausgefüllt sowie in den 6 vorangegangenen Tagen vor jeder Visite durch Einträge des Patienten im Schmerztagebuch. Für eine valide Bewertung des Schmerzes mussten 4 von 7 der täglich auszufüllenden Fragebögen zu jedem Erhebungszeitpunkt gemäß Studienprotokoll vorliegen. Bei Patienten, welche die Studienbehandlung während der doppelblinden Phase vor Auftreten von bestätigten Metastasen abbrachen und keine verbotene Behandlung begannen, wurde der BPI-SF weiterhin alle 16 Wochen (±7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende erhoben. Sofern ein Patient bestätigte Metastasen aufwies oder eine Folgebehandlung nach Entblindung erhielt, wurde der BPI-SF im Rahmen von Visiten oder telefonisch alle 16 Wochen (±7 Tage) ab dem

Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Tod oder dem Studienende erhoben. Patienten, die im Rahmen der *open-label*-Phase von Placebo zu Darolutamid wechselten, füllten den Fragebogen ab Beginn der *open-label*-Phase bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende alle 16 Wochen (±7 Tage) sowie zur Visite zum Behandlungsende aus.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)" erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zur Schmerzprogression durchgeführt.

Endpunkt: Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)

Der Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)"war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zur Schmerzprogression, welche eine Verschlechterung um 2 oder mehr Punkte in Item 3 des BPI-SF („*Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours*" – Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden) seit Studienbeginn bedeutete.

Der Endpunkt wurde ab Studienbeginn (Baseline) bis zur dokumentierten Schmerzprogression, erhoben. Der BPI-SF wurde im Rahmen der geplanten Visiten (Visite 1, alle 16 Wochen ab Visite 4 bis zur Visite zum Behandlungsende) ausgefüllt sowie in den 6 vorangegangenen Tagen vor jeder Visite durch Einträge des Patienten im Schmerztagebuch. Für eine valide Bewertung des Schmerzes mussten 4 von 7 der täglich auszufüllenden Fragebögen zu jedem Erhebungszeitpunkt gemäß Studienprotokoll vorliegen. Bei Patienten, welche die Studienbehandlung während der doppelblinden Phase vor Auftreten von bestätigten Metastasen abbrachen und keine verbotene Behandlung begannen, wurde der BPI-SF weiterhin alle 16 Wochen (±7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende erhoben. Sofern ein Patient bestätigte Metastasen aufwies oder eine Folgebehandlung nach Entblindung erhielt, wurde der BPI-SF im Rahmen von Visiten oder telefonisch alle 16 Wochen (±7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Tod oder dem Studienende erhoben. Patienten, die im Rahmen der *open-label*-Phase von Placebo zu Darolutamid wechselten, füllten den Fragebogen ab Beginn der *open-label*-Phase bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende alle 16 Wochen (±7 Tage) sowie zur Visite zum Behandlungsende aus.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)" erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zur Schmerzprogression durchgeführt.

Endpunkt: Opioideinnahme aufgrund krebsbedingter Schmerzen

Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen besitzt in der palliativen Situation einen hohen Stellenwert. So zeigen mehr als 70% der Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung häufig mittlere oder starke Schmerzen aufgrund von Knochenmetasten, welche die Lebensqualität der Patienten nachhaltig einschränken [Coleman 2006, Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Wirth 2011]. Die Vermeidung oder Verringerung von schweren Schmerzen ist demnach patientenrelevant [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013].

Zudem erfordert die Behandlung schwerster Schmerzzustände häufig den Einsatz von Opioiden, die einerseits eine hohe Wirksamkeit aufweisen, aber andererseits auch zu schweren Nebenwirkungen wie Obstipation, Übelkeit, Atemdepression, Sedierung oder auch zu einer Toleranzentwicklung mit der Notwendigkeit weiterer Dosissteigerungen führen [Tassinari 2008].

Gelingt es demzufolge durch eine gegen die Grunderkrankung gerichtete, effektive Therapie, den Einsatz von Opioiden hinauszuzögern oder zu reduzieren, so ist dies als unmittelbarer Ausdruck der Wirksamkeit gegen tumorbedingte Schmerzen oder gegen Metastasen, die später Schmerzen auslösen, zu werten, woraus sich wiederum die Patientenrelevanz des Endpunktes ergibt.

<u>Operationalisierung</u>

Der Endpunkt „Opioideinnahme aufgrund krebsbedingter Schmerzen" war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten Opioideinnahme aufgrund krebsbedingter Schmerzen. Behandlungen mit Opioiden wurden gemäß Operationalisierung durch den Sponsor über die Erfassung der Begleitmedikation anhand des ATC-Codes beginnend mit N02A identifiziert und durch den Prüfarzt bewertet.

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand der FAS-Population. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Daten für diesen Endpunkt wurden lediglich für den 1. Datenschnitt erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Opioideinnahme aufgrund krebsbedingter Schmerzen" erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der *Per-Protocol*-Analyse der Daten des Endpunktes zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts am 03.09.2018 handelte es sich gemäß Studienprotokoll der ARAMIS-Studie vom 20.09.2018

um die finale Analyse, die somit zur Beurteilung des Behandlungseffekts herangezogen wurde.

Endpunkt: Metastasenfreies Überleben (MFS)

Etwa 33% der Patienten mit nmCRPC entwickeln innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung Metastasen [Kirby 2011]. Eine Metastasierung des Prostatakarzinoms stellt für den Patienten eine starke psychische Belastung dar, denn er nimmt wahr, wie die Krankheit fortschreitet und die Behandlungsalternativen weniger werden. Dieser Zustand hat einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität [Cheng 2011, Moul 2012]. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit mCRPC innerhalb von einem Beobachtungszeitraum von neun Monaten rapide verschlechterte [Kirby 2011]. Insbesondere beim Prostatakarzinom sind Metastasen häufig mit starken Schmerzen verbunden. Über 90% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom entwickeln skelettale Läsionen und etwa 75% der Patienten mit Knochenmetastasen leiden an Schmerzen [Bader 2012]. Etwa 10% der Patienten mit ossären Metastasen erleiden eine pathologische Fraktur, 5-15% der Patienten erleiden Rückenmarks- und/oder Nervenkompressionen [Droz 2002, Goh 2007]. Bei 4-12% der Patienten mit Knochenmetastasen ist eine chirurgische Intervention erforderlich [Cereceda 2003, Saad 2006]. Ziel der Therapie des nmCRPC ist somit eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression bzw. der Zeit bis zum Auftreten von Metastasen, um die Lebensqualität der Betroffenen möglichst lange aufrechtzuerhalten. Aus diesem Grund wird der Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) als patientenrelevant betrachtet.

Operationalisierung

Das metastasenfreie Überleben (MFS) war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Auftreten einer gemäß verblindetem, unabhängigem, zentralen Review (*Blinded Independent Central Review*, BICR) radiografisch beurteilten Knochen- und/oder Weichteilmetastase oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.

Die Auswertung des Endpunktes „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) erfolgte anhand der FAS-Population. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Daten für diesen Endpunkt wurden lediglich für den 1. Datenschnitt erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Im Einklang mit der Position nationaler sowie internationaler Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften wird das progressionsfreie Überleben (*Progression Free Survival*, PFS) seitens BAYER als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da eine Verlängerung des PFS mit dem verzögerten Auftreten oder der Verschlechterung krankheitsbedingter Symptomatik

verbunden ist [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2019, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2010, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013, European Medicines Agency (EMA) 2012, European Medicines Agency (EMA) 2017]. Darüber hinaus wird in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine standardisierte und in Kombination mit einer BICR-Beurteilung robuste Operationalisierung des Krankheitsverlaufs gesehen.

Operationalisierung

Das PFS war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Auftreten einer gemäß verblindetem, unabhängigem, zentralen Review (BICR) festgestellten radiologischen Krankheitsprogression, einschließlich Progression der pathologischen Beckenlymphknoten sowie neu aufgetretene pathologische Lymphknoten, die ober- oder unterhalb der Aortenbifurkation detektiert worden waren oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem was früher eintrat.

Die Auswertung des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ erfolgte anhand der FAS-Population. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Für den 2. Datenschnitt wurden für diesen Endpunkt keine Daten mehr erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens durchgeführt.

Endpunkt: EQ-5D VAS

Der *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D) ist ein generisches Messinstrument zur Beurteilung des Gesundheitszustandes, welcher bereits in verschiedenen Krebspopulationen verwendet und validiert wurde [Pickard 2007b]. Im vorliegenden Dossier wurde zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten der EQ-5D in der Version *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L) herangezogen.

Der EQ-5D-3L setzt sich aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D), bestehend aus fünf Dimensionen und drei Bewertungslevels, sowie einer visuellen Analogskala (*Visual Analogue Scale*, EQ VAS) zusammen. Im vorliegenden Dossier wird ausschließlich die EQ-5D VAS dargestellt, da diese in früheren Beschlüssen des G-BA bereits als Morbiditätsendpunkt bewertet wurde [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2017].

Der EQ-5D VAS spiegelt die Auswirkungen der Behandlung auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt wider und ist somit unmittelbar patientenrelevant. Zur Beurteilung des Zusatznutzens in der Kategorie Morbidität wurde die VAS des EQ-5D seitens des G-BA im Rahmen zahlreicher Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert, unter anderem auch im Rahmen der Nutzenbewertung von Apalutamid und Enzalutamid im Anwendungsgebiet nmCRPC [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c]. In diesem Zusammenhang wurden, wie auch in früheren Nutzenbewertungsverfahren,

Responderanalysen zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik durch den G-BA herangezogen. Die Responderanalysen basieren auf Thresholds (MID 7 und 10), die auch im Beschluss zu Enzalutamid in identischer Indikation berichtet wurden [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019a].

Operationalisierung

Auf der EQ-5D VAS können die Befragten ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzen.

Der EQ-5D wurde an Tag 1, Woche 16 (Visite 4) sowie zum Behandlungsende durch den Patienten ausgefüllt. Für Patienten, die nach Ende der doppelblinden Behandlungsphase von Placebo zu Darolutamid wechselten, wurde der Zeitpunkt des Wechsels als Behandlungsende gewertet. Diese Regelung wurde so erst durch Amendment 2 und 3 des Studienprotokolls eingeführt. Vorher wurde der EQ-5D alle 16 Wochen erhoben. Es gibt somit eine Teil-Patientenpopulation, für die EQ-5D-Fragebögen zu deutlich mehr Zeitpunkten vorliegen. Aus diesem Grund wurde für den Endpunkt eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Klinisch bedeutsame Veränderungen werden anhand der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung dargestellt. Als minimal klinisch bedeutsame Veränderung (*Minimal Important Difference*, MID) wird gemäß der Validierungsstudie von *Pickard et al*. (2007) eine Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte angesehen [Pickard 2007a]. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der HRQoL gemäß EQ5D VAS durchgeführt. Zusätzlich zur Primäranalyse wurde eine *Mixed Effect Model Repeat Measurement* (MMRM)-Analyse durchgeführt, wobei nur Patienten ausgewertet wurden, für die mehr als zwei Datenpunkte verfügbar waren. Die MMRM-Analyse wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da es sich hierbei lediglich um eine unterstützende Analyse handelt.

Die Auswertung der EQ-5D VAS erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, wobei für die Analyse ausschließlich Patienten einbezogen wurden, für die eine Erhebung zu Studienbeginn sowie mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P

Der FACT-P-Fragebogen ist ein weltweit eingesetztes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Behandlung des Prostatakarzinoms unterziehen [Esper 1997]. Damit erscheint die gesundheitsbezogene Lebensqualität als wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten.

In der palliativen Behandlungssituation des nmCRPC besitzt eine Therapie, die dem Patienten eine verbesserte oder möglichst langfristig erhaltene Lebensqualität gewährleistet, einen hohen Stellenwert. Somit ist dieser Endpunkt als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Dies deckt sich auch mit den Aussagen im Methodenpapier des IQWiG, in welchem die HRQoL als direkt patientenrelevantes Maß des Patientennutzens erachtet wird [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

Der Fragebogen FACT-P ist mehrfach validiert, wird routinemäßig in der Onkologie eingesetzt und wurde bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren seitens des G-BA als geeignetes Instrument zur Erhebung der Lebensqualität anerkannt [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c].

Operationalisierung

Der FACT-P besteht aus 27 Items zu den vier Bereichen körperliches (*physical well-being*), soziales und familiäres (*social/family well-being*), emotionales (*emotional well-being*) und funktionelles (*functional well-being*) Wohlbefinden. Ferner beinhaltet der FACT-P auch eine Prostatakrebs-Subskala (*Prostate Cancer Subscale*, PCS). Die PCS-Subskala besteht aus 12 spezifischen Items zur Bewertung prostatabezogener Symptome.

Jedes Item wird anhand einer 5-stufigen Likert-Skala (0 bis 4) beantwortet.

Der FACT-P Gesamtscore entspricht der Summe der Scores aller 39 Items des Fragebogens und liegt zwischen 1 und 156. Je höher der Score auf dem FACT-P, desto besser ist die Lebensqualität von Prostatakrebspatienten.

Der FACT-P Gesamtscore wurde an Tag 1, Woche 16 (Visite 4) sowie zum Behandlungsende durch den Patienten ausgefüllt. Für Patienten, die nach Ende der doppelblinden Behandlungsphase von Placebo zu Darolutamid wechselten, wurde der Zeitpunkt des Wechsels als Behandlungsende gewertet. Diese Regelung wurde so erst durch Amendment 3 zum Studienprotokoll eingeführt, so dass es theoretisch eine Teil-Patientenpopulation gibt, für die mehr Messpunkte vorliegen. Tatsächlich liegen für den FACT-P Gesamtscore ab Visite 5 kaum noch Daten vor, im Darolutamid-Arm ist die Rücklaufquote ab Visite 5 sogar Null. Aus diesem Grund wurde der FACT-P Gesamtscore nur zum Zeitpunkt von Woche 16 (Visite 4) analysiert.

Die Auswertung des FACT-P-Fragebogens erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, wobei in die Lebensqualitätsanalyse ausschließlich Patienten einbezogen wurden, für die eine Erhebung zu Studienbeginn sowie mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn bzw. mehr als zwei Erhebungen nach Studienbeginn für die PCS-Subskala vorlagen. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Für den FACT-P Gesamtscore sowie die Subskalen, mit Ausnahme der PCS, wurden Responderanalysen bezüglich der Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung bzw.

Verschlechterung durchgeführt, wobei eine Verbesserung/Verschlechterung bei den Subskalen als ein Unterschied von ≥3 Punkten gegenüber Studienbeginn und ≥10 Punkten im Gesamtscore entsprechend der Auswertung in der Zulassungsstudie ARAMIS definiert war. Da der FACT-P lediglich zum Zeitpunkt des Screenings, Visite 1/Tag 1, Visite 4/Woche 16 sowie zum Behandlungsende durch den Patienten ausgefüllt wurde, erfolgte die Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mittels Risk Ratios und zugehörigen Konfidenzintervallen.

Die Auswertung der PCS erfolgte anhand einer Analyse der Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität. Die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Lebensqualität war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zu einer Verbesserung/ Verschlechterung des Scores auf der PCS. Eine Verbesserung/Verschlechterung war ebenfalls in Anlehnung an die Zulassungsstudie ARAMIS definiert als ein Unterschied von mindestens ≥3 Punkten gegenüber Studienbeginn. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde eine *Mixed Effect Model Repeat Measuremen*t (MMRM)-Analyse durchgeführt, wobei nur Patienten ausgewertet wurden, für die mehr als zwei Datenpunkte verfügbar waren.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25

Gemäß europäischer Empfehlungen wird die Lebensqualität von Patienten häufig über das modulare Messkonzept der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) erfasst. In der Regel erfolgt dabei eine Basiserhebung über den Kernfragebogen EORTC QLQ-C30 (*Quality of Life Questionnaire mit 30 Items*), der die Lebensqualität differenziert und multidimensional erfasst. Speziell für Patienten mit Prostatakarzinom wurde seitens der EORTC-*Genitourinary Cancer Groups* (GU Cancer Groups) das Modul PR-25 entwickelt. Der EORTC QLQ-PR25 erfasst spezifische Symptome (z. B. die Blasen-symptomatik sowie die hormonelle behandlungsbedingte Symptomatik) sowie Teilaspekte der Lebensqualität explizit für Patienten mit Prostatakarzinom. Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Dossier zur Bewertung der HRQoL der Fragebogen EORTC QLQ-PR25 herangezogen.

Operationalisierung:

Der prostataspezifische Fragebogen besteht aus 25 Items und wurde zur Anwendung an Patienten mit lokalem oder metastasiertem Prostatakrebs entwickelt. Der Fragebogen umfasst 6 Subskalen (4 Symptomskalen und 2 Funktionsskalen) zu Miktionsbeschwerden, Darm-funktion, Nebenwirkungen der Hormontherapie, Inkontinenzhilfe, sexuelle Aktivität und Sexualfunktion.

Der jeweilige Score liegt zwischen 0 und 100 Punkten. Bei den Funktionsskalen bedeutet ein höherer Score eine bessere Lebensqualität, während bei den Symptomskalen ein höherer Score eine schlechtere Lebensqualität bedeutet.

Die Auswertung des EORTC QLQ-PR25 erfolgte anhand der FAS-Population. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, wobei in die Lebensqualitäts-Analyse ausschließlich Patienten einbezogen wurden, für die eine Erhebung zu Studienbeginn sowie

mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Die Auswertung des EORTC QLQ-PR25 (alle 6 Subskalen) erfolgte entsprechend der Auswertung in der Zulassungsstudie ARAMIS anhand der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores in den jeweiligen Subskalen um ≥8 Punkte gegenüber Studienbeginn. In diesem Zusammenhang muss beachtet werden, dass bei den Funktionsskalen ein höherer Score eine bessere Lebensqualität bedeutet, während bei den Symptomskalen ein geringerer Score eine bessere Lebensqualität bedeutet.

Sicherheit und Verträglichkeit

Der patientenrelevante Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ beinhaltet die Parameter: „Jegliche UE“, „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“, „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“, „Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE)“, „Jegliche behandlungsbedingten UE (TRAE)“, „Jegliche SUE“, „Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE)“, „Jegliche behandlungsbedingten SUE (TRSAE)“, „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“, „Jegliche zum Tode führenden UE“.

Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten. § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt [Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris) 2019a].

Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse und der Verträglichkeit gehören obligat zur Einschätzung eines Arzneimittels im Sinne einer Nutzen-Risiko-Bewertung. Neben den erwünschten Wirkungen eines Arzneimittels treten oft auch unerwünschte Wirkungen auf, die den Patienten zusätzlich zu den Symptomen seiner Tumorerkrankung physisch und psychisch belasten und somit seine Lebensqualität einschränken können. Demnach erscheint es zwingend erforderlich, neben des onkologischen Nutzens einer Therapie auch das potenzielle Risiko durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Relation dazu zu bewerten.

So ist insbesondere bei UE höheren Schweregrades (z. B. nach CTCAE), bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 AMG) und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Dies deckt sich auch mit dem Vorgehen des IQWiG im Methodenpapier, welches die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt [Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris) 2019b, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017].

Operationalisierung

Die im vorliegenden Dossier dargestellten UE waren wie folgt definiert:

- Jegliche UE: Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes, medizinisches Ereignis, welches bei einem Studienteilnehmer in einer klinischen Studie neu auftrat oder sich

verschlechterte. Dieses musste nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Ein UE konnte somit jedes unbeabsichtigte und unerwünschte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte) sowie jedes Symptom oder jede Krankheit sein, das ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert war, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.

- Jegliche UE nach CTCAE Grad <3: Ein UE nach CTCAE Grad <3 ist ein gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 21.0) und *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) als nicht schwerwiegend eingestuftes unerwünschtes Ereignis.

- Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3: Ein UE nach CTCAE Grad ≥3 ist ein gemäß MedDRA und NCI-CTCAE als schwerwiegend eingestuftes unerwünschtes Ereignis.

- Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE): Ein TEAE war definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis, das ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftrat.

- Jegliche behandlungsbedingten UE (TRAE): Ein TRAE war definiert als unerwünschtes Ereignis, welches in Verbindung zur Studienmedikation oder jeglicher Studienprozedur stand. Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten des UE und der Verabreichung der Studienmedikation deutete auf einen kausalen Zusammenhang hin, und die Einnahme jeglicher anderer Medikamente sowie andere therapeutische Eingriffe oder Rahmenbedingungen lieferten keine ausreichende Erklärung für das Auftreten des UE.

- Jegliche SUE: Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es
  - einen tödlichen Ausgang hatte,
  - lebensbedrohlich war,
  - zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führte,
  - zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führte,
  - zu einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler führte oder
  - medizinisch signifikant war.
- Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE): Ein schwerwiegendes TEAE war definiert als jegliches schwerwiegendes unerwünschtes, medizinisches Ereignis, das unter Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftrat.

- Jegliche behandlungsbedingten SUE (TRSAE): Ein TRSAE war definiert als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, welches in Verbindung zur Studienmedikation oder

jeglicher Studienprozedur stand. Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten des SUE und der Verabreichung der Studienmedikation deutete auf einen kausalen Zusammenhang hin, und die Einnahme anderer Medikamente sowie andere therapeutische Eingriffe oder Rahmenbedingungen lieferten keine ausreichende Erklärung für das Auftreten des SUE.

- Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE: Ein zum Therapieabbruch führendes Ereignis war definiert als jegliches schwerwiegendes oder nicht schwerwiegendes Ereignis, das zum Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führte.

- Jegliche zum Tode führenden Ereignisse: Ein zum Tode führendes UE war definiert als ein UE mit tödlichem Ausgang.

Die Dokumentation sämtlicher UE/SUE erfolgte im elektronischen Patientendatenerhebungsbogen (*electronic Case Report Form*, eCRF), die ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (einschließlich der *open-label*-Behandlungsphase mit Darolutamid) auftraten. Jegliche UE oder SUE, die nach der Visite zu Studienende auftraten und welche als in Verbindung zur Studienmedikation oder jeglicher Studienprozedur stehend galten, mussten ebenfalls berichtet und im eCRF dokumentiert werden. Sofern der eCRF nicht mehr verfügbar war, mussten sämtliche TRSAE mittels Papierformular an BAYER berichtet werden. Unerwünschte Ereignisse, die in Verbindung zu Studienprozeduren standen, sowie sämtliche SUE wurden hinsichtlich *Screening Failures* dokumentiert.

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA (Version 21.0) NCI-CTCAE (Version 4.03)-Kodierungssystem zusammengefasst. Dargestellt wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

Ferner erfolgte eine Darstellung der UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT). In diesem Zusammenhang wurden UE (unabhängig vom Schweregrad) dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm auftraten. Schwere UE mit einem CTCAE Grad ≥3 sowie SUE wurden gemäß SOC und PT berichtet, wenn diese bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten. Zusätzlich wurden alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Auswertung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (SAF). Die SAF-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Gemäß des statistischen Analyseplans wurden seitens BAYER gesondert bestimmte unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (*treatment-emergent adverse of special topics*) präspezifiziert und prospektiv erhoben [Bayer AG]. Diese wurden im Rahmen der Analysen des vorliegenden Dossiers als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) getrennt ausgewertet und betrachtet.

Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren definiert als UE, welche aufgrund der bestehenden Erfahrungen dafür bekannt sind, dass sie häufiger in Verbindung mit Androgenrezeptor-Inhibitoren der zweiten Generation auftreten können. Diese basieren auf der MedDRA-Klassifikation, Version 21.0, wobei die meisten AESI auf den *Standardised MedDRA Queries* (SMQ) beruhen. Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden AESI betrachtet:

- Knochenfraktur
- Sturz
- Krampfanfall
- Ermüdung
- Gewicht erniedrigt
- Pneumonie und Pneumonitis
- Diabetes mellitus und Hyperglykämie
- Niereninsuffizienz
- Ausschlag
- Benommenheit
- zerebrale Ischämie

Die Dokumentation sämtlicher AESI erfolgte im elektronischen Patientenerhebungsbogen (*electronic Case Report Form*, eCRF), die ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (einschließlich der *open-label*-Behandlungsphase mit Darolutamid) auftraten. Jegliche AESI, die nach der Visite zu Behandlungsende auftraten und welche als in Verbindung zur Studienmedikation oder jeglicher Studienprozedur stehend galten, mussten ebenfalls berichtet und im eCRF dokumentiert werden.

Dargestellt wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, bei denen ein AESI auftrat. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungsstrata ermittelt. Ferner erfolgte eine Darstellung der AESI nach CTCAE Grad <3, entsprechend einem gemäß MedDRA (Version

21.0) und NCI-CTCAE als nicht schwerwiegend eingestuften unerwünschten Ereignisses sowie nach CTCAE Grad ≥3, entsprechend einem gemäß MedDRA (Version 21.0) und NCI-CTCAE als schwerwiegend eingestuften unerwünschten Ereignisses.

Die Auswertung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (SAF). Die SAF-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Endpunkt: QT-Verlängerung

Eine unerwünschte Nebenwirkung einiger Arzneimittel ist die Verzögerung der kardialen Repolarisation - ein Effekt, der als Verlängerung des QT-Intervalls im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) gemessen werden kann [European Medicines Agency (EMA) 2005]. Das QT-Intervall wird somit als Surrogatmarker für die Kardiotoxizität eines Arzneimittels verwendet. Eine medikamentös ausgelöste Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einer polymorphen ventrikulären Tachykardie, genannt *Torsade-de-Pointes* (TdP)-Arrhythmie, führen. Durch die Funktionsstörung kommt es zu einem Blutdruckabfall, der durch den Patienten in Form von Unwohlsein, Schwindel, Herzklopfen und einem plötzlich auftretenden Bewusstseinsverlust (Synkope) wahrgenommen wird. Diese Symptome sowie der bei einigen Patienten durch die TdP-Arrhythmie ausgelöste plötzliche Herztod ergeben die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunktes. Auch die EMA empfiehlt die Erhebung der QT-Verlängerung im Rahmen klinischer Studien [European Medicines Agency (EMA) 2005].

Operationalisierung

Für den Endpunkt „QTc-Verlängerung“ wurden zwei Analysen durchgeführt: gemäß EMA-Grenzwerten die Zeit bis zur QTc-Verlängerung >500 Millisekunden (msec) nach Studienbeginn und konservativ die Zeit bis zur QTc-Verlängerung >450 (msec) nach Studienbeginn [European Medicines Agency (EMA) 2005, Morales 2011, Wenzel-Seifert 2011]. Das Herzfrequenz-normierte QT-Intervall (QTc-Intervall) wurde unter Verwendung der Korrekturformeln nach Bazett (QTcB) und Fridericia (QTcF) berechnet. Zu jeder terminierten Visite wurden die jeweiligen Messwerte erhoben und die Veränderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn berechnet.

Die Auswertung des Endpunktes „QT-Verlängerung“ erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (SAF). Die SAF-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Daten für diesen Endpunkt wurden sowohl für den 1. wie auch den 2. Datenschnitt erhoben.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „QTc-Verlängerung“ erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

Nicht im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Ergänzend zu den in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten und in Abschnitt 4.3 berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden in einem separaten Anhang des vorliegenden Dossiers weitere in der Zulassungsstudie ARAMIS erhobenen Endpunkte („Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie“ und „Initiierung der ersten antineoplastischen Therapie“) dargestellt. Diese Morbiditätsendpunkte werden zur Vollständigkeit der Darstellung erhobener Endpunkte in einem separaten Anhang berichtet, sie werden jedoch nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens gemäß VerfO des G-BA herangezogen, da der G-BA in seinen Beschlüssen bei diesen Endpunkten bereits in früheren Nutzenbewertungsverfahren Unsicherheiten gesehen hat und diese somit für die Nutzenbewertung nicht herangezogen wurden [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019c].

Zusätzlich werden im separaten Anhang die in der Zulassungsstudie erhobenen Sicherheitsparameter „Jegliche UE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse“, „Jegliche UE nach CTCAE-Grad ≥3 mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse“ sowie „Jegliche SUE mit Ausnahme krankheitsbedingter Ereignisse“ dargestellt, da lediglich die in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Endpunkte für die Herleitung des Zusatznutzens relevant sind.

Der separate Anhang ist in Form eigenständiger TLF-Dokumente (*Tables, Figures, Listings*) pro Datenschnitt dem Modul 4A beigefügt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes’sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.

Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 0,05), 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.

Meta-Analysen wurden nicht durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

[6] 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.
[7] 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.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse wurden für den Endpunkt „Gesamtüberleben" verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Restricted Mean Survival Time (RMST)-Analyse [Royston 2013]

Diese Berechnung basiert auf der Fläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bis zum Ende eines definierten Beobachtungszeitraumes. Zum Ende dieses Beobachtungszeitraumes werden die Überlebenszeit-Kurven trunkiert, wodurch keine Grundannahmen zur *Hazard*-Funktion notwendig sind. Dargestellt werden die RMST je Behandlungsgruppe sowie die RMST-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse wird mit dem Ziel durchgeführt, die Ergebnisse der Primäranalye (Cox-Regressionsmodell) in Anbetracht einer möglichen Verletzung der *Proportional-Hazards*-Annahme auf Ihre Robustheit zu untersuchen und deren Interpretation zu stützen.

***Cross over*-Korrektur mittels RPSFT- und IPE-Methode**

Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten die Patienten der ARAMIS-Studie die Behandlung mit Darolutamid unverblindet (*open label*) weiterführen bzw. Patienten der Placebogruppe wurde ein Wechsel zur unverblindeten Behandlung mit Darolutamid ermöglicht. Um der möglichen Verzerrung des Behandlungseffekts durch den Behandlungswechsel Rechnung zu tragen, wurde die *a priori* geplante Primäranalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben" zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts *post-hoc* zusätzlich um die folgenden Analysen erweitert:

- Analyse mit der RPSFT (*Rank-Preserving Structural Failure Time*)-Methode: Die RPSFT-Methode nutzt ein Rastergitter und den nichtparametrischen Log-rank-Test, um den adjustierten Wert zu schätzen [Robins 1991].

- Analyse mit der IPE (*Iterative Parameter Estimation*)-Methode:
  Die IPE-Methode beschreibt eine Methodenfamilie, bei welcher der unverzerrte Effekt iterativ geschätzt wird. In der ARAMIS-Studie wurde hierfür dem Ansatz von Branson/Whitehead folgend ein parametrisches Modell für die Überlebenszeiten gewählt, dessen Parameter dann iterativ bestimmt wurden [Branson 2002].

Diese Methoden wurden gewählt, da die ursprüngliche Randomisierung der Patienten erhalten bleibt und die gesamten Daten genutzt werden. Andere Methoden der *Cross over*-Korrektur schliessen entweder Patienten aus und/oder zensieren die Beobachtung nach dem *Cross over*.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Für den primären Endpunkt MFS sowie den Endpunkt OS wurden folgende *a priori* definierte Subgruppenanalysen durchgeführt [Bayer AG 2019a]:

- Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zu Studienbeginn (ja vs. nein)
- PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate)
- PSA-Wert zu Studienbeginn (≤10 ng/ml, >10 ng/ml-≤20 ng/ml, >20 ng/ml)
- PSA-Kategorie zu Studienbeginn (≤ Median vs. > Median)
- Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose (≥7 vs. <7)
- Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)

- Geografische Region (Nordamerika vs. Asia Pacific vs. Europa vs. Rest der Welt [*Rest of the World*, RoW])
- Lymphknotenbefall zu Studienbeginn (ja vs. nein)
- ECOG PS zu Studienbeginn (0 vs. 1)
- Ethnie (hispanisch/latino, weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- Anzahl an vorherigen hormonablativen Therapien (1 vs. ≥2)

Darüber hinaus wurden für alle im vorliegenden Dossier dargestellten patientenrelevanten Endpunkte *a posteriori* die folgenden, seitens des G-BA geforderten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Asia Pacific vs. Europa vs. Rest der Welt [*Rest of the World*, RoW])
- Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose (≥7 vs. <7)

Für die Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit wurden die folgenden *a priori* geplanten Subgruppenanalysen durchgeführt:

- geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (*estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR) zu Studienbeginn (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)
- Einsatz von Statinen (ja vs. nein)
- Einschränkung der Leberfunktion (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)

Zur Ermittlung der Interaktionsterme zwischen Subgruppe und Behandlung wurde ein Interaktionstest basierend auf einem *type III sum of squares*-Test des Interaktionsterms durchgeführt. Insofern in einer Subgruppe durch den Interaktionstest signifikant unterschiedliche Effekte ermittelt wurden ($p<0,05$), so wurde die Analyse nach der Subgruppe für den entsprechenden Endpunkt wiederholt.

Für die Time-to-Event-Endpunkte wurden hierfür die Subgruppe und die Subgruppen-Behandlungs-Interaktion als zusätzliche erklärende Variablen in das statistische Modell aufgenommen. Für Response-Endpunkte wurde ein logistisches Regressionsmodell mit dem Endpunkt als Response-Variable und der Behandlung, der Subgruppe sowie Subgruppe x Behandlung als erklärende Variablen verwendet.

Unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation wurden Subgruppenanalysen für sämtliche UE sowie die AESI durchgeführt. Diese werden im separaten Anhang 4-G des Moduls dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz 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[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

[8] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

[11] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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.*

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

– *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
ARAMIS 17712 (3104007)	ja	ja	laufend	**Studiendauer** 62 Monate[a] **Datenschnitte** <u>1. Datenschnitt:</u> 03.09.2018 <u>2. Datenschnitt:</u> 15.11.2019	**Prüfintervention** Darolutamid 600mg (2 Tabletten zu je 300mg) 2x täglich oral, entsprechend einer Tagesdosis von 1.200mg und ADT **Vergleichsintervention** Placebo (2 Tabletten) 2x täglich oral und ADT
a: Am 12.09.2014 erfolgte die 1. Visite des 1. Patienten. Die im Dossier dargestellten Daten beziehen sich auf den 1. Datenschnitt vom 03.09.2018 sowie den 2. Datenschnitt vom 15.11.2019 (finaler Datenschnitt). Patienten, die nicht aus der Studie ausgeschieden oder verstorben sind, befinden sich noch in Behandlung oder in der Nachbeobachtung.					

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

Die Information der Tabelle 4-10 bildet den Studienstatus mit Datum vom 02.03.2020 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**

Nicht zutreffend.

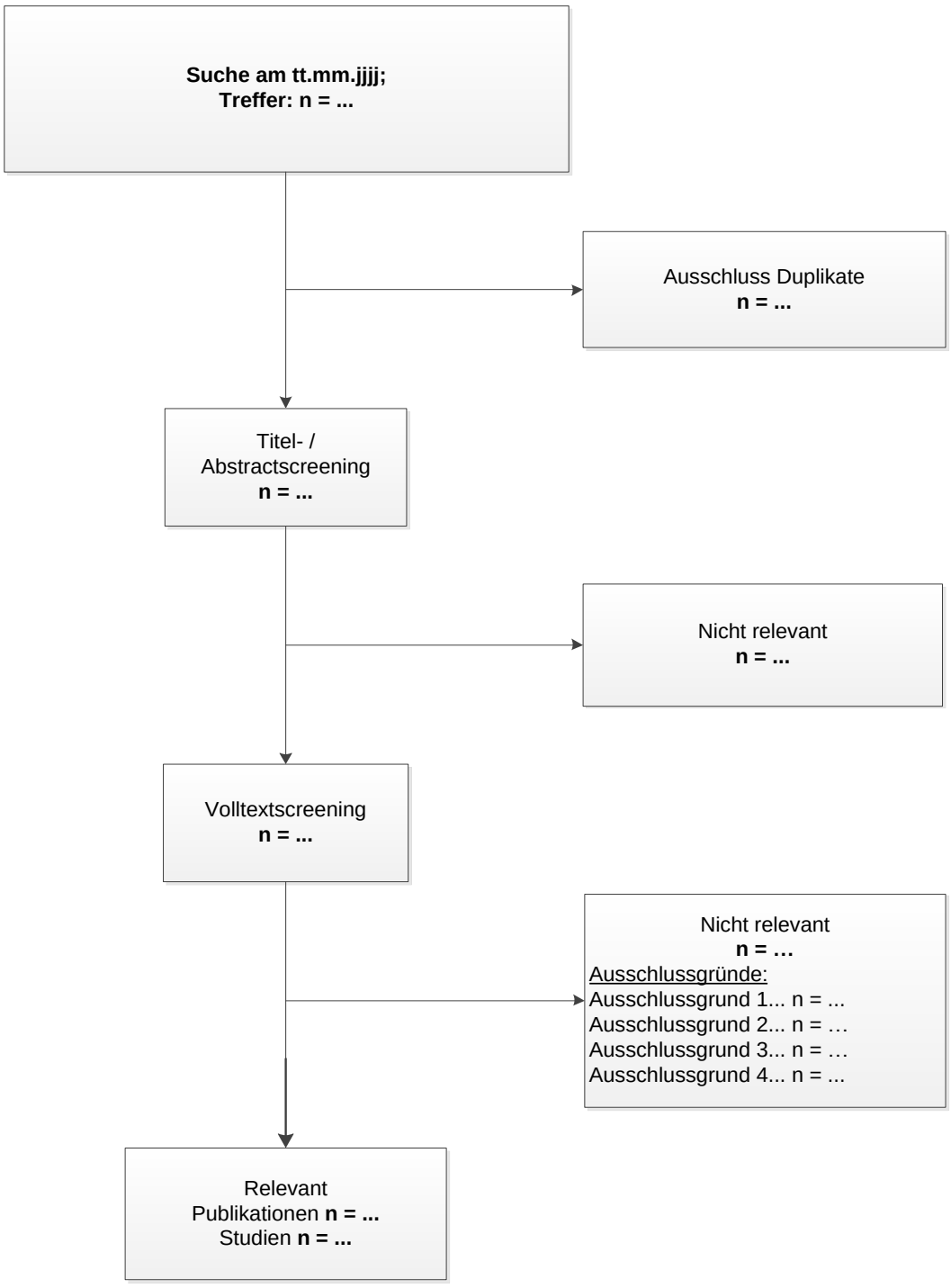
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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


Suche am tt.mm.jjjj;
Treffer: n = ...
Ausschluss Duplikate
n = ...
Titel- /
Abstractscreening
n = ...
Nicht relevant
n = ...
Volltextscreening
n = ...
Nicht relevant
n = …
Ausschlussgründe:
Ausschlussgrund 1... n = ...
Ausschlussgrund 2... n = …
Ausschlussgrund 3... n = …
Ausschlussgrund 4... n = ...
Relevant
Publikationen **n = ...**
Studien **n = ...**

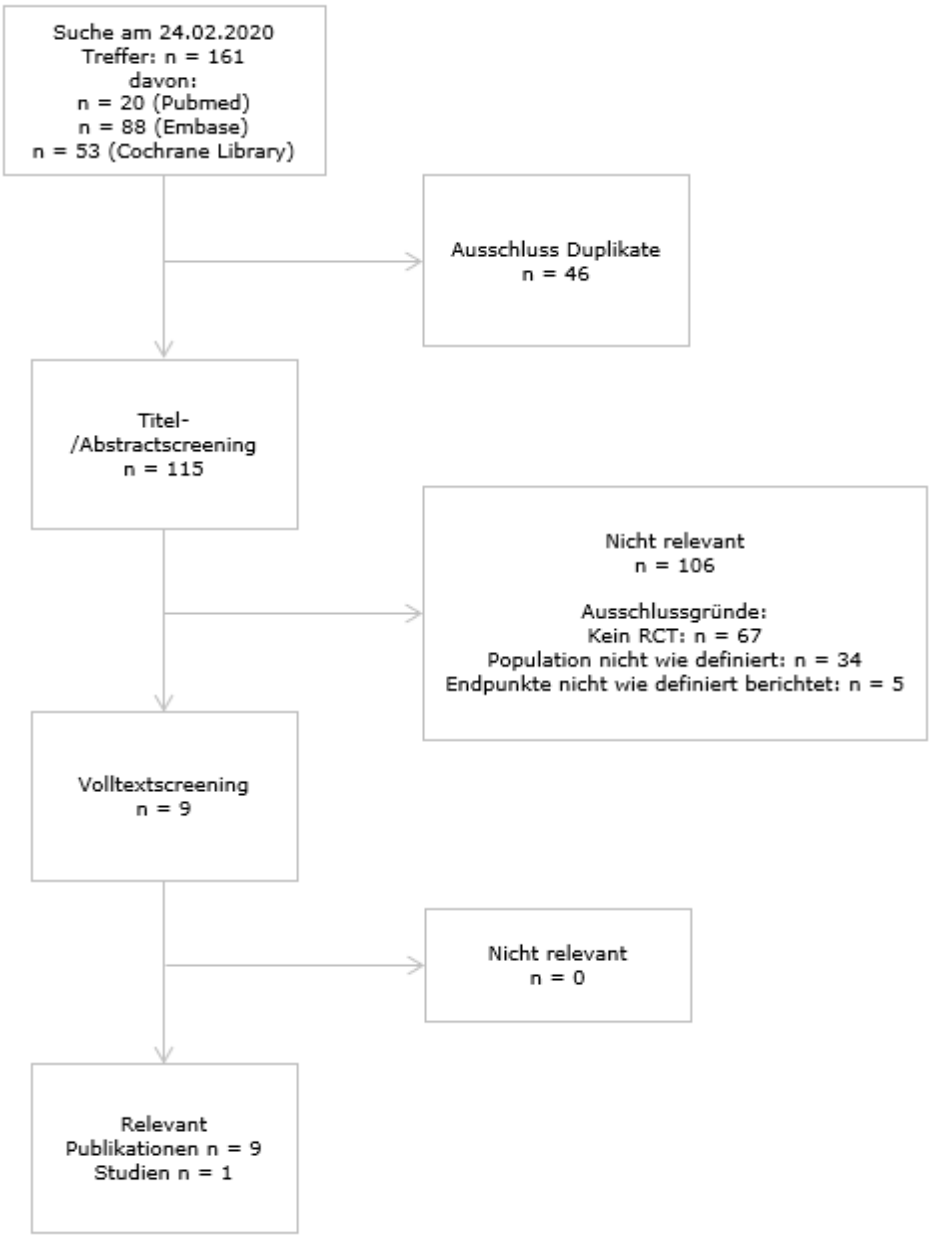


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche ergab insgesamt 161 Treffer (MEDLINE: 20; EMBASE: 88 und Cochrane Library: 53). Die Recherche lieferte 46 Duplikate, so dass 115 Literaturstellen verblieben. Diese wurden nachfolgend anhand der vordefinierten Ein- und Ausschluss-kriterien (siehe Tabelle 4-9) auf Ebene von Titel und Abstract selektiert. Hierbei wurden 106 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Alle 9 gescreenten Volltexte konnten eingeschlossen werden. Alle Volltexte berichteten Ergebnisse zur ARAMIS-Studie (siehe auch Anhang 4-C):

1. Fizazi K.; Shore N.D.; Tammela T.L.J.; Sarapohja T.; Vuorela A.; Kuss I. et al. (2016): ARAMIS trial: Efficacy and safety of ODM-201 in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. In: Journal of clinical oncology 34. Online verfügbar unter http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611755881.

2. Fizazi K.; Shore N.D.; Tammela T.; Ulys A.; Vjaters E.; Polyakov S. et al. (2019): ARAMIS: Efficacy and safety of darolutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). In: Journal of clinical oncology 37. Online verfügbar unter http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L627164039.

3. Fizazi K.; Shore N.D.; Tammela T.; Kuss I.; Le Berre M.-A.; Mohamed A.F. et al. (2019): Impact of darolutamide (DARO) on pain and quality of life (QoL) in patients (Pts) with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (nmCRPC). In: Journal of clinical oncology 37. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5000.

4. Fizazi, Karim; Shore, Neal; Tammela, Teuvo L.; Ulys, Albertas; Vjaters, Egils; Polyakov, Sergey et al. (2019): Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. In: The New England journal of medicine 380 (13), S. 1235–1246. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.

5. Pang J.S.-T.; Shore N.; Smith M.R.; Tammela T.L.; Ulys A.; Vjaters E. et al. (2019): Efficacy and safety of darolutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) in the ARAMIS trial. In: Annals of oncology 30, ix69. DOI: 10.1093/annonc/mdz424.001.

6. Shore N.D.; Smith M.R.; Tammela T.L.J.; Ulys A.; Vjaters E.; Polyakov S. et al. (2019): Darolutamide delays prostate-specific antigen progression and time to next anticancer therapies in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. In: The Journal of urology 201 (4), e995. DOI: 10.1097/01.JU.0000557501.15711.19.

7. Shore, Neal; Zurth, Christian; Fricke, Robert; Gieschen, Hille; Graudenz, Kristina; Koskinen, Mikko et al. (2019): Evaluation of Clinically Relevant Drug-Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. In: Targeted oncology 14 (5), S. 527–539. DOI: 10.1007/s11523-019-00674-0.

8. Suzuki K.; Kuss I.; Smith M.R.; Fizazi K. (2016): ARAMIS trial: Efficacy and safety of ODM-201 in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. In: Annals of oncology 27, vii106. Online verfügbar unter http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615048736.

9. Zurth C.R.; Fizazi K.; Fricke R.; Gieschen H.; Graudenz K.; Koskinen M. et al. (2019): Assessing the clinical relevance of drug-drug interactions (DDI) with darolutamide (DARO). In: Annals of oncology 30, v350. DOI: 10.1093/annonc/mdz248.047.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ARAMIS	NCT02200614 [ClinicalTrials.gov 2020] EU-CTR 2013-003820-36 [EU Clinical Trials Register 2020] ICTRP PER-072-14 [International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO 2016] ICTRP EUCTR2013-003820-36-SE [International Clinical Trials Registry Platform Search Portal 2016]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information der Tabelle 4-12 bildet den Studienstatus mit Datum vom 21.02.2020 ab.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert 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 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
ARAMIS	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2019-02-01-D-437)	ja	nein	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information der Tabelle 4-13 bildet den Studienstatus mit Datum vom 21.02.2020 ab.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ARAMIS	ja	ja	nein	ja [Bayer AG 2019a]	ja [ClinicalTrials.gov 2020, EU Clinical Trials Register 2020, International Clinical Trials Registry Platform Search Portal 2016]	ja [Fizazi 2019a, Fizazi 2019b, Fizazi 2019c, Fizazi 2016, Pang 2019, Shore 2019a, Shore 2019b, Suzuki 2016, Zurth 2019]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnitts an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-15: 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/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ARAMIS	RCT, randomisiert, placebokontrolliert, doppelblind, multizentrisch, klinische Phase III	Männer mit nicht-metastasiertem, kastrations-resistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) unter ADT-Behandlung mit hohem Metastasierungs-risiko.	N=1.509 Patienten 1. Arm (N=955) Darolutamid 600mg (2 Tabletten zu je 300mg) 2x täglich oral, entsprechend einer Tagesdosis von 1.200mg und ADT 2. Arm (N=554) Placebo (2 Tabletten) 2x täglich oral und ADT	Screeningphase Tag -28 bis Tag 0 Behandlungsphase Tag 1/Visite 1 bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metas-tasierung Unverblindete Phase Im Anschluss an die Behandlungsphase bis Studienende (geplant 30.06.2021) Nachbeobachtung: Bis zum Auftreten einer bestätigten Metastase, dem Tod oder dem Studienende je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat 1. Datenschnitt: 03.09.2018 (primäre Analyse) Behandlungsdauer Darolutamid: Median (Spanne): 14,8 (0 bis 44,3) Monate	Ort der Durchführung 409 Studienzentren in 36 Ländern/ Regionen: Nordamerika (Kanada, USA), Asien-Pazifik (Japan, Südkorea, Taiwan) und der restlichen Welt (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kolumbien, Lettland, Litauen, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Weißrussland) 09/2014 – (geplant) 06/2020	Primärer Endpunkt MFS Sekundäre Endpunkte OS, Zeit bis SSE, Zeit bis zytotoxische Chemotherapie, Schmerzprogression (gemäß BPI-SF und Opioideinnahme), Sicherheit und Verträglichkeit Weitere Endpunkte PFS, Zeit bis zum prostatakarzinom-spezifischen invasiven Verfahren, Zeit bis antineoplastische Folgetherapie, PSA-Ansprechen, Zeit bis zur PSA-Progression, ECOG PS-Verschlechterung, HRQoL (FACT-P [PCS-Subskala], EORTC QLQ-PR25,

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Mittelwert (SD): 16,8 (9,5) Monate Behandlungsdauer Placebo: Median (Spanne): 11,0 (0,1 bis 40,5) Monate Mittelwert (SD): 12,3 (8,3) Monate <u>2. Datenschnitt:</u> 15.11.2019 Behandlungsdauer Darolutamid: Median (Spanne): 18,5 (0 bis 48,0) Monate Mittelwert (SD): 19,9 (10,5) Monate Behandlungsdauer Placebo: Median (Spanne): 11,6 (0 bis 45,0) Monate Mittelwert (SD): 13,5 (9,1) Monate Behandlungsdauer mit Darolutamid der Patienten des Kontrollarms, die nach Abschluss der doppelblinden		EQ-5D-3L), PK

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
				Behandlungsphase in den Darolutamid–Arm wechselten (n=170): Median (Spanne): 11,0 (1 bis 12) Monate Mittelwert (SD): 10,4 (2,0) Monate		
Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Darolutamid**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ARAMIS	Darolutamid 600mg (2 Tabletten zu je 300mg) 2x täglich oral zur Mahlzeit, entsprechend einer Tagesdosis von 1.200mg bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren UE	Placebo (2 Tabletten) 2x täglich oral zur Mahlzeit bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren UE	<u>Vorbehandlung</u> Vorangegangene Therapien des Prostatakarzinoms, einschließlich Strahlentherapie, mussten im CRF dokumentiert werden. Keine Verabreichung eines Prüfpräparates innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung. <u>Begleitmedikation</u> Sämtliche Begleitmedikation ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Abschlussvisite mussten im CRF dokumentiert werden. Kontrastmittel wurden nicht als Begleitmedikation betrachtet, es sein denn, es trat ein UE aufgrund der Verabreichung auf (z. B. allergische Reaktion). Nach Behandlungsabbruch, wurde die Nachbehandlung dokumentiert, sofern sie zur Behandlung von behandlungsbedingten UE oder bestehenden UE eingesetzt wurde oder es sich um eine systemische antineoplastische Therapie handelte. Patienten, die keiner bilateralen Orchiektomie unterzogen worden waren, mussten die Behandlung mit GnRH-Agonisten oder –Antagonisten im Studienverlauf fortsetzen. <u>Verbotene Begleitmedikation</u> Die Begleitbehandlung mit anderen systemischen antineoplastischen Therapien (ausgenommen GnRH) oder Medizinprodukten im Rahmen einer klinischen Prüfung. Der Behandlungsbeginn vor Nachweis der ersten Metastase während oder nach der Behandlungsphase mit folgenden Medikamenten war verboten: - jegliches Medizinprodukt im Rahmen einer klinischen Studie - Radiopharmazeutika - Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T) - zytotoxische Chemotherapie und jegliche andere systemische antineoplastische

Studie	**Darolutamid**	**Placebo**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			Therapie - Enzalutamid, Apalutamid, Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid - Cyproteronacetat, Östrogen - 5-Alpha-Reduktase-Inhibitor - Abirateronacetat, Orteronel oder andere CYP17-Inhibitoren - systemisches Ketoconazol (als antineoplastische Therapie) - Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, wie Bisphosphonate oder Denosumab. Patienten, die vor Studienbeginn eine Therapie mit knochenprotektiven Substanzen in einer Dosierung und nach einem Dosierschema erhielten, welche für die Behandlung von Osteoporose indiziert war, konnten die Behandlung in derselben Dosierung und demselben Dosierschema fortsetzen. - Kontinuierliche Anwendung von systemischen Kortikosteroiden in einer Dosierung, die höher als das Äquivalent von 10mg Prednison/Prednisolon pro Tag war. Die kurzzeitige Anwendung von systemischen Kortikosteroiden in einer höheren Dosierung von bis zu 28 Tagen während der Behandlungsphase war erlaubt, jedoch sollte die Behandlung so kurz wie möglich gehalten werden. Mit einer anderen systemischen antineoplastischen Therapie durfte frühestens sieben Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen werden. <u>*Open-label*-Phase</u> Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten die Patienten die Behandlung mit Darolutamid unverblindet (*open label*) weiterführen, bzw. Patienten der Placebogruppe wurde ein Wechsel zur unverblindeten Behandlung mit Darolutamid ermöglicht.
Quelle: Studienprotokoll ARAMIS-Studie [Bayer AG 2019b]			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Auswertungspopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Auswertungspopulation ARAMIS	**Darolutamid + ADT N (%)**	**Placebo + ADT N (%)**	**Gesamt N (%)**
Full Analysis Set (FAS)	955 (100,0)	554 (100,0)	1.509 (100,0)
Safety Analysis Set (SAF)	954 (99,9)	554 (100,0)	1.508 (99,9)
Quelle: Studienbericht ARAMIS-Studie [Bayer AG 2019a]			

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS Gesamtpopulation	**Darolutamid + ADT N=955 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=554 (100,0%)**	**Gesamt N=1.509 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	955	554	1.509
Mittelwert (SD)	73,9 (7,8)	73,2 (8,2)	73,6 (8,0)
Median (Min-Max)	74,0 (48,0-95,0)	74,0 (50,0-92,0)	74,0 (48,0-95,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	108 (11,3)	76 (13,7)	184 (12,2)
Asien-Pazifik	119 (12,5)	67 (12,1)	186 (12,3)
Rest der Welt (RoW)	107 (11,2)	65 (11,7)	172 (11,4)
Europa	621 (65,0)	346 (62,5)	967 (64,1)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	950	548	1.498
Mittelwert (SD)	7,9 (4,6)	7,9 (5,0)	7,9 (4,7)
Median (Min-Max)	7,2 (0,0-28,0)	7,0 (0,0-29,0)	7,1 (0,0-29,0)
Fehlend (n)	5	6	11
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	524 (54,9)	286 (51,6)	810 (53,7)
N1	87 (9,1)	62 (11,2)	149 (9,9)
NX	319 (33,4)	193 (34,8)	512 (33,9)
Fehlend	25 (2,6)	13 (2,3)	38 (2,5)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	217 (22,7)	142 (25,6)	359 (23,8)
≥7	711 (74,5)	395 (71,3)	1.106 (73,3)
Fehlend	27 (2,8)	17 (3,1)	44 (2,9)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			

Studie ARAMIS Gesamtpopulation	**Darolutamid + ADT N=955 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=554 (100,0%)**	**Gesamt N=1.509 (100,0%)**
≤6 Monate	667 (69,8)	371 (67,0)	1.038 (68,8)
>6 Monate	288 (30,2)	183 (33,0)	471 (31,2)
ECOG PS, n (%)			
0	650 (68,1)	391 (70,6)	1.041 (69,0)
1	305 (31,9)	163 (29,4)	468 (31,0)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	177 (18,5)	103 (18,6)	280 (18,6)
≥2	727 (76,1)	420 (75,8)	1.147 (76,0)
Fehlend	51 (5,3)	31 (5,6)	82 (5,4)
Vorgeschichte eines prostatakarzinompezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	330 (34,6)	184 (33,2)	514 (34,1)
Nein	625 (65,4)	370 (66,8)	995 (65,9)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	36 (3,8)	28 (5,1)	64 (4,2)
Nein	919 (96,2)	526 (94,9)	1.445 (95,8)
Therapieabbruch*, n (%)			
Ja	339 (35,5)	354 (63,9)	693 (45,9)
Nein	616 (64,5)	200 (36,1)	816 (54,1)
Therapiewechsel nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase, n (%)			
Ja	-	170 (30,7)	170 (11,3)

* Vorzeitiger Therapieabbruch aufgrund von UE, bestätigter Metastasierung, nach Ermessen des Prüfarztes, anderen Gründen, persönlichen Gründen oder Protokollverletzung.

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulation: Baseline-Laborparameter – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS Gesamtpopulation	**Darolutamid + ADT N=955 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=554 (100,0%)**
PSA (ng/ml)		
N	955	554
Mittelwert (SD)	18,7 (37,2)	19,8 (45,2)
Median (Min-Max)	9,0 (0,3-858,3)	9,7 (1,5-885,2)
PSA-Kategorien, n (%)		
≤10ng/ml	508 (53,2)	285 (51,4)
>10-≤20ng/ml	215 (22,5)	122 (22,0)
>20ng/ml	232 (24,3)	147 (26,5)

Studie ARAMIS Gesamtpopulation	**Darolutamid + ADT N=955 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=554 (100,0%)**
Hämoglobin (g/dl)		
N	954	553
Mittelwert (SD)	13,1 (1,2)	13,0 (1,2)
Median (Min-Max)	13,1 (7,1-16,7)	13,0 (7,1-16,8)
Lactatdehydrogenase (U/l)		
N	955	554
Mittelwert (SD)	186,3 (42,7)	186,3 (35,2)
Median (Min-Max)	181,0 (80,0-908,0)	182,0 (89,0-359,0)
Alkalische Phosphatase (U/l)		
N	955	554
Mittelwert (SD)	80,2 (24,6)	81,8 (25,4)
Median (Min-Max)	76,0 (23,0-317,0)	78,0 (26,0-223,0)
Testosteron (nmol/l)		
N	951	549
Mittelwert (SD)	0,7 (1,1)	0,6 (0,4)
Median (Min-Max)	0,6 (0,2-25,9)	0,6 (0,2-7,3)
Quelle: Studienbericht ARAMIS-Studie [Bayer AG 2019a]		

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Subgruppe „Alter <65 Jahre“: Demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS Alter <65 Jahre	**Darolutamid + ADT N=113 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=84 (100,0%)**	**Gesamt N=197 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	113	84	197
Mittelwert (SD)	60,5 (3,5)	60,0 (3,5)	60,3 (3,5)
Median (Min-Max)	62,0 (48,0-64,0)	61,0 (50,0-64,0)	61,0 (48,0-64,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	12 (10,6)	12 (14,3)	24 (12,2)
Asien-Pazifik	6 (5,3)	3 (3,6)	9 (4,6)
Rest der Welt (RoW)	16 (14,2)	13 (15,5)	29 (14,7)
Europa	79 (69,9)	56 (66,7)	135 (68,5)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	113	84	197

Studie ARAMIS Alter <65 Jahre	**Darolutamid + ADT N=113 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=84 (100,0%)**	**Gesamt N=197 (100,0%)**
Mittelwert (SD)	5,4 (2,8)	5,7 (3,9)	5,5 (3,3)
Median (Min-Max)	5,0 (0-14,0)	4,2 (1,0-18,0)	4,7 (0,0-18,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	62 (54,9)	41 (48,8)	103 (52,3)
N1	16 (14,2)	11 (13,1)	27 (13,7)
NX	35 (31,0)	31 (36,9)	66 (33,5)
Fehlend	0 (0,0)	1 (1,2)	1 (0,5)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	24 (21,2)	18 (21,4)	42 (21,3)
≥7	89 (78,8)	64 (76,2)	153 (77,7)
Fehlend	0 (0,0)	2 (2,4)	2 (1,0)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	81 (71,7)	64 (76,2)	145 (73,6)
>6 Monate	32 (28,3)	20 (23,8)	52 (26,4)
ECOG PS, n (%)			
0	88 (77,9)	70 (83,3)	158 (80,2)
1	25 (22,1)	14 (16,7)	39 (19,8)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	21 (18,6)	21 (25,0)	42 (21,3)
≥2	81 (71,7)	58 (69,0)	139 (70,6)
Fehlend	11 (9,7)	5 (6,0)	16 (8,1)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	52 (46,0)	33 (39,3)	85 (43,1)
Nein	61 (54,0)	51 (60,7)	112 (56,9)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	3 (2,7)	7 (8,3)	10 (5,1)
Nein	110 (97,3)	77 (91,7)	187 (94,9)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	43 (38,1)	48 (57,1)	91 (46,2)
Nein	70 (61,9)	36 (42,9)	106 (53,8)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Subgruppe „Alter 65-74 Jahre“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS Alter 65-74 Jahre	**Darolutamid + ADT N=373 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=216 (100,0%)**	**Gesamt N=589 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	373	216	589
Mittelwert (SD)	69,8 (2,7)	69,8 (2,9)	69,8 (2,8)
Median (Min-Max)	70,0 (65,0-74,0)	70,0 (65,0-74,0)	70,0 (65,0-74,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	38 (10,2)	32 (14,8)	70 (11,9)
Asien-Pazifik	36 (9,7)	24 (11,1)	60 (10,2)
Rest der Welt (RoW)	38 (10,2)	30 (13,9)	68 (11,5)
Europa	261 (70,0)	130 (60,2)	391 (66,4)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	373	213	586
Mittelwert (SD)	7,5 (4,2)	7,6 (4,5)	7,5 (4,3)
Median (Min-Max)	7,2 (1,0-22,0)	6,6 (1,0-22,0)	7,1 (1,0-22,0)
Fehlend (n)	0	3	3
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	190 (50,9)	119 (55,1)	309 (52,5)
N1	41 (11,0)	24 (11,1)	65 (11,0)
NX	130 (34,9)	68 (31,5)	198 (33,6)
Fehlend	12 (3,2)	5 (2,3)	17 (2,9)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	86 (23,1)	55 (25,5)	141 (23,9)
≥7	279 (74,8)	155 (71,8)	434 (73,7)
Fehlend	8 (2,1)	6 (2,8)	14 (2,4)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	280 (75,1)	154 (71,3)	434 (73,7)
>6 Monate	93 (24,9)	62 (28,7)	155 (26,3)
ECOG PS, n (%)			
0	280 (75,1)	156 (72,2)	436 (74,0)
1	93 (24,9)	60 (27,8)	153 (26,0)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n(%)			
1	79 (21,2)	48 (22,2)	127 (21,6)

Studie ARAMIS Alter 65-74 Jahre	**Darolutamid + ADT N=373 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=216 (100,0%)**	**Gesamt N=589 (100,0%)**
≥2	278 (74,5)	156 (72,2)	434 (73,7)
Fehlend	16 (4,3)	12 (5,6)	28 (4,8)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	147 (39,4)	90 (41,7)	237 (40,2)
Nein	226 (60,6)	126 (58,3)	352 (59,8)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	8 (2,1)	7 (3,2)	15 (2,5)
Nein	365 (97,9)	209 (96,8)	574 (97,5)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	107 (28,7)	147 (68,1)	254 (43,1)
Nein	266 (71,3)	69 (31,9)	335 (56,9)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Subgruppe „Alter 75-84 Jahre“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS Alter 75-84 Jahre	**Darolutamid + ADT N=384 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=209 (100,0%)**	**Gesamt N=593 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	384	209	593
Mittelwert (SD)	78,9 (2,8)	78,9 (2,8)	78,9 (2,8)
Median (Min-Max)	79,0 (75,0-84,0)	79,0 (75,0-84,0)	79,0 (75,0-84,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	45 (11,7)	27 (12,9)	72 (12,1)
Asien-Pazifik	58 (15,1)	34 (16,3)	92 (15,5)
Rest der Welt (RoW)	47 (12,2)	19 (9,1)	66 (11,1)
Europa	234 (60,9)	129 (61,7)	363 (61,2)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	380	206	586
Mittelwert (SD)	8,8 (4,9)	8,7 (5,3)	8,7 (5,1)
Median (Min-Max)	8,3 (0,0-24,0)	7,8 (0,0-29,0)	8,0 (0,0-29,0)
Fehlend (n)	4	3	7
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	220 (57,3)	99 (47,4)	319 (53,8)

Studie ARAMIS Alter 75-84 Jahre	**Darolutamid + ADT N=384 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=209 (100,0%)**	**Gesamt N=593 (100,0%)**
N1	29 (7,6)	25 (12,0)	54 (9,1)
NX	126 (32,8)	78 (37,3)	204 (34,4)
Fehlend	9 (2,3)	7 (3,3)	16 (2,7)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	88 (22,9)	55 (26,3)	143 (24,1)
≥7	280 (72,9)	147 (70,3)	427 (72,0)
Fehlend	16 (4,2)	7 (3,3)	23 (3,9)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	249 (64,8)	128 (61,2)	377 (63,6)
>6 Monate	135 (35,2)	81 (38,8)	216 (36,4)
ECOG PS, n (%)			
0	233 (60,7)	141 (67,5)	374 (63,1)
1	151 (39,3)	68 (32,5)	219 (36,9)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	61 (15,9)	28 (13,4)	89 (15,0)
≥2	301 (78,4)	167 (79,9)	468 (78,9)
Fehlend	22 (5,7)	14 (6,7)	36 (6,1)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	116 (30,2)	53 (25,4)	169 (28,5)
Nein	268 (69,8)	156 (74,6)	424 (71,5)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	14 (3,6)	11 (5,3)	25 (4,2)
Nein	370 (96,4)	198 (94,7)	568 (95,8)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	143 (37,2)	128 (61,2)	271 (45,7)
Nein	241 (62,8)	81 (38,8)	322 (54,3)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Subgruppe „Alter ≥85 Jahre“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS Alter ≥85 Jahre	**Darolutamid + ADT N=85 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=45 (100,0%)**	**Gesamt N=130 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	85	45	130

Studie ARAMIS Alter ≥85 Jahre	**Darolutamid + ADT N=85 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=45 (100,0%)**	**Gesamt N=130 (100,0%)**
Mittelwert (SD)	87,1 (2,0)	87,2 (2,0)	87,2 (2,0)
Median (Min-Max)	87,0 (85,0-95,0)	87,0 (85,0-92,0)	87,0 (85,0-95,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	13 (15,3)	5 (11,1)	18 (13,8)
Asien-Pazifik	19 (22,4)	6 (13,3)	25 (19,2)
Rest der Welt (RoW)	6 (7,1)	3 (6,7)	9 (6,9)
Europa	47 (55,3)	31 (68,9)	78 (60,0)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	84	45	129
Mittelwert (SD)	9,1 (5,6)	10,0 (5,3)	9,4 (5,5)
Median (Min-Max)	8,2 (0,0-28,0)	10,7 (0,0-20,0)	8,8 (0,0-28,0)
Fehlend (n)	1	0	1
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	52 (61,2)	27 (60,0)	79 (60,8)
N1	1 (1,2)	2 (4,4)	3 (2,3)
NX	28 (32,9)	16 (35,6)	44 (33,8)
Fehlend	4 (4,7)	0 (0,0)	4 (3,1)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	19 (22,4)	14 (31,1)	33 (25,4)
≥7	63 (74,1)	29 (64,4)	92 (70,8)
Fehlend	3 (3,5)	2 (4,4)	5 (3,8)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	57 (67,1)	25 (55,6)	82 (63,1)
>6 Monate	28 (32,9)	20 (44,4)	48 (36,9)
ECOG PS, n (%)			
0	49 (57,6)	24 (53,3)	73 (56,2)
1	36 (42,4)	21 (46,7)	57 (43,8)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	16 (18,8)	6 (13,3)	22 (16,9)
≥2	67 (78,8)	39 (86,7)	106 (81,5)
Fehlend	2 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,5)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	15 (17,6)	8 (17,8)	23 (17,7)
Nein	70 (82,4)	37 (82,2)	107 (82,3)

Studie ARAMIS Alter ≥85 Jahre	Darolutamid + ADT N=85 (100,0%)	Placebo + ADT N=45 (100,0%)	Gesamt N=130 (100,0%)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	11 (12,9)	3 (6,7)	14 (10,8)
Nein	74 (87,1)	42 (93,3)	116 (89,2)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	46 (54,1)	31 (68,9)	77 (59,2)
Nein	39 (45,9)	14 (31,1)	53 (40,8)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Subgruppe „Geografische Region Nordamerika“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS Geografische Region Nordamerika	Darolutamid + ADT N=108 (100,0%)	Placebo + ADT N=76 (100,0%)	Gesamt N=184 (100,0%)
Alter (Jahre)			
N	108	76	184
Mittelwert (SD)	74,8 (8,9)	73,0 (7,9)	74,0 (8,5)
Median (Min-Max)	75,5 (48,0-95,5)	73,0 (56,0-90,0)	74,0 (48,0-95,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	108 (100,0)	76 (100,0)	184 (100,0)
Asien-Pazifik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rest der Welt (RoW)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Europa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	105	73	178
Mittelwert (SD)	9,6 (5,8)	9,7 (6,3)	9,6 (6,0)
Median (Min-Max)	8,8 (2,0-28,0)	9,1 (0,0-29,0)	8,9 (0,0-29,0)
Fehlend (n)	3	3	6
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	60 (55,6)	33 (43,4)	93 (50,5)
N1	7 (6,5)	9 (11,8)	16 (8,7)
NX	37 (34,3)	29 (38,2)	66 (35,9)
Fehlend	4 (3,7)	5 (6,6)	9 (4,9)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			

Studie ARAMIS **Geografische Region Nordamerika**	**Darolutamid + ADT** **N=108 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=76 (100,0%)**	**Gesamt** **N=184 (100,0%)**
<7	18 (16,7)	17 (22,4)	35 (19,0)
≥7	87 (80,6)	55 (72,4)	142 (77,2)
Fehlend	3 (2,8)	4 (5,3)	7 (3,8)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	68 (63,0)	49 (64,5)	117 (63,6)
>6 Monate	40 (37,0)	27 (35,5)	67 (36,4)
ECOG PS, n (%)			
0	79 (73,1)	60 (78,9)	139 (75,5)
1	29 (26,9)	16 (21,1)	45 (24,5)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	25 (23,1)	17 (22,4)	42 (22,8)
≥2	83 (76,9)	58 (76,3)	141 (76,6)
Fehlend	0 (0,0)	1 (1,3)	1 (0,5)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	47 (43,5)	34 (44,7)	81 (44,0)
Nein	61 (56,5)	42 (55,3)	103 (56,0)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	19 (17,6)	13 (17,1)	32 (17,4)
Nein	89 (82,4)	63 (82,9)	152 (82,6)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	35 (32,4)	54 (71,1)	89 (48,4)
Nein	73 (67,6)	22 (28,9)	95 (51,6)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Subgruppe „Geografische Region Asien-Pazifik“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS **Geografische Region Asien-Pazifik**	**Darolutamid + ADT** **N=119 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=67 (100,0%)**	**Gesamt** **N=186 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	119	67	186
Mittelwert (SD)	76,7 (7,3)	75,7 (7,1)	76,4 (7,2)
Median (Min-Max)	77,0 (56,0-90,0)	75,0 (56,0-89,0)	77,0 (56,0-90,0)
Fehlend (n)	0	0	0

Studie ARAMIS **Geografische Region Asien-Pazifik**	**Darolutamid + ADT** **N=119 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=67 (100,0%)**	**Gesamt** **N=186 (100,0%)**
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asien-Pazifik	119 (100,0)	67 (100,0)	186 (100,0)
Rest der Welt (RoW)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Europa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	119	67	186
Mittelwert (SD)	6,2 (3,6)	6,6 (4,0)	6,4 (3,7)
Median (Min-Max)	5,7 (1,0-19,0)	6,2 (1,0-17,0)	5,7 (1,0-19,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	87 (73,1)	40 (59,7)	127 (68,3)
N1	27 (22,7)	22 (32,8)	49 (26,3)
NX	4 (3,4)	4 (6,0)	8 (4,3)
Fehlend	1 (0,8)	1 (1,5)	2 (1,1)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	8 (6,7)	5 (7,5)	13 (7,0)
≥7	111 (93,3)	59 (88,1)	170 (91,4)
Fehlend	0 (0,0)	3 (4,5)	3 (1,6)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	91 (76,5)	45 (67,2)	136 (73,1)
>6 Monate	28 (23,5)	22 (32,8)	50 (26,9)
ECOG PS, n (%)			
0	88 (73,9)	52 (77,6)	140 (75,3)
1	31 (26,1)	15 (22,4)	46 (24,7)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	5 (4,2)	1 (1,5)	6 (3,2)
≥2	114 (95,8)	65 (97,0)	179 (96,2)
Fehlend	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,5)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	25 (21,0)	12 (17,9)	37 (19,9)
Nein	94 (79,0)	55 (82,1)	149 (80,1)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	6 (5,0)	4 (6,0)	10 (5,4)

Studie ARAMIS **Geografische Region Asien-Pazifik**	**Darolutamid + ADT** **N=119 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=67 (100,0%)**	**Gesamt** **N=186 (100,0%)**
Nein	113 (95,0)	63 (94,0)	176 (94,6)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	46 (38,7)	38 (56,7)	84 (45,2)
Nein	73 (61,3)	29 (43,3)	102 (54,8)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Subgruppe „Geografische Region Rest der Welt“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS **Geografische Region Rest der Welt (RoW)**	**Darolutamid + ADT** **N=107 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=65 (100,0%)**	**Gesamt** **N=172 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	107	65	172
Mittelwert (SD)	73,3 (7,5)	71,6 (7,6)	72,7 (7,5)
Median (Min-Max)	74,0 (56,0-88,0)	72,0 (55,0-88,0)	73,0 (55,0-88,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asien-Pazifik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rest der Welt (RoW)	107 (100,0)	65 (100,0)	172 (100,0)
Europa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	107	65	172
Mittelwert (SD)	7,7 (4,2)	8,1 (4,8)	7,9 (4,5)
Median (Min-Max)	7,0 (1,0-22,0)	6,9 (2,0-21,0)	7,0 (1,0-22,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	58 (54,2)	41 (63,1)	99 (57,6)
N1	6 (5,6)	3 (4,6)	9 (5,2)
NX	43 (40,2)	21 (32,3)	64 (37,2)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	23 (21,5)	18 (27,7)	41 (23,8)
≥7	84 (78,5)	47 (72,3)	131 (76,2)

Studie ARAMIS **Geografische Region** **Rest der Welt (RoW)**	**Darolutamid + ADT** **N=107 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=65 (100,0%)**	**Gesamt** **N=172 (100,0%)**
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	77 (72,0)	44 (67,7)	121 (70,3)
>6 Monate	30 (28,0)	21 (32,3)	51 (29,7)
ECOG PS, n (%)			
0	63 (58,9)	45 (69,2)	108 (62,8)
1	44 (41,1)	20 (30,8)	64 (37,2)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	32 (29,9)	17 (26,2)	49 (28,5)
≥2	60 (56,1)	40 (61,5)	100 (58,1)
Fehlend	15 (14,0)	8 (12,3)	23 (13,4)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	44 (41,1)	29 (44,6)	73 (42,4)
Nein	63 (58,9)	36 (55,4)	99 (57,6)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	1 (0,9)	4 (6,2)	5 (2,9)
Nein	106 (99,1)	61 (93,8)	167 (97,1)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	33 (30,8)	35 (53,8)	68 (39,5)
Nein	74 (69,2)	30 (46,2)	104 (60,5)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Subgruppe „Geografische Region Europa“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS **Geografische Region** **Europa**	**Darolutamid + ADT** **N=621 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=346 (100,0%)**	**Gesamt** **N=967 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	621	346	967
Mittelwert (SD)	73,3 (7,7)	73,0 (8,5)	73,2 (8,0)
Median (Min-Max)	74,0 (52,0-94,0)	74,0 (50,0-92,0)	74,0 (50,0-94,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie ARAMIS **Geografische Region Europa**	**Darolutamid + ADT N=621 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=346 (100,0%)**	**Gesamt N=967 (100,0%)**
Asien-Pazifik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rest der Welt (RoW)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Europa	621 (100,0)	346 (100,0)	967 (100,0)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	619	343	962
Mittelwert (SD)	8,0 (4,5)	7,7 (4,7)	7,9 (4,6)
Median (Min-Max)	7,4 (0,0-21,0)	6,8 (0,0-22,0)	7,1 (0,0-22,0)
Fehlend (n)	2	3	5
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	319 (51,4)	172 (49,7)	491 (50,8)
N1	47 (7,6)	28 (8,1)	75 (7,8)
NX	235 (37,8)	139 (40,2)	374 (38,7)
Fehlend	20 (3,2)	7 (2,0)	27 (2,8)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	168 (27,1)	102 (29,5)	270 (27,9)
≥7	429 (69,1)	234 (67,6)	663 (68,6)
Fehlend	24 (3,9)	10 (2,9)	34 (3,5)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	431 (69,4)	233 (67,3)	664 (68,7)
>6 Monate	190 (30,6)	113 (32,7)	303 (31,3)
ECOG PS, n (%)			
0	420 (67,6)	234 (67,6)	654 (67,6)
1	201 (32,4)	112 (32,4)	313 (32,4)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	115 (18,5)	68 (19,7)	183 (18,9)
≥2	470 (75,7)	257 (74,3)	727 (75,2)
Fehlend	36 (5,8)	21 (6,1)	57 (5,9)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	214 (34,5)	109 (31,5)	323 (33,4)
Nein	407 (65,5)	237 (68,5)	644 (66,6)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	10 (1,6)	7 (2,0)	17 (1,8)
Nein	611 (98,4)	339 (98,0)	950 (98,2)
Therapieabbruch, n (%)			

Studie ARAMIS **Geografische Region Europa**	**Darolutamid + ADT** **N=621 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=346 (100,0%)**	**Gesamt** **N=967 (100,0%)**
Ja	225 (36,2)	227 (65,6)	452 (46,7)
Nein	396 (63,8)	119 (34,4)	515 (53,3)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Subgruppe „Gleason-Score bei Diagnose <7“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS **Gleason-Score bei Diagnose <7**	**Darolutamid + ADT** **N=217 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=142 (100,0%)**	**Gesamt** **N=359 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	217	142	359
Mittelwert (SD)	74,1 (7,8)	73,7 (8,4)	73,9 (8,0)
Median (Min-Max)	74,0 (54,0-91,0)	74,0 (52,0-91,0)	74,0 (52,0-91,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	18 (8,3)	17 (12,0)	35 (9,7)
Asien-Pazifik	8 (3,7)	5 (3,5)	13 (3,6)
Rest der Welt (RoW)	23 (10,6)	18 (12,7)	41 (11,4)
Europa	168 (77,4)	102 (71,8)	270 (75,2)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	217	142	359
Mittelwert (SD)	9,8 (5,0)	9,8 (5,0)	9,8 (5,0)
Median (Min-Max)	9,6 (0,0-28,0)	9,0 (3,0-22,0)	9,3 (0,0-28,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	116 (53,5)	74 (52,1)	190 (52,9)
N1	8 (3,7)	6 (4,2)	14 (3,9)
NX	88 (40,6)	60 (42,3)	148 (41,2)
Fehlend	5 (2,3)	2 (1,4)	7 (1,9)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	217 (100,0)	142 (100,0)	359 (100,0)
≥7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			

Studie ARAMIS **Gleason-Score bei Diagnose <7**	**Darolutamid + ADT** **N=217 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=142 (100,0%)**	**Gesamt** **N=359 (100,0%)**
≤6 Monate	150 (69,1)	94 (66,2)	244 (68,0)
>6 Monate	67 (30,9)	48 (33,8)	115 (32,0)
ECOG PS, n (%)			
0	136 (62,7)	95 (66,9)	231 (64,3)
1	81 (37,3)	47 (33,1)	128 (35,7)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	35 (16,1)	24 (16,9)	59 (16,4)
≥2	161 (74,2)	109 (76,8)	270 (75,2)
Fehlend	21 (9,7)	9 (6,3)	30 (8,4)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	73 (33,6)	47 (33,1)	120 (33,4)
Nein	144 (66,4)	95 (66,9)	239 (66,6)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	4 (1,8)	5 (3,5)	9 (2,5)
Nein	213 (98,2)	137 (96,5)	350 (97,5)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	66 (30,4)	89 (62,7)	155 (43,2)
Nein	151 (69,6)	53 (37,3)	204 (56,8)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Subgruppe „Gleason-Score bei Diagnose ≥7“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS **Gleason-Score bei Diagnose ≥7**	**Darolutamid + ADT** **N=711 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=395 (100,0%)**	**Gesamt** **N=1.106 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	711	395	1.106
Mittelwert (SD)	73,7 (7,9)	72,9 (8,2)	73,4 (8,0)
Median (Min-Max)	74,0 (48,0-95,0)	73,0 (50,0-92,0)	74,0 (48,0-95,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	87 (12,2)	55 (13,9)	142 (12,8)
Asien-Pazifik	111 (15,6)	59 (14,9)	170 (15,4)
Rest der Welt (RoW)	84 (11,8)	47 (11,9)	131 (11,8)

Studie ARAMIS Gleason-Score bei Diagnose ≥7	**Darolutamid + ADT N=711 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=395 (100,0%)**	**Gesamt N=1.106 (100,0%)**
Europa	429 (60,3)	234 (59,2)	663 (59,9)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	710	393	1.103
Mittelwert (SD)	7,2 (4,2)	7,1 (4,6)	7,2 (4,4)
Median (Min-Max)	6,6 (0,0-25,0)	6,3 (0,0-22,0)	6,6 (0,0-25,0)
Fehlend (n)	1	2	3
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	399 (56,1)	205 (51,9)	604 (54,6)
N1	79 (11,1)	56 (14,2)	135 (12,2)
NX	217 (30,5)	127 (32,2)	344 (31,1)
Fehlend	16 (2,3)	7 (1,8)	23 (2,1)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥7	711 (100,0)	395 (100,0)	1.106 (100,0)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	499 (70,2)	269 (68,1)	768 (69,4)
>6 Monate	212 (29,8)	126 (31,9)	338 (30,6)
ECOG PS, n (%)			
0	499 (70,2)	286 (72,4)	785 (71,0)
1	212 (29,8)	109 (27,6)	321 (29,0)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	138 (19,4)	78 (19,7)	216 (19,5)
≥2	543 (76,4)	296 (74,9)	839 (75,9)
Fehlend	30 (4,2)	21 (5,3)	51 (4,6)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	249 (35,0)	130 (32,9)	379 (34,3)
Nein	462 (65,0)	265 (67,1)	727 (65,7)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	31 (4,4)	23 (5,8)	54 (4,9)
Nein	680 (95,6)	372 (94,2)	1.052 (95,1)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	260 (36,6)	253 (64,1)	513 (46,4)
Nein	451 (63,4)	142 (35,9)	593 (53,6)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Subgruppe „Gleason-Score bei Diagnose Fehlend“: demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

Studie ARAMIS Gleason-Score bei Diagnose Fehlend	**Darolutamid + ADT N=27 (100,0%)**	**Placebo + ADT N=17 (100,0%)**	**Gesamt N=44 (100,0%)**
Alter (Jahre)			
N	27	17	44
Mittelwert (SD)	77,1 (6,0)	74,8 (8,2)	76,2 (6,9)
Median (Min-Max)	77,0 (67,0-87,0)	75,0 (59,0-87,0)	77,0 (59,0-87,0)
Fehlend (n)	0	0	0
Geografische Region, n (%)			
Nordamerika	3 (11,1)	4 (23,5)	7 (15,9)
Asien-Pazifik	0 (0,0)	3 (17,6)	3 (6,8)
Rest der Welt (RoW)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Europa	24 (88,9)	10 (58,8)	34 (77,3)
Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation (Jahre)			
N	23	13	36
Mittelwert (SD)	11,3 (5,9)	10,4 (7,8)	11,0 (6,6)
Median (Min-Max)	10,8 (1,0-21,0)	10,0 (0,0-29,0)	10,4 (0,0-29,0)
Fehlend (n)	4	4	8
Regionäre Lymphknotenklassifikation, n (%)			
N0	9 (33,3)	7 (41,2)	16 (36,4)
N1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
NX	14 (51,9)	6 (35,3)	20 (45,5)
Fehlend	4 (14,8)	4 (23,5)	8 (18,2)
Gleason-Score zum Zeitpunkt der Diagnose, n (%)			
<7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
≥7	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	27 (100,0)	17 (100,0)	44 (100,0)
PSA-Verdopplungszeit, n (%)			
≤6 Monate	18 (66,7)	8 (47,1)	26 (59,1)
>6 Monate	9 (33,3)	9 (52,9)	18 (40,9)
ECOG PS, n (%)			
0	15 (55,6)	10 (58,8)	25 (56,8)
1	12 (44,4)	7 (41,2)	19 (43,2)
Anzahl an vorherigen Hormontherapien, n (%)			
1	4 (14,8)	1 (5,9)	5 (11,4)

Studie ARAMIS **Gleason-Score bei Diagnose Fehlend**	**Darolutamid + ADT** **N=27 (100,0%)**	**Placebo + ADT** **N=17 (100,0%)**	**Gesamt** **N=44 (100,0%)**
≥2	23 (85,2)	15 (88,2)	38 (86,4)
Fehlend	0 (0,0)	1 (5,9)	1 (2,3)
Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, n (%)			
Ja	8 (29,6)	7 (41,2)	15 (34,1)
Nein	19 (70,4)	10 (58,8)	29 (65,9)
Therapie mit knochenprotektiven Substanzen, n (%)			
Ja	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (2,3)
Nein	26 (96,3)	17 (100,0)	43 (97,7)
Therapieabbruch, n (%)			
Ja	13 (48,1)	12 (70,6)	25 (56,8)
Nein	14 (51,9)	5 (29,4)	19 (43,2)
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

Die Evidenz für die klinische Wirksamkeit von Darolutamid in der Behandlung von nmCRPC basiert auf den Daten der zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch laufenden Zulassungsstudie ARAMIS (Tabelle 4-15) [Bayer AG 2019a]. Bei der ARAMIS-Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zum Nachweis der Überlegenheit von Darolutamid versus Placebo hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens (MFS) bei Männern mit nmCRPC unter ADT-Behandlung, bei denen ein hohes Risiko zur Metastasierung besteht. Die Studie wird derzeit in 409 Studienzentren in 36 Ländern aus den Regionen Nordamerika, Asien-Pazifik, Europa und der restlichen Welt durchgeführt.

Insgesamt wurden 1.509 Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 auf die zwei Studienarme Darolutamid und ADT oder Placebo und ADT (entspricht der ZVT abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation) aufgeteilt, stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate) und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja vs. nein). Nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase konnten die Patienten die Behandlung mit Darolutamid unverblindet (*open label*) weiterführen bzw. Patienten der Placebogruppe wurde ein Wechsel zur unverblindeten Behandlung mit Darolutamid ermöglicht.

Das primäre Zielkriterium der ARAMIS-Studie ist der Endpunkt MFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Evidenz einer Metastase oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst eintrat. Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte nach Abschluss des doppelblinden Studienabschnittes, nachdem etwa 385 MFS-Ereignisse beobachtet worden waren. Ferner werden das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum Auftreten eines SSE, die Zeit bis zur Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie, die Zeit bis zum Fortschreiten der Schmerzsymptomatik sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Darolutamid als sekundäre Zielkriterien untersucht. Weitere Studienziele umfassen PFS, Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren, Zeit bis zur Initiierung der ersten antineoplastischen Folgetherapie, Beurteilung der Wirksamkeit von Darolutamid hinsichtlich PSA-Progression und PSA-Ansprechen, Verschlechterung des *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) sowie die Beurteilung der Pharmakokinetik (PK) von Darolutamid und Keto-Darolutamid und die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der Exposition und dem Sicherheits- und Wirksamkeitsansprechen.

Studienpopulation

Für die Teilnahme an der Studie wurden erwachsene Männer (≥18 Jahre) mit nmCRPC, einem unter ADT-Behandlung kastrationsresistent gewordenem Prostatkarzinom, welche nach konventioneller Bildgebung noch nicht metastasiert waren, bei denen jedoch ein hohes Risiko zur Metastasierung (definiert als PSA-Verdopplungszeit [*Prostate-Specific Antigen Doubling Time*, PSADT] ≤10 Monate) bestand, eingeschlossen. Bei den Patienten musste ein histologisch und zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder kleinzelliger Eigenschaften vorliegen sowie die Kastrationsresistenz (CRPC war definiert als zu drei Zeitpunkten ansteigende PSA-Werte nach dem Nadir mit mindestens einwöchigem Abstand während der ADT). Weitere wichtige Einschlusskriterien waren ein Kastrationslevel von Serumtestosteron (<1,7nmol/l [50ng/dl], unter Therapie mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon [GnRH]-Agonisten oder einer Antagonisten-Therapie oder nach Orchiektomie), PSADT ≤10 Monaten und PSA ≥2ng/ml zum Zeitpunkt des Screenings sowie ein ECOG PS Grad 0 oder 1.

Analysesets und Gruppendefinition

Das *Full Analysis Set* (FAS) bestand aus allen randomisierten Patienten (Tabelle 4-17). Sämtliche Wirksamkeitsparameter wurden anhand des FAS analysiert. Das FAS umfasste

1.509 Patienten, wobei 955 Patienten dem Darolutamid-Arm zugeteilt worden waren und 554 Patienten dem Placeboarm.

Das *Safety Analysis Set* (SAF) bestand aus sämtlichen Patienten, die jegliche Studienmedikationen (Darolutamid oder Placebo) erhalten hatten (Tabelle 4-17). Das SAF wurde für die Beurteilung der Sicherheit herangezogen. Insgesamt umfasste das SAF 1.508 (99,9%) Patienten. Ein Patient im Darolutamid-Arm hatte keine Behandlung erhalten, sodass der Darolutamid-Arm 954 (99,9%) und der Placeboarm 554 (100,0%) Patienten umfassten.

Studienmedikation

Während der verblindeten Studienphase wurden die Patienten dem Darolutamid- oder dem Placeboarm zugeteilt (Tabelle 4-16). Die Patienten im Darolutamid-Arm nahmen Darolutamid 600mg (2 Tabletten zu je 300mg) zweimal täglich oral zur Mahlzeit ein, entsprechend einer Tagesdosis von 1.200mg bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren unerwünschten Ereignis (UE). Patienten unter Placebobehandlung erhielten Placebo (2 Tabletten) zweimal täglich oral zur Mahlzeit bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren UE.

Patienten, die keiner bilateralen Orchiektomie unterzogen worden waren, mussten die Begleitbehandlung mit GnRH-Agonisten oder –Antagonisten (ADT) im Studienverlauf fortsetzen.

Studiendauer und Analysezeitraum

Die Studie umfasste eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor der Randomisierung) und eine Behandlungsphase von patientenindividueller Dauer (Visite 1 bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren UE, Tabelle 4-15). Im Rahmen der *open-label*-Phase konnten die Patienten beider Behandlungsgruppen nach Abschluss der Behandlungsphase die Behandlung mit Darolutamid unverblindet weiterführen bzw. beginnen. Die Visite zum Behandlungsende fand 28 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation statt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgte bis zum Auftreten einer bestätigten Metastase, dem Tod oder dem Studienende je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts betrug die Behandlungsdauer im Mittel 16,8 Monate (SD 9,5; Median 14,8 [Spanne 0,0 bis 44,3] Monate) im Darolutamid-Arm und im Placeboarm 12,3 Monate (SD 8,3; Median 11,0 [Spanne 0,1 bis 40,5] Monate). Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts betrug die Behandlungsdauer im Mittel 19,9 Monate (SD 10,5; Median 18,5 [Spanne 0,0 bis 48,0] Monate) im Darolutamid-Arm und im Placeboarm 13,5 Monate (SD 9,1; Median 11,6 [Spanne 0,0 bis 45,0] Monate).

Die erste Visite des ersten Patienten fand am 12.09.2014 statt und die erste Visite des letzten Patienten am 19.02.2018. Die Auswertung des primären Endpunktes erfolgte nach Abschluss des doppelblinden Studienabschnittes, nachdem etwa 385 MFS-Ereignisse beobachtet worden waren.

Die Beobachtungsdauern unterschieden sich zwischen den patientenrelevanten Endpunkten. Die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Symptomatische skelettale Ereignisse“, „Prostata-

karzinomspezifische invasive Verfahren“ sowie „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Studienende oder dem Tod erhoben.

Die Endpunkte „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“, „Metastasenfreies Überleben“, „Progressionsfreies Überleben“ sowie „EQ-5D VAS“ wurden bis zur Visite zum Behandlungsende erhoben.

Die Erhebung des Gesamtscores des FACT-P sowie des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ erfolgte bis zur Visite zum Behandlungsende. Die PCS des FACT-P wurde bis zum Studienende bzw. dem Tod erhoben.

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse einschließlich der QT-Verlängerung erfolgte im Rahmen der Behandlungsphase. Lediglich behandlungsbedingte UE/SUE (TRAE/TRSAE) wurden auch im Rahmen der Nachbeobachtung erfasst.

Die primäre Analyse erfolgte auf Basis des 1. Datenschnitts vom 03.09.2018. Nachfolgend endete die doppelblinde Behandlungsphase und die Patienten konnten mit Beginn der *open-label*-Phase am 30. Oktober 2018 die Behandlung mit Darolutamid unverblindet weiterführen bzw. beginnen. Insgesamt 170 Patienten des Kontrollarms wechselten demnach in die Darolutamid-Population. Der 2. Datenschnitt erfolgte am 15.11.2019. Hierbei handelte es sich um den im statistischen Analyseplan präspezifizierten finalen Datenschnitt der Studie nach Eintritt von 240 Todesfällen. Für die Analyse werden beide Datenschnitte herangezogen und entsprechend dargestellt. Der Zusatznutzen wird hierbei anhand von signifikanten Ergebnissen des 1. Datenschnitts abgeleitet und die Ergebnisse des 2. Datenschnitts dienen dazu Ergebnisse des ersten Datenschnitts zu bestätigen.

Das geplante Studienende ist der 30.06.2021.

Patientencharakteristika

In der Gesamtpopulation waren die demografischen Charakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgewogen und es lagen keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich einzelner Parameter vor (Tabelle 4-18). Das mediane Alter der Patienten betrug in beiden Behandlungsgruppen 74,0 Jahre, wobei sich der überwiegende Anteil an Patienten gleichmäßig auf die Altersgruppen 65-74 und 75-84 Jahre verteilte (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21, Tabelle 4-22, Tabelle 4-23). Die Mehrheit der Patienten in der Studienpopulation stammte aus Europa (64,1%). Aus Nordamerika (Kanada und USA), dem asiatisch-pazifischen Raum (Japan, Südkorea und Taiwan) und dem Rest der Welt stammten jeweils etwa 12% der Patienten (Tabelle 4-18).

In der Gesamtschau waren die Baseline-Krankheitscharakteristika zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die mittlere Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation betrug in beiden Armen 7,9 Jahre. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate) und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja vs. nein; Tabelle 4-18). Fast 70% der Patienten wiesen zu Studienbeginn (Baseline) eine PSA-

Verdopplungszeit von 6 Monaten oder weniger auf. Gemäß Studienprotokoll war die begleitende Anwendung von knochenprotektiven Substanzen zur Behandlung von Osteoporose zulässig, wobei in beiden Gruppen lediglich eine Minderheit an Patienten zu Studienbeginn mit knochenprotektiven Substanzen behandelt worden war (3,8% [Darolutamid] vs. 5,1% [Placebo]).

Bei etwa der Hälfte der eingeschlossenen Patienten (54,9% [Darolutamid] vs. 51,6% [Placebo]) gab es keine Anzeichen für einen regionären Befall der Lymphknoten (N0). Die Klassifikation N1 lag bei rund 10% der Patienten vor. Bei etwa einem Drittel der Patienten waren keine Aussagen hinsichtlich eines Lymphknotenbefalls möglich (NX).

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose hatten etwa drei Viertel der Patienten (74,5% [Darolutamid] vs. 71,3% [Placebo]) bereits einen Gleason-Score von ≥7 und waren somit zum Zeitpunkt der Diagnose bereits in einem aggressiveren Tumorstadium. Die meisten Patienten (68,1% [Darolutamid] bzw. 70,6% [Placebo]) wiesen zu Studienbeginn einen ECOG PS von 0 auf und hatten somit einen guten Allgemeinzustand ohne Einschränkung der normalen Aktivitäten.

Etwa drei Viertel aller Patienten (76,1% [Darolutamid] vs. 75,8% [Placebo]) hatte zu Studienbeginn bereits zwei oder mehr Hormontherapien erhalten. Ein Drittel der Patienten hatte einen prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriff in der Vorgeschichte.

Im Rahmen der Studie gab es deutliche Unterschiede zwischen dem Darolutamid- und Placeboarm hinsichtlich des Anteils an Patienten, welche die Studienbehandlung aufgrund eines UE, einer bestätigten Metastasierung, nach Ermessen des Prüfarztes, aus anderen oder persönlichen Gründen oder aufgrund einer Protokollverletzung abbrachen. Während im Darolutamid-Arm lediglich 35,5% der Patienten die Therapie abbrachen, brachen im Placeboarm 63,9% der Patienten die Therapie ab.

Hinsichtlich der zu Studienbeginn (*Baseline*) erhobenen Laborparameter, waren die beiden Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar (Tabelle 4-19).

Patientencharakteristika der Subgruppen nach Alter (<65 vs. 65-74 vs. 75-84 vs. ≥85 Jahre)

Bei den Subgruppen nach Alter (<65 vs. 65-74 vs. 75-84 vs. ≥85 Jahre) gehörte der überwiegende Anteil an eingeschlossenen Patienten den Subgruppen 65-74 Jahre (N=589 [39,0%]) und 75-84 Jahre (N=593 [39,3%]) an (Tabelle 4-20, Tabelle 4-21, Tabelle 4-22, Tabelle 4-23). Während die Subgruppen 65-74 Jahre und 75-84 Jahre die Gesamtpopulation im Wesentlichen widerspiegelten, gab es in den Subgruppen <65 Jahre und ≥85 Jahre gegenüber der Gesamtpopulation die größten Abweichungen.

Patienten <65 Jahre kamen etwas seltener aus der Region Asien-Pazifik (4,6% vs. 12,3%) und dafür häufiger aus Europa oder dem Rest der Welt als Patienten der Gesamtpopulation. Demgegenüber stammten Patienten ≥85 Jahre häufiger aus der Region Asien-Pazifik (19,2% vs. 12,3%) und seltener aus dem Rest der Welt und Europa.

Bei den jüngeren Patienten (<65 Jahre) war die Zeit von der initialen Diagnose bis Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation ca. 2 Jahre kürzer als in der Gesamtpopulation. Mit steigendem Alter der Patienten nach Subgruppe nahm auch dieser Zeitraum bis maximal 9,4 Jahre zu.

Patienten der Subgruppe <65 Jahre hatten häufiger die Klassifikation N1 (13,7% vs. 9,9%) der regionären Lymphknoten als Patienten in der Gesamtpopulation. Im Gegensatz dazu wiesen ältere Patienten (≥85 Jahre) seltener eine N1-Klassifikation auf (2,3%) und häufiger die Klassifikation N0 (60,8% vs. 53,7%). Hinsichtlich des Gleason-Scores zum Zeitpunkt der Diagnose waren die Subgruppen nach Alter vergleichbar. Geringfügige Unterschiede gab es in den Altersgruppen <65 Jahre und ≥85 Jahre. Jüngere Patienten wiesen etwas häufiger einen Gleascon-Score von ≥7 (77,7% vs. 73,3%) auf, während der Anteil an älteren Patienten mit einem Gleason-Score ≥7 (70,8% vs. 73,3%) etwas geringer war als in der Gesamtpopulation. Generell konnte beobachtet werden, dass der Anteil an Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von ≤6 Monaten bei jüngeren Patienten (<65 Jahre und 65-74 Jahre) mit ca. 74% größer war als der Anteil in den beiden Subgruppen mit älteren Patienten (ca. 63%). Ferner nahm der Anteil an Patienten mit einem ECOG PS von 0 mit zunehmendem Alter der Patienten ab (von 80,2% [<65 Jahre] auf 56,2% [≥85 Jahre]).

Hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Hormontherapien war ebenfalls ein altersabhängiger Trend zu beobachten, da der Anteil an Patienten mit ≥2 Hormontherapien mit zunehmendem Alter anstieg (70,6% [<65 Jahre] bis 81,5% [≥85 Jahre]). Während 43,1% der Patienten <65 Jahre in der Vorgeschichte einem prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriff unterzogen worden waren, nahm dieser Anteil mit zunehmendem Alter ab, sodass lediglich 17,7% der Patienten ≥85 Jahre einem derartigen Eingriff unterzogen worden waren. Lediglich eine Minderheit der Patienten wurde mit knochenprotektiven Wirkstoffen behandelt, wobei dieser Anteil mit 10,8% bei Patienten ≥85 Jahre am größten war.

Therapieabbrüche wurden am häufigsten in der Altersgruppe ≥85 Jahre verzeichnet, wobei generell hinsichtlich der Therapieabbrüche in allen Subgruppen nach Alter ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu beobachten war.

Patientencharakteristika der Subgruppen nach geografischer Region (Nordamerika vs. Asien-Pazifik vs. Rest der Welt vs. Europa)

Die Mehrheit der in die ARAMIS-Studie eingeschlossenen Patienten stammte aus Europa (64,1%), während die restlichen Patienten zu gleichen Anteilen aus den geografischen Regionen Nordamerika, Asien-Pazifik und dem Rest der Welt stammten (Tabelle 4-24, Tabelle 4-25, Tabelle 4-26, Tabelle 4-27). Hinsichtlich des medianen Alters waren die Patienten aus den verschiedenen geografischen Regionen vergleichbar mit der Gesamtpopulation. Lediglich die Patienten aus Asien-Pazifik waren mit einem medianen Alter von 77 Jahren (56,0-90,0) etwa drei Jahre älter als die Gesamtpopulation. Bei Patienten aus Nordamerika war der mediane Zeitraum seit der initialen Diagnose mit 8,9 Jahren etwas länger als in der Gesamtpopulation (7,1 Jahre) und in der Subgruppe Asien-Pazifik mit 5,7 Jahren kürzer.

Deutliche Unterschiede zur Gesamtpopulation gab es bei Patienten aus Asien-Pazifik hinsichtlich der regionären Lymphknotenklassifikation. Patienten aus dieser Region hatten wesentlich häufiger die Klassifikation N0 (68,3% vs. 53,7%) oder N1 (26,3% vs. 9,9%) und seltener die Klassifikation NX (4,3% vs. 33,9%) als in der Gesamtpopulation. Auch hinsichtlich des Gleason-Scores wich die Patientenpopulation aus Asien-Pazifik von der Gesamtpopulation ab, sodass ein größerer Anteil an Patienten aus dieser Region einen Gleason-Score ≥7 aufwies (<7 [7% vs. 23,8% Gesamtpopulation]; ≥7 [91,4% vs. 73,3% Gesamtpopulation]). Geringfügige Unterschiede konnten zudem bezüglich der PSA-Verdopplungszeit beobachtet werden. Während der Anteil an Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit von ≤6 Monaten in der Patientenpopulation aus Nordamerika um 5,2%-Punkte geringer war als in der Gesamtpopulation, war dieser Anteil in der Region Asien-Pazifik um 4,3%-Punkte höher. In den Patientenpopulationen aus Nordamerika und Asien-Pazifik war der Allgemeinzustand der Patienten etwas besser, da ein größerer Anteil an Patienten einen ECOG PS von 0 (75,5% bzw. 75,3% vs. 69,0%) im Vergleich zur Gesamtpopulation hatte.

Hinsichtlich der Anzahl an vorherigen Hormontherapien gab es deutliche Unterschiede gegenüber der Gesamtpopulation in den Subgruppen Asien-Pazifik und Rest der Welt. Ein erheblich größerer Anteil an Patienten aus Asien-Pazifik (+20%-Punkte) hatte bereits zwei oder mehr Hormontherapien erhalten als in der Gesamtpopulation. In der Region Rest der Welt war dieser Anteil (-17,9%-Punkte) deutlich geringer als in der Gesamtpopulation. Während in Nordamerika und dem Rest der Welt prostatakarzinombedingte chirurgische Eingriffe in der Vorgeschichte häufiger durchgeführt worden waren (+10%- bzw. +8,3%-Punkte gegenüber der Gesamtpopulation), waren diese bei Patienten aus der Region Asien-Pazifik um 14,2%-Punkte seltener durchgeführt worden. Während knochenprotektive Substanzen insgesamt nur bei wenigen Patienten eingesetzt wurden, gab es hier einen deutlichen Unterschied zwischen Patienten aus Nordamerika (17,4% vs. 4,2% [Gesamtpopulation]) und der Gesamtpopulation bzw. den anderen Subpopulationen nach geografischer Region.

In Bezug auf Therapieabbrecher gab es ein vergleichbares Bild zwischen den verschiedenen Subpopulationen. Generell traten deutlich mehr Therapieabbrüche unter Placebobehandlung auf.

Patientencharakteristika der Subgruppen nach Gleason-Score bei Diagnose (<7 vs. ≥7 vs. Fehlend)

Das mediane Alter der Patienten in den Subpopulationen Gleason-Score bei Diagnose <7 und ≥7 war vergleichbar mit dem medianen Alter in der Gesamtpopulation (Tabelle 4-28, Tabelle 4-29, Tabelle 4-30). Generell stammten Patienten mit einem Gleason-Score <7 etwas seltener aus der Region Asien-Pazifik (3,6% vs. 12,3%) und etwas häufiger aus Europa (75,2% vs. 64,1%) als Patienten der Gesamtpopulation. Demgegenüber stammten Patienten mit einem Gleason-Score ≥7 häufiger aus der Region Asien-Pazifik (15,4% vs. 12,3%) und seltener aus Europa (59,9% vs. 64,1%) als Patienten der Gesamtpopulation. Die mediane Zeit seit Diagnose war bei Patienten mit einem Gleason-Score <7 Jahre etwas länger als in der

Gesamtpopulation (9,3 Jahre vs. 7,1 Jahre). Bei Patienten mit einem Gleason-Score ≥7 war dieser Zeitraum mit 6,6 Jahren etwas kürzer.

Während die Anteile an Patienten mit regionärer Lymphknotenklassifikation N0, N1 oder NX in der Subgruppe Gleason-Score ≥7 vergleichbar mit denen der Gesamtpopulation waren, wiesen in der Subgruppe Gleason-Score <7 weniger Patienten die Klassifikation N1 auf (3,9% vs. 9,9%), und bei einem größeren Anteil an Patienten konnte keine Klassifikation durchgeführt werden (NX: 41,2% vs. 33,9%).

Hinsichtlich der Parameter PSA-Verdopplungszeit, ECOG PS, Anzahl an vorherigen Hormontherapien, Vorgeschichte eines prostatakarzinomspezifischen chirurgischen Eingriffs, Therapie mit knochenprotektiven Substanzen sowie Therapieabbruch waren die Subpopulationen Gleason-Score <7 und ≥7 vergleichbar mit der Gesamtpopulation.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

409 Studienzentren in 36 Ländern/Regionen in Nordamerika, Asien Pazifik, Europa und der restlichen Welt schlossen Patienten für die ARAMIS-Studie ein in . Insgesamt stammen 64,1% (n=967) der Patienten aus Europa. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (79,1%; n=1.194) sind Kaukasier [Fizazi 2019a]. Das mediane Alter der Patienten beträgt 74,0 Jahre (Spanne: 48,0 bis 95,0 Jahre). Dieses Alter ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter (72,0 Jahre) von Prostatakarzinompatienten in Deutschland (erhoben im Jahr 2016) [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Somit ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ARAMIS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ARAMIS-Studie ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid versus Placebo bei Männern mit nmCRPC unter ADT-Behandlung, kastrationsresistent gewordenem Prostatkarzinom, welche nach konventioneller Bildgebung noch nicht metastasiert waren, jedoch bei denen ein hohes Risiko zur Metastasierung besteht, verglichen wird.

Die Patienten wurden mittels *Interactive Response Technology* (IRT) im Verhältnis 2:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert. Die Methode zur Generierung einer zufälligen Verteilung der Behandlung auf die Patientennummern erfolgt mittels zentraler Blockrandomisierung. Durch die Stratifizierung nach der PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate) und der Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja vs. nein) wird ein Verzerrungspotenzial durch ungleichverteilte Patientencharakteristika niedrig gehalten.

Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie verblindet. Darüber hinaus blieb die Behandlungszuteilung eines Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen in der doppelblinden Behandlungsphase verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Zudem finden sich in den Studienunterlagen keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial des 1. Datenschnitts auf Studienebene mit niedrig bewertet.

Das Datenset des 2. Datenschnitts hingegen enthält auch Daten von Patienten in der *open-label*-Phase, die in der verblindeten Phase Placebo erhalten hatten und für die ein Behandlungswechsel nach Entblindung möglich war. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand der signifikanten Ergebnisse des 1. Datenschnitts, und die Ergebnisse des 2. Datenschnitts dienen dazu, Ergebnisse des 1. Datenschnitts zu bestätigen.

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 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ARAMIS	**Mortalität: Gesamtüberleben (OS)**	**Morbidität: Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)**	**Morbidität: Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	ja	ja	ja
2. Datenschnitt (15.11.2019)	ja	ja	ja
Studie ARAMIS	**Morbidität: Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)**	**Morbidität: Schmerzremisson (BPI-SF Item 3) – Verbesserung (MID 2)**	**Morbidität: Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) – Verschlechterung (MID 2)**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	ja	ja	ja
2. Datenschnitt (15.11.2019)	nein	ja	ja
Studie ARAMIS	**Morbidität: Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen**	**Morbidität: Metastasenfreies Überleben (MFS)**	**Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	ja	ja	ja
2. Datenschnitt (15.11.2019)	nein	nein	nein
Studie ARAMIS	**Morbidität: EQ-5D VAS**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-P**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-PR25**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	ja	ja	ja
2. Datenschnitt (15.11.2019)	ja	ja	ja
Studie ARAMIS	**Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse**	**Sicherheit und Verträglichkeit: UE von besonderem Interesse (AESI)**	**Sicherheit und Verträglichkeit: QT-Verlängerung**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	ja	ja	ja
2. Datenschnitt (15.11.2019)	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte

geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) als Maß für die Mortalität war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die zum Studienende noch lebten, wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder zum letzten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten, je nachdem was sich früher ereignete. Erhebung: Der Überlebensstatus wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Ende der Nachbeobachtung erhoben. Auswertung: Die Auswertung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ erfolgte anhand der Population des *Full Analysis Set* (FAS-Population). Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgte, wie in Studien dieser Art üblich, über eine Gesamtüberlebenszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Zum Vergleich des Gesamtüberlebens wurde darüber hinaus ein stratifizierter Log-rank-Test durchgeführt. Ferner wurden für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zur Überprüfung der Robustheit der

Studie	Operationalisierung
	Ergebnisse verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt: Restircted Mean Survival Time (RMST)-Analyse: Diese Berechnung basiert auf der Fläche unter der Kaplan-Meier-Kurve bis zum Ende eines definierten Beobachtungszeitraumes. Zum Ende dieses Beobachtungszeitraumes werden die Überlebenszeit-Kurven trunkiert, wodurch keine Grundannahmen zur Hazard-Funktion notwendig sind. Dargestellt werden die RMST je Behandlungsgruppe sowie die RMST-Differenz zwischen den Behandlungsgruppen. Die Analyse wird mit dem Ziel durchgeführt, die Ergebnisse der Primäranalye (Cox-Regressionsmodell) in Anbetracht einer möglichen Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme auf Ihre Robustheit zu untersuchen und deren Interpretation zu stützen. *Cross over-Korrektur mittels RPSFT- und IPE-Methode* Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten die Patienten der ARAMIS-Studie die Behandlung mit Darolutamid unverblindet (open label) weiterführen, bzw. Patienten der Placebogruppe wurde ein Wechsel zur unverblindeten Behandlung mit Darolutamid ermöglicht. Um der möglichen Verzerrung des Behandlungseffekts durch den Behandlungswechsel Rechnung zu tragen, wurde die *a priori* geplante Primäranalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts post-hoc zusätzlich um die folgenden Analysen erweitert: • Analyse mit der RPSFT (*Rank-Preserving Structural Failure Time*)-Methode: Die RPSFT-Methode nutzt ein Rastergitter und den nichtparametrischen log-rank test, um den adjustierten Wert zu schäzen. • Analyse mit der IPE (*Iterative Parameter Estimation*)-Methode: Die IPE-Methode beschreibt eine Methodenfamilie, bei welcher der unverzerrte Effekt iterativ geschätzt wird. In der ARAMIS-Studie wurde hierfür dem Ansatz von Branson/Whitehead folgend, ein parametrisches Modell für die Überlebenszeiten gewählt, dessen Parameter dann iterativ bestimmt wurden

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-34 und Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Gesamtüberleben (OS)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	78 (8,2)	NB [44,4; NB]	554	58 (10,5)	NB [NB; NB]	0,71 [0,50; 0,99] **p=0,046**	**0,045**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	148 (15,5)	NB [56,1; NB]	554	106 (19,1)	NB [46,9; NB]	0,69 [0,53; 0,88] **p=0,003**	**0,003**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

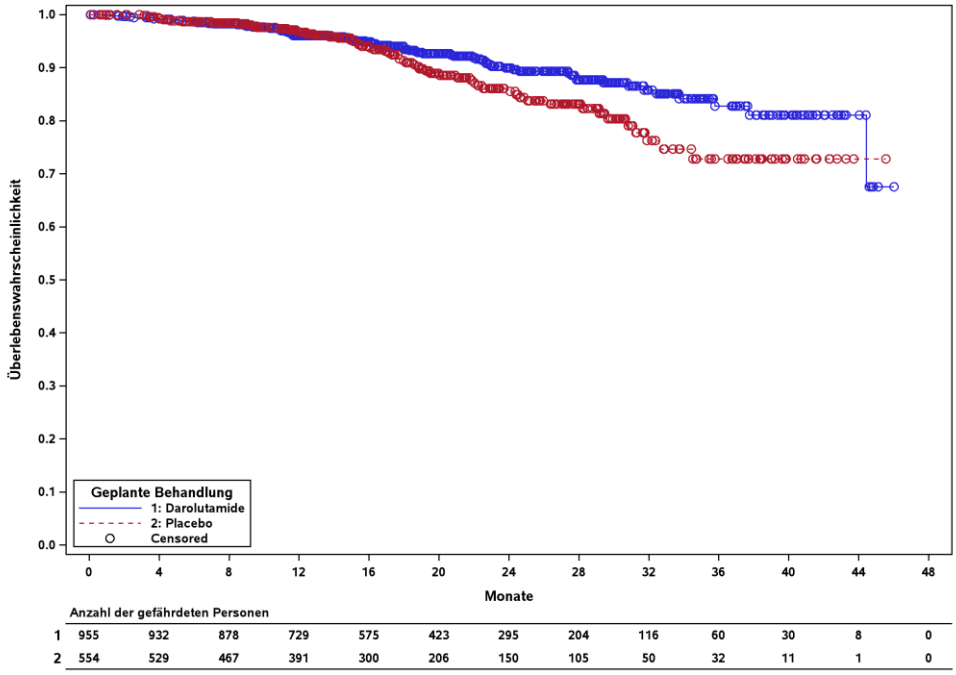


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

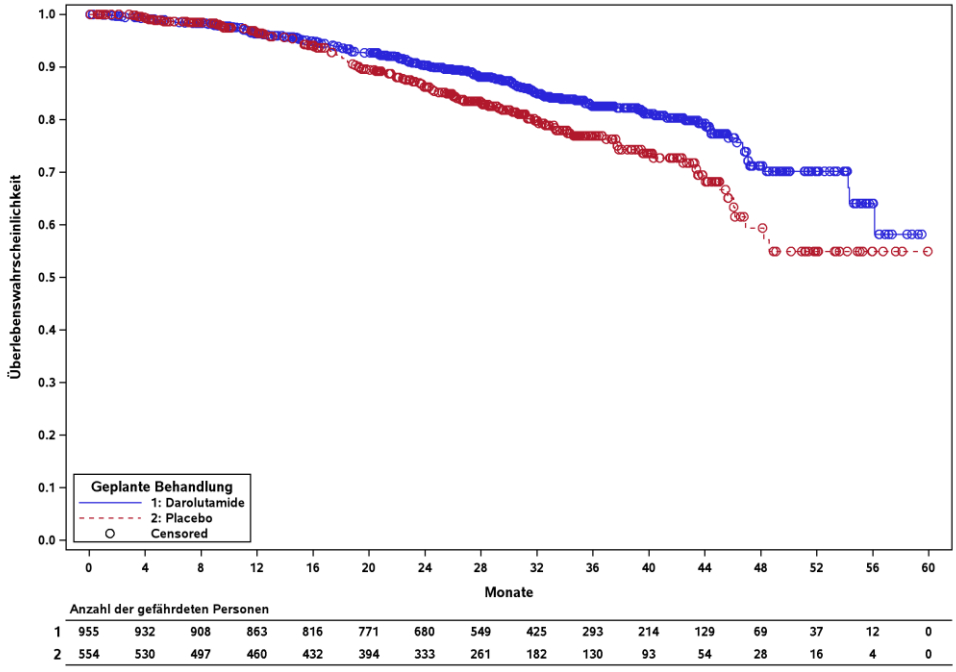


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren in der ARAMIS-Studie insgesamt 136 der für die finale Analyse des Gesamtüberlebens geplanten 240 Ereignisse zu verzeichnen (Tabelle 4-35). Davon traten 78 (8,2%) Ereignisse in der Darolutamid-Population und 58 (10,5%) Ereignisse im Kontrollarm auf. In keiner der beiden Studienpopulationen wurde zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts der Median erreicht, allerdings zeigten die OS-Daten einen signifikanten Vorteil bzgl. einer Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Darolutamid, wobei das Mortalitätsrisiko um 29% geringer war als im Kontrollarm mit Placebo (HR 0,71; 95%-KI [0,50; 0,99]; p=0,046; Tabelle 4-35, Abbildung 2).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Bei der finalen Analyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts lagen insgesamt 254 Todesfälle vor. Von diesen Ereignissen traten 148 (15,5%) in der Darolutamid-Population und 106 (19,1%) im Kontrollarm auf. Auch zu diesem Zeitpunkt wurde der Median in keiner der beiden Studienpopulationen erreicht, das HR von 0,69 (95%-KI [0,53; 0,88]; p=0,003) zeigte jedoch weiterhin einen signifikanten Vorteil zugunsten der Darolutamid-Behandlung mit einem um 31% geringeren Mortalitäts-risiko im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-35, Abbildung 3).

Sensitivitätsananlysen

Tabelle 4-36: RMST-Analysen für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS

	Mittelwert Tage		**Differenz Darolutamid + ADT - Placebo + ADT**
	Darolutamid + ADT	**Placebo + ADT**	
Gesamtüberleben (OS) – *Restricted Mean Survival Time*			
1 Jahr (365,25 Tage)	360,3	360,8	-0,5
2 Jahre (730,5 Tage)	702,5	696,1	6,5
3 Jahre (1.095,75 Tage)	1.019,5	993,2	26,3
4 Jahre (1.461 Tage)	1.309,2	1.250,2	59,0
Maximale verfügbare Zeit (1.811 Tage)	1.539,1	1.443,1	96,0
Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]			

Die Beobachtungen der Primäranalyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ zum Zeitpunkt des 1. und 2. Datenschnitts wurden durch die Ergebnisse der RSMT-Analyse untermauert, die einen Überlebensvorteil für die Patienten der Darolutamid-Population bereits nach 2 Jahren zeigten (siehe Tabelle 4-36).

Tabelle 4-37: Ergebnisse der *Cross over*-Korrektur für „Gesamtüberleben“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Gesamtüberleben – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode								
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	148 (15,5)	NB [56,1; NB]	554	80 (14,4)	NB [NB; NB]	0,68 [0,51; 0,90] p=0,007	**0,007**
Gesamtüberleben – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode								
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	148 (15,5)	NB [56,1; NB]	554	106 (19,1)	NB [46,2; NB]	0,66 [0,51; 0,84] p=0,001	**<0,001**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

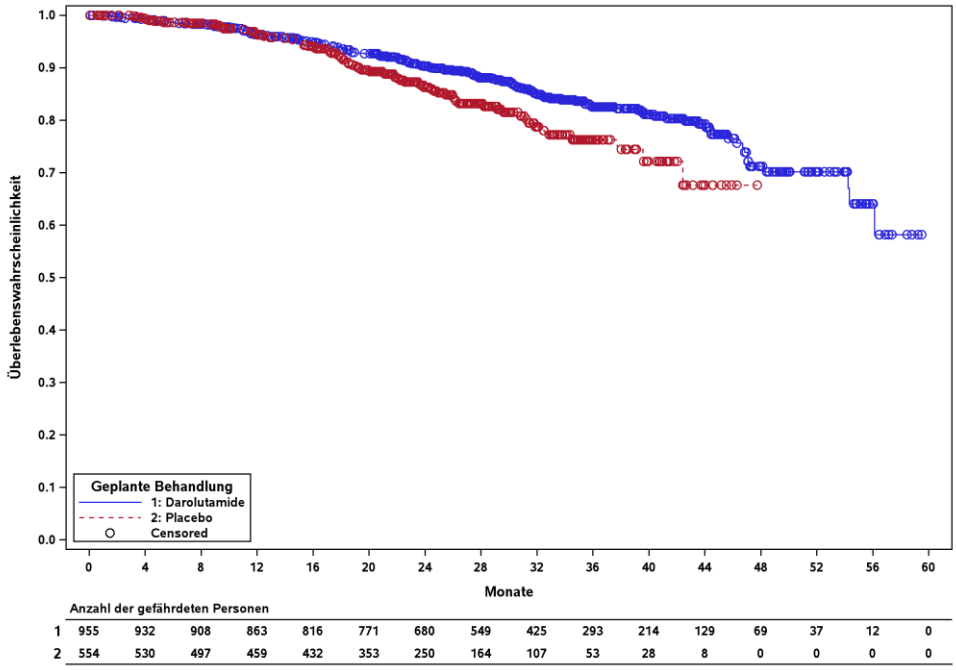


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

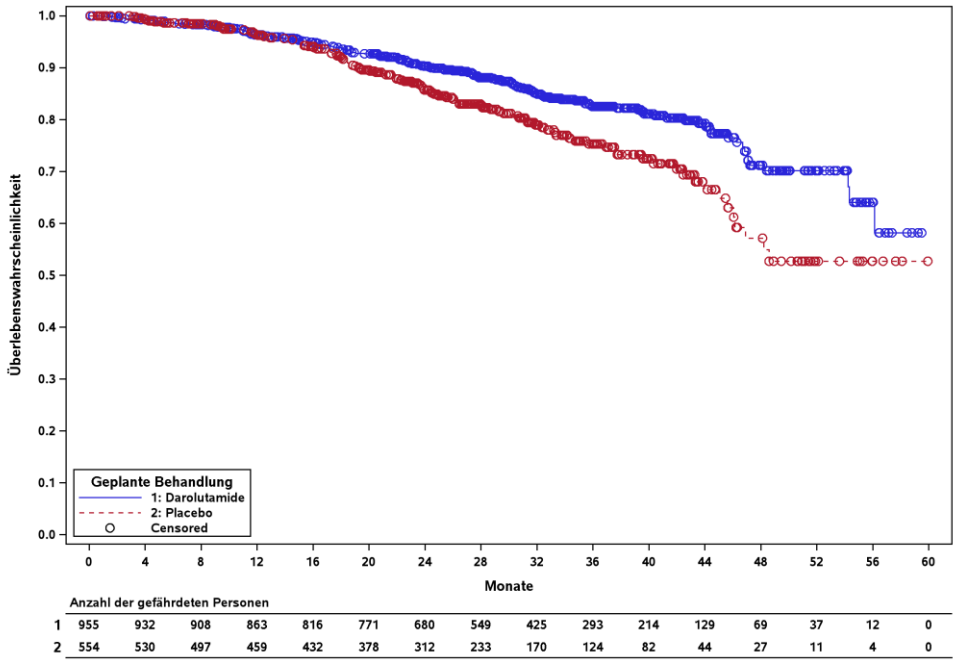


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Die Ergebnisse der Primäranalyse wurden auch mittels der durchgeführten *Cross over*-Korrekturen bestätigt, die ebenfalls auf einen deutlichen Behandlungseffekt zugunsten von

Darolutamid hinwiesen (Tabelle 4-37, Abbildung 4, Abbildung 5). Die beiden Methoden RPSFT (HR 0,68; 95%-KI [0,51; 0,90]; p=0,007) und IPE (HR 0,66; 95%-KI [0,51; 0,84]; p=0,001) führten dabei grundsätzlich zu vergleichbaren Ergebnissen.

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von „Symptomatische skelettale Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Der Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse” (SSE) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SSE. Ein SSE war definiert als: • externe Strahlentherapie (*External Beam Radiation Therapy*, EBRT) zur Linderung skelettaler Symptome, • neue symptomatische, pathologische Knochenfrakturen, • das Auftreten einer Rückenmarkskompression oder • als tumorbedingter othopädisch-chirurgischer Eingriff, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Patienten ohne SSE wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Visite (SSE-Beurteilung) zensiert. <u>Erhebung:</u> SSE wurden ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Visite zum Behandlungsende (Visite 1/Tag 1, Visite 2/Tag 15, Visite 3/Tag 29, Visite 4/Woche 16 und nachfolgend alle 16 Wochen) sowie anschließend im Rahmen der Nachbeobachtung alle 16 Wochen (±7 Tage) bis zum Auftreten einer bestätigten Metastase, dem Tod oder dem Ende der Studie erhoben. <u>Auswertung:</u> Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse” erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zum ersten SSE durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt SSE adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-39 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	0,43 [0,22; 0,84] **p=0,014**	**0,011**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	29 (3,0)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	0,48 [0,29; 0,81] **p=0,006**	**0,005**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

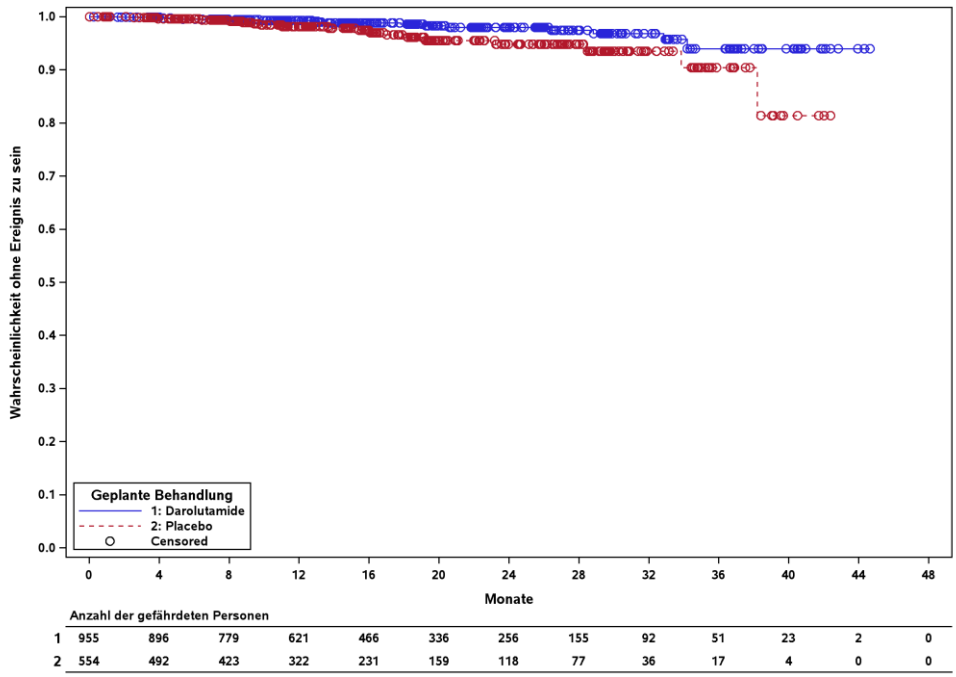


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

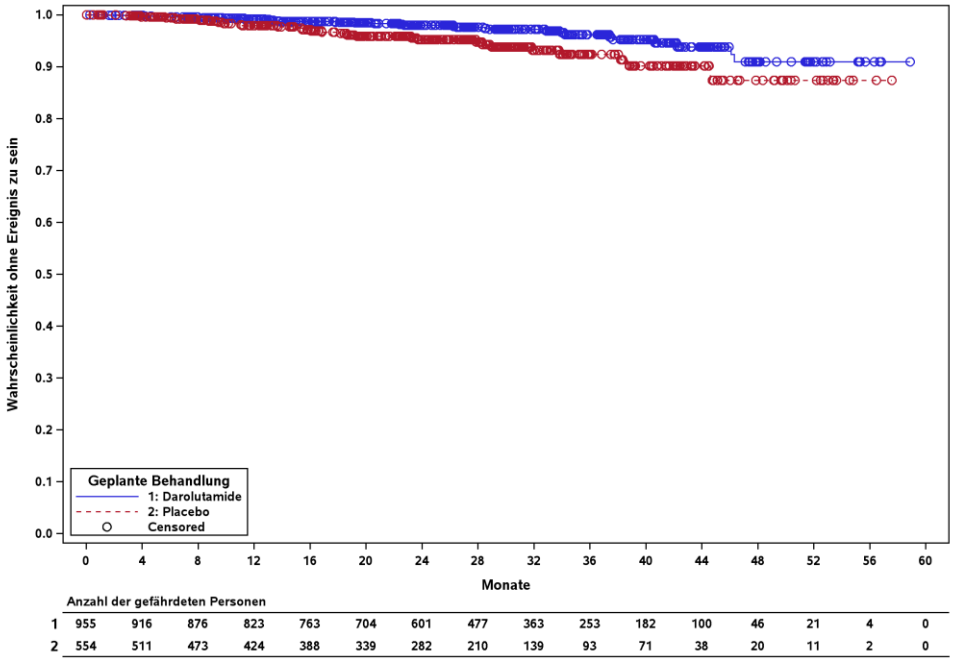


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Insgesamt traten in der ARAMIS-Studie in der Beobachtungszeit bis zum 1. Datenschnitt nur sehr wenige symptomatische skelettale Ereignisse auf, wobei der Anteil mit 3,2% im Kontrollarm etwas höher war als in der Darolutamid-Population mit 1,7% (Tabelle 4-40). Der Vergleich beider Therapiearme zeigt mit einem HR von 0,43 (95%-KI [0,22; 0,84]; p=0,014), dass das Risiko für die Entwicklung eines SSE in der Darolutamid-Population im Beobachtungszeitraum statistisch signifikant um 57% geringer gegenüber der Behandlung mit Placebo war (Tabelle 4-40, Abbildung 6). In keiner der beiden Studienpopulationen wurde zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts die mediane Zeit bis zum ersten SSE erreicht (Tabelle 4-40).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Die Gesamtrate symptomatischer skelettaler Ereignisse war mit 29 (3,0%) Ereignissen im Darolutamid-Arm und 28 (5,1%) Ereignissen im Kontrollarm im Vergleich zum 1. Datenschnitt etwas gestiegen, wobei insgesamt auch bis zu diesem Zeitpunkt noch sehr wenige SSE aufgetreten waren und der Median weiterhin in keiner der beiden Studienpopulationen erreicht wurde (Tabelle 4-40, Abbildung 7). Das Risko für die Entwicklung eines SSE war im Beobachtungszeitraum bis zum 2. Datenschnitt mit einem HR von 0,48 (95%-KI [0,29; 0,81]; p=0,006) statistisch signifikant um 52% geringer in der Darolutamid-Population im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Der Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn des ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens. Ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren war definiert als jegliches Verfahren, welches zur Linderung von Symptomen und Anzeichen sowie der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression vorgenommen wird (Blasenkatheterisierung, Nephrostomie, Orchiektomie, Prostatektomie, Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff Exzision/Resektion, transurethrale Resektion der Harnblase, transurethrale Resektion der Prostata, andere). Erhebung: Der Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ wurde ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Visite zum Behandlungsende (Visite 2/Tag 15, Visite 3/Tag 29, Visite 4/Woche 16 und nachfolgend alle 16 Wochen) sowie anschließend im Rahmen der Nachbeobachtung alle 16 Wochen (±7 Tage) bis zum Auftreten einer bestätigten Metastase, dem Tod oder dem Ende der Studie erhoben. Auswertung: Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand der FAS-Population. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-42 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]	Log-rank p-Wert[c]
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	34 (3,6)	NB [NB; NB]	554	44 (7,9)	NB [NB; NB]	0,39 [0,25; 0,61] **p<0,001**	**<0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	45 (4,7)	NB [NB; NB]	554	53 (9,6)	NB [NB; NB]	0,42 [0,28; 0,62] **p≤0,001**	**<0,001**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

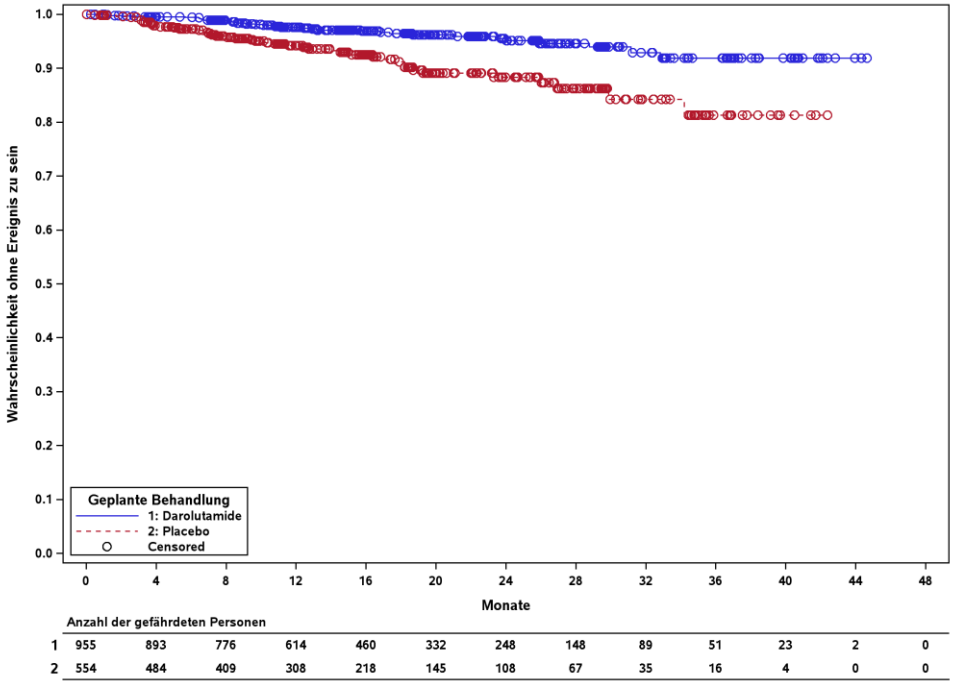


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

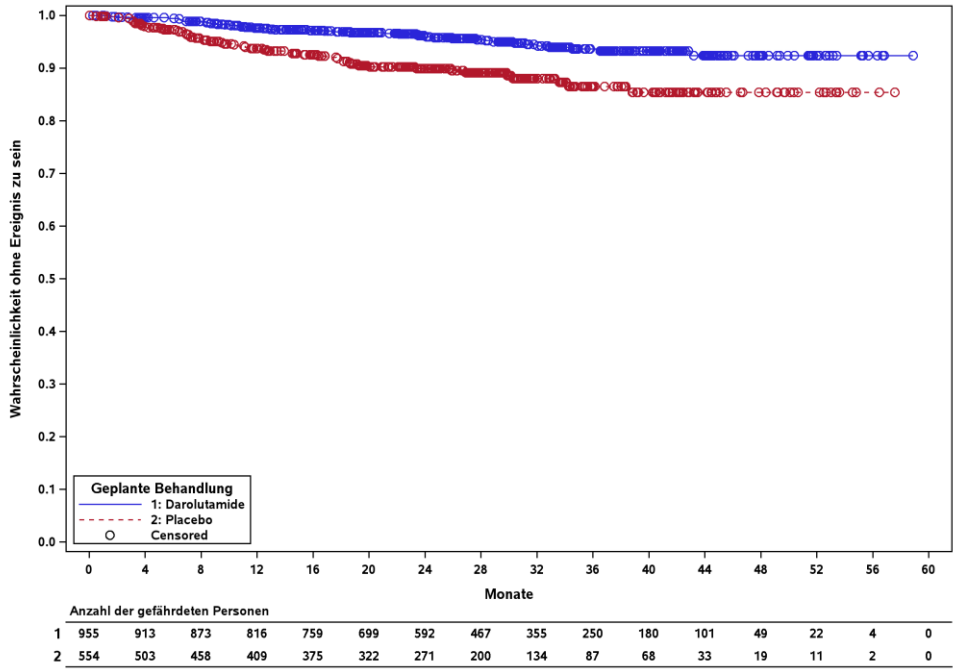


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Für den Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ war in der ARAMIS-Studie bei 3,6% der Patienten in der Darolutamid-Population und 7,9% der Patienten im Kontrollarm bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts ein Ereignis zu verzeichnen (Tabelle 4-43). Der Median wurde zum Datenschnitt in keiner der beiden Studienpopulationen erreicht. Der Vergleich beider Therapiearme zeigte mit einem HR von 0,39 (95%-KI [0,25; 0,61]; p-Wert<0,001) jedoch eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 61% für die Initiierung eines prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens zugunsten der Behandlung mit Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-43, Abbildung 8).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts bestätigte sich der Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid, wobei das Risiko für die Initiierung eines prostatakarzinomspezifischen Verfahrens mit einem HR von 0,42 (95%-KI [0,28; 0,62]; p≤0,001) statistisch signifikant um 58% im Vergleich zum Kontrollarm geringer war (Tabelle 4-43, Abbildung 9). Für 45 (4,7%) Patienten in der Darolutamid-Population und 53 (9,6%) Patienten im Kontrollarm war zu diesem Zeitpunkt ein Ereignis zu verzeichnen. Der Median wurde nach wie vor in keiner der beiden Studienpopulationen erreicht.

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

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)

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 „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Der BPI-SF ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung des krebsassoziierten klinischen Schmerzes mit insgesamt 15 Fragen (Items). Die Items 1 und 2 dienen der Abgrenzung des aktuellen Schmerzens von Alltagsschmerzen bzw. der Lokalisation des stärksten Schmerzes. Die Items 3 bis 6 werden zur Beurteilung der Schmerzintensität (aktueller Schmerz, mittlerer Schmerz, schlimmster Schmerz und geringster Schmerz) herangezogen, die anhand einer Skala von 0-10 bewertet wird (0: keine Schmerzen; 10: schlimmster vorstellbarer Schmerz). Die Schmerzintensität wird anhand des mittleren Scores aus den vier Fragen (Items 3 bis 6 im BPI-SF) berechnet. Abweichend zur Zulassungsstudie ARAMIS wird im vorliegenden Dossier die Schmerzintensität nicht dargestellt, da die Ergebnisse des Items 3 aufgrund des ebenfalls erhobenen Endpunktes „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) ansonsten doppelt berücksichtigt würden. Die Erhebung der Beeinträchtigung (Schmerzinterferenz) verschiedener Funktionen durch Schmerz (allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung mit anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude) erfolgt anhand der Items 9 bis 15 des BPI-SF mittels einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständige Beeinträchtigung). Zur Berechnung der Schmerzinterferenz wird der Mittelwert aus den 7 Items berechnet. Darüber hinaus wird anhand der Items 7 und 8 erfasst, welche Behandlungen oder Medikamente der Patient gegen die Schmerzen erhalten hat bzw. wieviel Schmerzlinderung in den vergangenen 24 Stunden durch die Behandlungen oder Medikamente erfahren wurde. Der hier dargestellt Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zur Schmerzprogression. Eine Progression war definiert als Erhöhung des Scores um mindestens 2 Punkte gegenüber Studienbeginn zu Item 3 des BPI-SF <u>oder</u> Beginn mit kurz- oder langwirkenden Opioiden zur Behandlung von krebsbedingtem Schmerz, je nachdem was sich früher ereignete. Die Frage 3 des BPI-SF bezog sich auf den schlimmsten Schmerz in den letzten 24 Stunden, welcher nach Studienbeginn als Durchschnitt aus 7 Tagen berechnet wurde. Der Einnahmebeginn mit kurz- oder langwirkenden Opioiden zur Behandlung krebsbedingter Schmerzen wurde anhand des ATC-Codes beginnend mit „N02A“ ermittelt. Der Einnahmebeginn oder –änderung von Nichtopioid-Analgetika wurden nicht für die Analyse der Schmerzprogression herangezogen. <u>Erhebung:</u>

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt wurde ab Studienbeginn (Baseline) bis zur dokumentierten Schmerzprogression, erhoben. Der BPI-SF wurde im Rahmen der geplanten Visiten (Visite 1, alle 16 Wochen ab Visite 4 bis zur Visite zum Behandlungsende) ausgefüllt sowie in den 6 vorangegangenen Tagen vor jeder Visite durch Einträge des Patienten im Schmerztagebuch. Für eine valide Bewertung des Schmerzes mussten 4 von 7 täglich auszufüllenden Fragebögen zu jedem Erhebungszeitpunkt gemäß Studienprotokoll vorliegen. Bei Patienten, welche die Studienbehandlung während der doppelblinden Phase vor Auftreten von bestätigten Metastasen abbrachen und keine verbotene Behandlung begannen, wurde der BPI-SF weiterhin alle 16 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende erhoben. Sofern ein Patient bestätigte Metastasen aufwies oder eine Folgebehandlung nach Entblindung erhielt, wurde der BPI-SF im Rahmen von Visiten oder telefonisch alle 16 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Tod oder dem Studienende erhoben. Patienten, die im Rahmen der *open-label*-Phase von Placebo zu Darolutamid wechselten, füllten den Fragebogen ab Beginn der *open-label*-Phase bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende alle 16 Wochen (± 7 Tage) sowie zur Visite zum Behandlungsende aus. <u>Auswertung:</u> Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item)" erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zur Schmerzprogression durchgeführt. Zusätzlich zur Primäranalyse wurde eine *Mixed Effect Model Repeat Measurement* (MMRM)-Analyse durchgeführt, wobei nur Patienten ausgewertet wurden, für die mehr als zwei Datenpunkte verfügbar waren. Bei der PP-Analyse der Daten des Endpunktes zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts am 03.09.2018 handelte es sich gemäß Studienprotokoll der ARAMIS-Studie vom 20.09.2018 um die finale Analyse, die somit zur Beurteilung des Behandlungseffekts herangezogen wird. Die MMRM-Analyse wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da es sich hierbei lediglich um eine unterstützende Analyse handelt.

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ wurde in der Studie verblindet erhoben. Die Auswertung erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ wird insgesamt mit niedrig bewertet (Tabelle 4-45 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ 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 zu Rücklaufquoten des BPI-SF nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	**Darolutamid + ADT**				**Placebo + ADT**			
	FAS	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**	**FAS**	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**
Visite 1/Tag 1	955	896 (93,8)	955	896 (93,8)	554	518 (93,5)	554	518 (93,5)
Visite 4/Woche 16	955	865 (90,6)	913	865 (94,7)	554	484 (87,4)	516	484 (93,8)
Visite 5/Woche 32	955	770 (80,6)	858	770 (89,7)	554	364 (65,7)	405	364 (89,9)
Visite 6/Woche 48	955	656 (68,7)	780	656 (84,1)	554	242 (43,7)	319	242 (75,9)
Visite 7/Woche 64	955	559 (58,5)	714	559 (78,3)	554	194 (35,0)	269	194 (72,1)
Visite 8/ Woche 80	955	491 (51,4)	662	491 (74,2)	554	152 (27,4)	233	152 (65,2)
Visite 9/Woche 96	955	438 (45,9)	609	438 (71,9)	554	128 (23,1)	204	128 (62,7)
Visite 10/Woche 112	955	354 (37,1)	522	354 (67,8)	554	105 (19,0)	165	105 (63,6)
Visite 11/Woche 128	955	274 (28,7)	406	274 (67,5)	554	70 (12,6)	122	70 (57,4)
Visite 12/Woche 144	955	203 (21,3)	315	203 (64,4)	554	42 (7,6)	78	42 (53,8)
Visite 13/Woche 160	955	126 (13,2)	206	126 (61,2)	554	27 (4,9)	50	27 (54,0)
Visite 14/Woche 176	955	95 (9,9)	147	95 (64,6)	554	16 (2,9)	37	16 (43,2)
Visite 15/Woche 192	955	59 (6,2)	89	59 (66,3)	554	11 (2,0)	26	11 (42,3)
Visite 16/Woche 208	955	37 (3,9)	55	37 (67,3)	554	5 (0,9)	13	5 (38,5)
Visite 17/Woche 224	955	20 (2,1)	33	20 (60,6)	554	2 (0,4)	5	2 (40,0)
Visite 18/Woche 240	955	10 (1,0)	15	10 (66,7)	554	2 (0,4)	4	2 (50,0)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	164 (17,2)	351	164 (46,7)	554	186 (33,6)	336	186 (55,4)
Follow-up 1/Woche 16	955	92 (9,6)	238	92 (38,7)	554	90 (16,2)	247	90 (36,4)

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT				Placebo + ADT			
	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)
Follow-up 2/Woche 32	955	60 (6,3)	181	60 (33,1)	554	66 (11,9)	214	66 (30,8)
Follow-up 3/Woche 48	955	41 (4,3)	132	41 (31,1)	554	58 (10,5)	189	58 (30,7)
Follow-up 4/Woche 64	955	31 (3,2)	99	31 (31,3)	554	43 (7,8)	153	43 (28,1)
Follow-up 5/Woche 80	955	19 (2,0)	70	19 (27,1)	554	35 (6,3)	125	35 (28,0)
Follow-up 6/Woche 96	955	17 (1,8)	53	17 (32,1)	554	24 (4,3)	91	24 (26,4)
Follow-up 7/Woche 112	955	14 (1,5)	40	14 (35,0)	554	20 (3,6)	68	20 (29,4)
Follow-up 8/Woche 128	955	9 (0,9)	24	9 (37,5)	554	15 (2,7)	47	15 (31,9)
Follow-up 9/Woche 144	955	7 (0,7)	14	7 (50,0)	554	4 (0,7)	28	4 (14,3)
Follow-up 10/Woche 160	955	3 (0,3)	8	3 (37,5)	554	1 (0,2)	17	1 (5,9)
Follow-up 11/Woche 176	955	2 (0,2)	6	2 (33,3)	554	0 (0,0)	8	0 (0,0)
Follow-up 12/Woche 192	955	1 (0,1)	1	1 (100,0)	554	0 (0,0)	5	0 (0,0)
Follow-up 13/Woche 208	955	1 (0,1)	1	1 (100,0)	554	0 (0,0)	4	0 (0,0)

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	251 (26,3)	40,3 [33,2; 41,2]	554	178 (32,1)	25,4 [19,1; 29,6]	0,65 [0,53; 0,79] **p≤0,001**	**<0,001**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

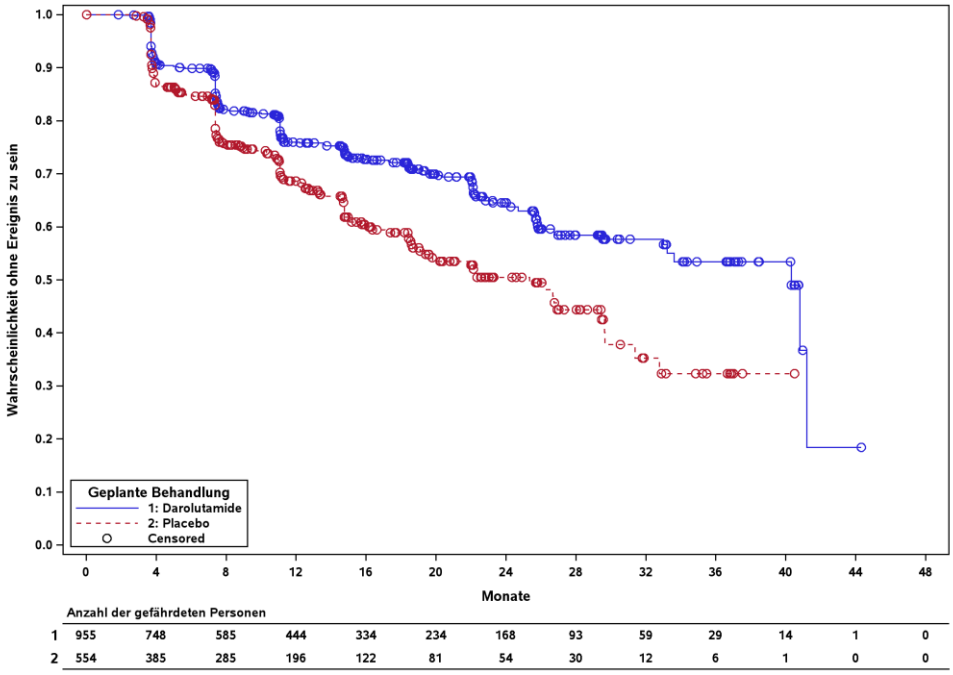


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

In der ARAMIS-Studie wiesen zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 26,3% der Patienten in der Darolutamid-Population und 32,1% der Patienten im Kontrollarm eine Schmerzprogression gemäß BPI-SF auf (Tabelle 4-47). Die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression betrug 40,3 Monate (95%-KI [33,2; 41,2]) in der Darolutamid-Population und 25,4 Monate (95%-KI [19,1; 29,6]) im Kontrollarm mit einem Unterschied von 14,9 Monaten zugunsten von Darolutamid. Mit einem HR von 0,65 (95%-KI [0,53; 0,79]; p-Wert <0,001) konnte ein signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid hinsichtlich der Zeit bis zur Schmerzprogression beobachtet werden. Dies bedeutet, dass das Risiko für eine Schmerzprogression im Behandlungsarm mit Darolutamid um 35% gegenüber der Behandlung mit Placebo gesenkt wird (Tabelle 4-47, Abbildung 10).

Die Darstellung der Ergebnisse aus den MMRM-Analysen sowie den dazugehörigen Verlaufsgrafiken erfolgt lediglich im separaten Anhang des vorliegenden Dossier, da es sich hierbei um unterstützende Analysen des Endpunktes handelt [Bayer Vital GmbH 2020a, Bayer Vital GmbH 2020b, Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g].

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

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Morbidität – Schmerzremission (BPI-SF Item 3)

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 „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Der Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zur Schmerzremission, welche eine Verbesserung um zwei oder mehr Punkte in Item 3 des BPI-SF („*Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours*“ – Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden) seit Studienbeginn bedeutete. <u>Erhebung:</u> Der Endpunkt wurde ab Studienbeginn (Baseline) bis zur dokumentierten Schmerzprogression, erhoben. Der BPI-SF wurde im Rahmen der geplanten Visiten (Visite 1, alle 16 Wochen ab Visite 4 bis zur Visite zum Behandlungsende) ausgefüllt sowie in den 6 vorangegangenen Tagen vor jeder Visite durch Einträge des Patienten im Schmerztagebuch. Für eine valide Bewertung des Schmerzes mussten 4 von 7 täglich auszufüllenden Fragebögen zu jedem Erhebungszeitpunkt gemäß Studienprotokoll vorliegen. Bei Patienten, welche die Studienbehandlung während der doppelblinden Phase vor Auftreten von bestätigten Metastasen abbrachen und keine verbotene Behandlung begannen, wurde der BPI-SF weiterhin alle 16 Wochen (±7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende erhoben. Sofern ein Patient bestätigte Metastasen aufwies oder eine Folgebehandlung nach Entblindung erhielt, wurde der BPI-SF im Rahmen von Visiten oder telefonisch alle 16 Wochen (±7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Tod oder dem Studienende erhoben. Patienten, die im Rahmen der *open-label*-Phase von Placebo zu Darolutamid wechselten, füllten den Fragebogen ab Beginn der *open-label*-Phase bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende alle 16 Wochen (±7 Tage) sowie zur Visite zum Behandlungsende aus. <u>Auswertung:</u> Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)” erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zur Schmerzprogression durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ wird daher insgesamt mit niedrig bewertet (Tabelle 4-49 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ – Verbesserung (MID 2) der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Schmerzremission (BPI-SF Item 3) – Verbesserung (MID 2)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	122 (12,8)	NB [NB; NB]	554	54 (9,7)	NB [NB; NB]	0,87 [0,63; 1,19] p=0,379	0,376
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	137 (14,3)	NB [NB; NB]	554	63 (11,4)	NB [44,2; NB]	0,93 [0,69; 1,25] p=0,617	0,615

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

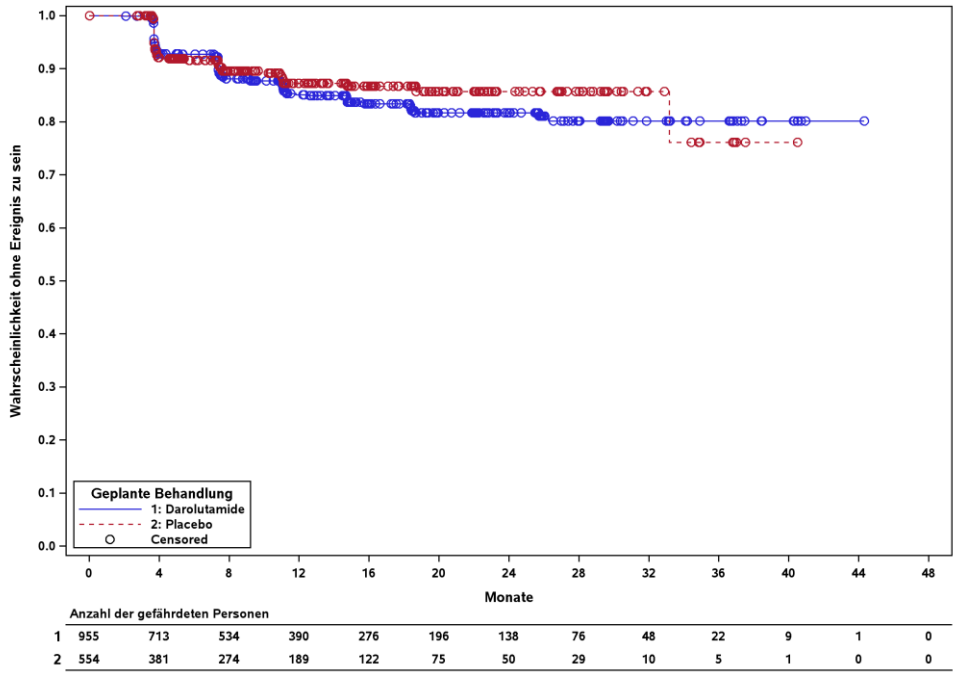


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ – Verbesserung (MID 2) der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

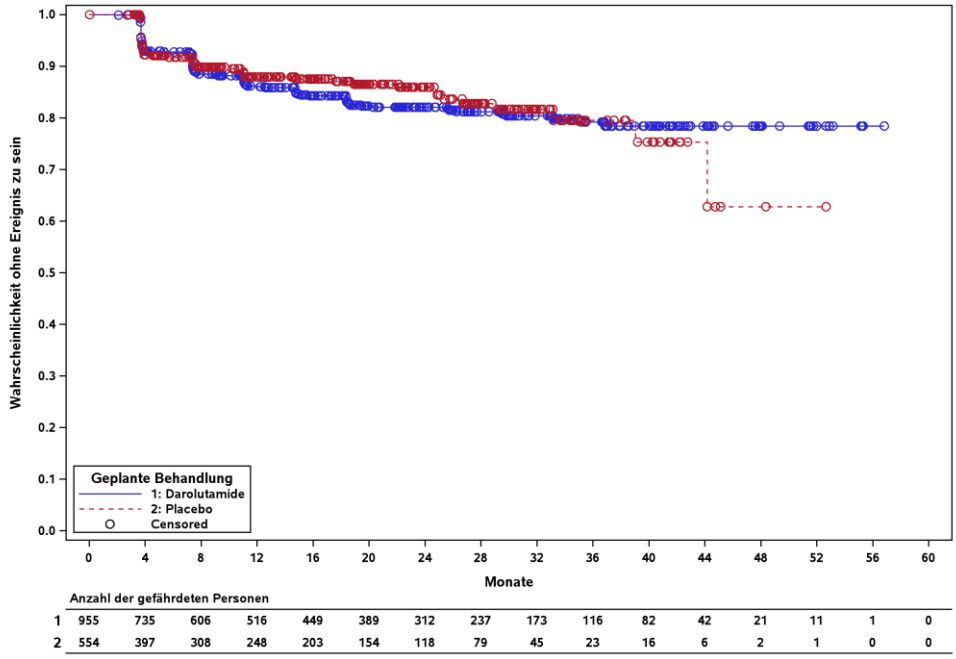


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ – Verbesserung (MID 2) der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts war bei 122 (12,8%) der Patienten in der Darolutamid-Population und 54 (9,7%) der Patienten im Kontrollarm eine Verbesserung der Schmerzen gemäß Item 3 des BPI-SF eingetreten (Tabelle 4-50, Abbildung 11). Die Ergebnisse waren mit einem HR von 0,87 (95%-KI [0,63; 1,19]; p=0,379) zwischen den Behandlungsgruppen vegleichbar, wobei der Median zu diesem Zeitpunkt in keiner der beiden Studienpopulationen erreicht wurde.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Im Vergleich zum 1. Datenschnitt war der Anteil Patienten mit einer Verbesserung der Schmerzen um mindestens 2 Punkte auf 14,3% in der Datolutamid-Population vs. 11,4% im Kontrollarm angestiegen. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR 0,93 ; 95%-KI [0,69; 1,25]; p=0,617, Tabelle 4-50, Abbildung 12).

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 Morbidität – Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Der Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zur Schmerzprogression, welche eine Verschlechterung um zwei oder mehr Punkte in Item 3 des BPI-SF („*Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours*“ – Einschätzung des schlimmsten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden) seit Studienbeginn bedeutete. <u>Erhebung:</u> Der Endpunkt wurde ab Studienbeginn (Baseline) bis zur dokumentierten Schmerzprogression, erhoben. Der BPI-SF wurde im Rahmen der geplanten Visiten (Visite 1, alle 16 Wochen ab Visite 4 bis zur Visite zum Behandlungsende) ausgefüllt sowie in den 6 vorangegangenen Tagen vor jeder Visite durch Einträge des Patienten im Schmerztagebuch. Für eine valide Bewertung des Schmerzes mussten 4 von 7 täglich auszufüllenden Fragebögen zu jedem Erhebungszeitpunkt gemäß Studienprotokoll vorliegen. Bei Patienten, welche die Studienbehandlung während der doppelblinden Phase vor Auftreten von bestätigten Metastasen abbrachen und keine verbotene Behandlung begannen, wurde der BPI-SF weiterhin alle 16 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende erhoben. Sofern ein Patient bestätigte Metastasen aufwies oder eine Folgebehandlung nach Entblindung erhielt, wurde der BPI-SF im Rahmen von Visiten oder telefonisch alle 16 Wochen (± 7 Tage) ab dem Zeitpunkt der Visite zum Behandlungsende bis zum Tod oder dem Studienende erhoben. Patienten, die im Rahmen der *open-label*-Phase von Placebo zu Darolutamid wechselten, füllten den Fragebogen ab Beginn der *open-label*-Phase bis zum Auftreten von Metastasen, dem Tod oder dem Studienende alle 16 Wochen (± 7 Tage) sowie zur Visite zum Behandlungsende aus. <u>Auswertung:</u> Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)” erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zur Schmerzprogression durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ wird insgesamt mit niedrig bewertet (Tabelle 4-52 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-53: Ergebnisse für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) – Verschlechterung (MID 2)								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	238 (24,9)	NB [40,3; NB]	554	168 (30,3)	26,9 [22,1; 31,4]	0,66 [0,54; 0,81] **p≤0,001**	**<0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	287 (30,1)	NB [48,0; NB]	554	196 (35,4)	32,4 [26,9; 40,5]	0,67 [0,56; 0,80] **p≤0,001**	**<0,001**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

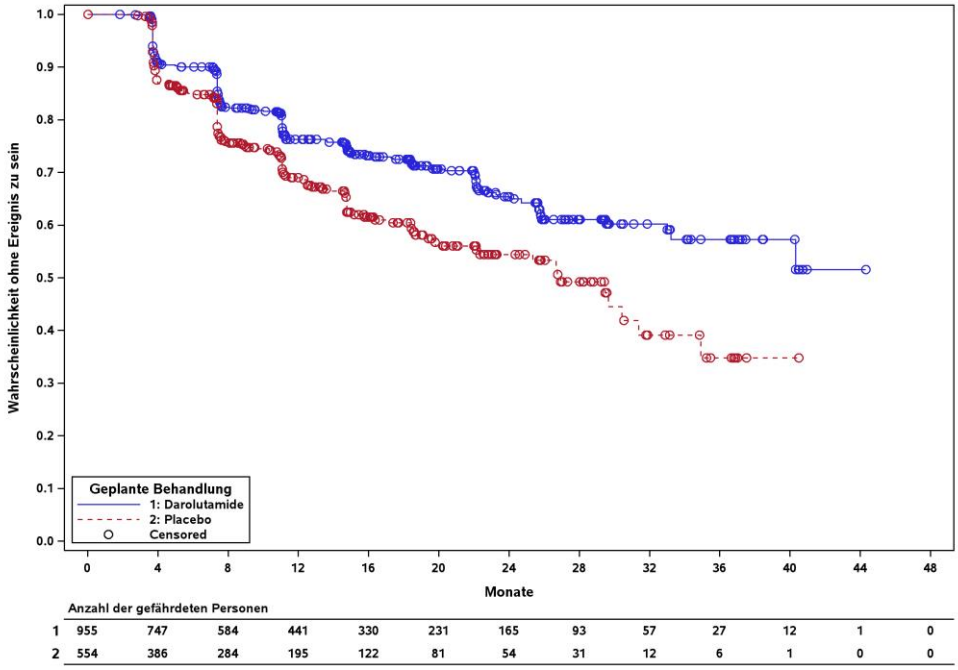


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

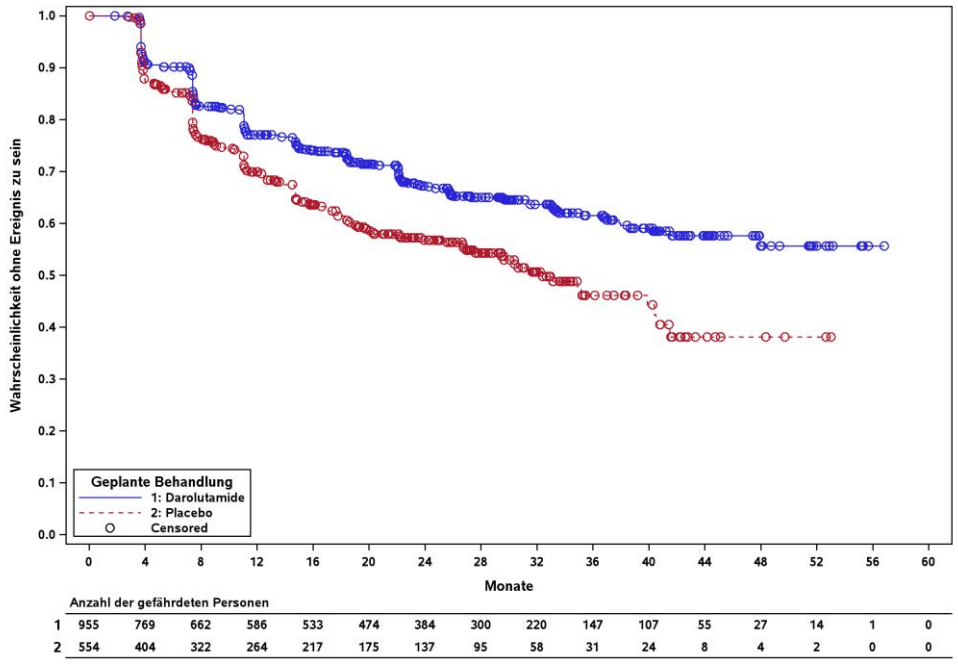


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

In der Darolutamid-Population war zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts bei weniger Patienten eine signifikante Verschlechterung der Schmerzprogression um mindestens 2 Punkte zu verzeichnen (24,9% vs. 30,3%; HR 0,66; 95%-KI [0,54; 0,81]; p≤0,001; Tabelle 4-53, Abbildung 13). Die mediane Dauer bis zu einer Verschlechterung der Schmerzprogression um mindestens 2 Punkte betrug im Kontrollarm 26,9 Monate. Im Darolutamid-Arm wurde der Median bis zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts bestätigten den signifikanten Vorteil zugunsten von Darolutamid im Hinblick auf die Patienten mit einer Verschlchterung der Schmerzprogression um mindestens 2 Punkte (HR 0,67; 95%-KI [0,56; 0,80]; p≤0,001; Tabelle 4-53, Abbildung 14).

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.7 Morbidität – Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Der Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten Opioideinnahme aufgrund krebsbedingter Schmerzen. Erhebung: Behandlungen mit Opioiden wurden gemäß Operationalisierung durch den Sponsor über die Erfassung der Begleitmedikation auf Grundlage des ATC-Codes beginnend mit „N02A“ identifiziert und durch den Prüfarzt bewertet.. Der Endpunkt wurde ab dem Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Visite zum Behandlungsende (Visite 1/Tag 1, Visite 2/Tag 15, Visite 3/Tag 29, Visite 4/Woche 16 und nachfolgend alle 16 Wochen) erhoben. Auswertung: Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen” erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der Zeit bis zum ersten Opioideinsatz durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-55 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ in der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	26 (2,7)	NB [40,8; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	0,58 [0,32; 1,03] p=0,062	0,058

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

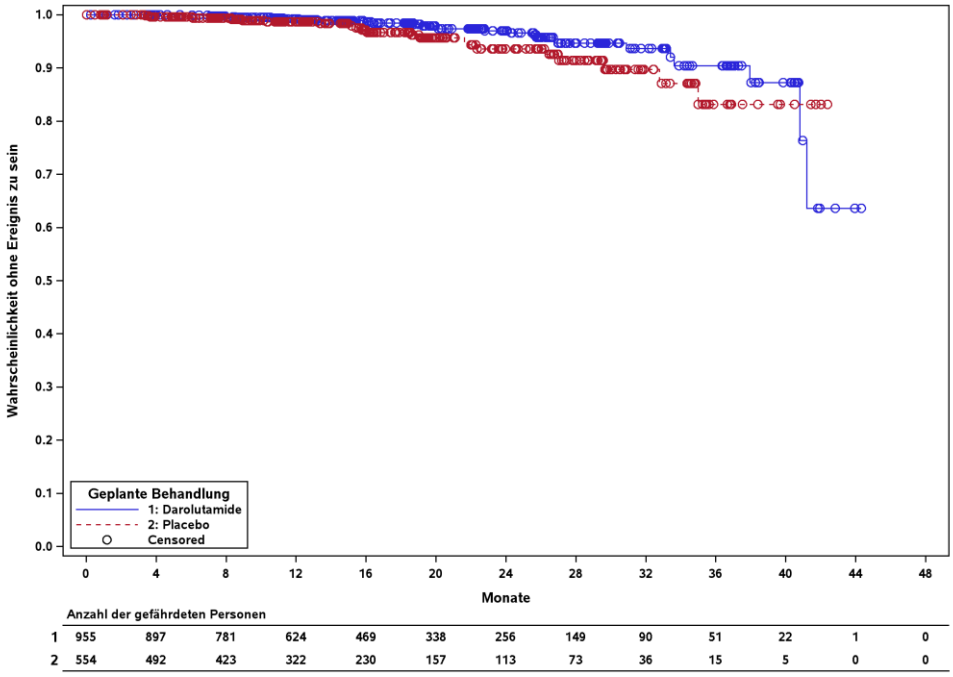


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Im Verlauf der ARAMIS-Studie wurden nur bei wenigen Patienten Opioide aufgrund krebsbedingter Schmerzen eingesetzt (2,7% der Patienten in der Darolutamid-Population vs. 3,8% der Patienten im Kontrollarm, Tabelle 4-56). Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen zeigte sich im Beobachtungszeitraum bis zum 1. Datenschnitt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid mit einem HR von 0,58 (95%-KI [0,32; 1,03]; p=0,062; Tabelle 4-56, Abbildung 15). Dies bedeutet, dass das Risiko für den Bedarf der Einnahme von Opioiden aufgrund krebsbedingter Schmerzen im Behandlungarm mit Darolutamid im Beobachtungszeitraum um 42% geringer war im Vergleich zur Behandlung mit Placebo. Die mediane Zeit bis zum ersten Opioid-einsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen wurde zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts in keiner der beiden Studienpopulationen erreicht.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Daten zu diesem Endpunkt wurden für den 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben.

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

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.8 Morbidität – Metastasenfreies Überleben (MFS)

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von „Metastasenfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Der Endpunkt „Metastasenfreies Überleben” (MFS) war definiert als die Zeit ab der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Evidenz einer Metastase oder bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die Bewertung des primären Endpunkts MFS umfasste die radiographische Beurteilung von Brustkorb, Bauch und Becken mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die Beurteilung von Knochenerkrankungen mittels Knochenszintigraphie zum Zeitpunkt des Screenings (Baseline) und alle 16 Wochen bis zur ersten Evidenz einer Metastase. Das Fehlen bzw. Vorhandensein von Metastasen wurde mittels verblindetem, unabhängigen, zentralen Review (*Blinded Independent Central Review*, BICR) im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase bewertet. Die konventionelle CT/MRT wurde mit einer Schichtdicke von ≤10mm, die Spiral-CT mit einer Schichtdicke von ≤5mm durchgeführt. Beide Rekonstruktionen wurden sowohl mit einem Knochen- als auch einem Weichteilalgorithmus durchgeführt. Eine Knochenmetastase war definiert als das Auftreten einer oder mehrerer BICR-bestätigter Läsionen. Sofern BICR-bestätigte Veränderungen im Knochenscan auftraten, so musste ein Bestätigungsscan der fraglichen Region mittels CT/MRT oder Röntgenaufnahme erfolgen. Eine anatomische Bildgebung, die bis zu zwei Wochen vor oder nach dem Knochenscan durchgeführt wurde, konnte als Bestätigungsscan verwendet werden. Das Vorhandensein von Knochenmetastasen wurde dem Datum des Knochenscans zugeordnet, an dem die Läsion erstmals identifiziert worden war. Weichteilmetastasen waren definiert als neu diagnostizierte pathologische Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation oder andere pathologische Läsion gemäß der *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST)-Kriterien 1.1. Neue progressive, regionäre, pathologische Lymphknoten wurden nicht als Metastasen definiert. Sämtliche Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, waren gemäß BICR radiographisch nachgewiesen metastasenfrei. Im Rahmen des BICR wurden jedoch für die Wirksamkeitsbewertung alle Scans, einschließlich der Basisscans zur Feststellung von Metastasen erneut überprüft. Während dieser Überprüfung wurden einige Patienten retrospektiv mit Metastasen klassifiziert, die bereits zu Studienbeginn vorhanden waren. Insofern eine Metastase durch das BICR bestätigt wurde, so musste der Patient von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen werden. Wurde die Metastasierung nicht durch das BICR bestätigt, so konnte der Patienten die Studienbehandlung wie geplant fortführen. Patienten mit neuen oder progressiven, regionären, pathologischen Lymphknoten setzten die Studienbehandlung ebenfalls wie geplant fort.

Studie	Operationalisierung
	Erhebung: Das MFS wurde im Rahmen der Behandlungsphase vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Auftreten der ersten bestätigten Metastase alle 16 Wochen erhoben. Auswertung: Für die Analyse des MFS wurde der Todesfall ohne vorhergehende dokumentierte Metastasierung und nicht später als nach zwei aufeinanderfolgenden radiologischen Bewertungsintervallen nach der vorhergehenden Bewertung als Ereignis betrachtet. Patienten, die nicht verstarben und keine Metastasierung aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert. Patienten mit dokumentierter Metastasierung zu Studienbeginn wurden als Patienten mit MFS-Ereignis zum Zeitpunkt der Randomisierung betrachtet. Da bereits zu Studienbeginn bestehende Metastasen zu einer Unterschätzung des Behandlungseffektes führen, wurde eine zusätzliche Analyse des MFS durchgeführt bei der Patienten zensiert wurden, die zum Zeitpunkt der Randomisierung Metastasen aufwiesen. Die Auswertung des MFS wurde durchgeführt, sobald annähernd 385 MFS-Ereignisse beobachtet worden waren. Die Auswertung erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Bei der Analyse zum Vergleich des metastasenfreien Überlebens wurden Log-rank-Tests durchgeführt. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungsstrata ermittelt. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Metastasenfreies Überleben" erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich des metastasenfreien Überlebens durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt MFS adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-58 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für „Metastasenfreies Überleben“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Metastasenfreies Überleben (MFS) – unzensiert*								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	221 (23,1)	40,4 [34,3; NB]	554	216 (39,0)	18,4 [15,5; 22,3]	0,41 [0,34; 0,50] **p≤0,001**	**<0,001**
Metastasenfreies Überleben (MFS) – zensiert**								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	171 (17,9)	40,5 [35,8; NB]	554	177 (31,9)	22,1 [18,3; 25,8]	0,36 [0,29; 0,44] **p≤0,001**	**<0,001**

* Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) unzensiert

** Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) zensiert

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

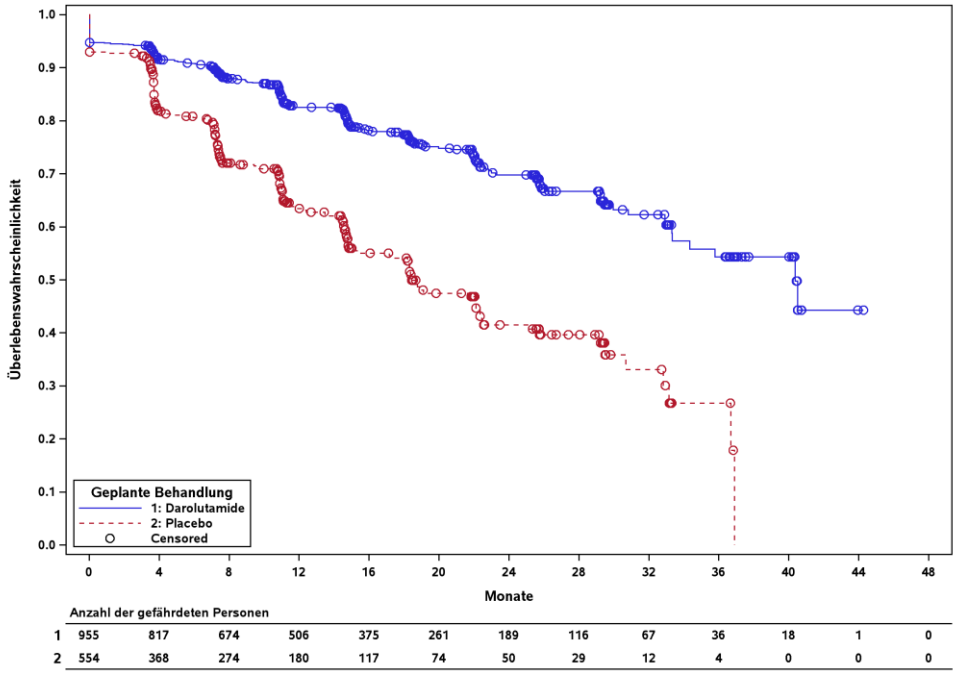


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ – unzensiert der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

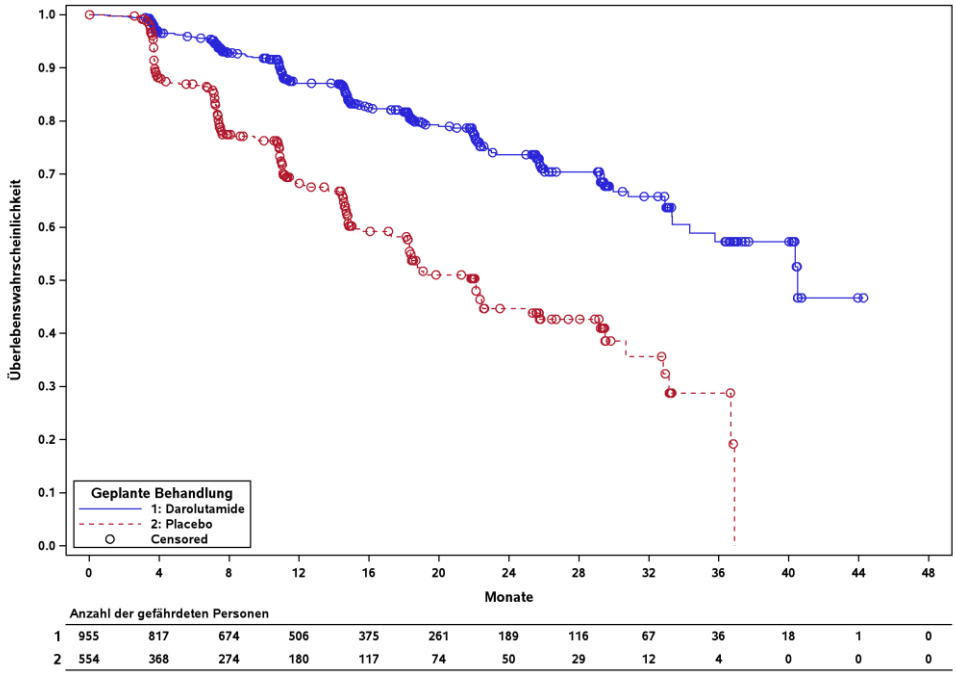


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ – zensiert der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts für die primäre Analyse waren in der ARAMIS-Studie insgesamt 437 MFS-Ereignisse eingetreten; 221 (23,1%) Patienten in der Darolutamid-Population und 216 (39,0%) Patienten im Kontrollarm wiesen ein MFS-Ereignis auf (Tabelle 4-59). Hinsichtlich des MFS wurde ein signifikanter Behandlungseffekt mit einem HR von 0,41 (95%-KI [0,34; 0,50]; p≤0,001) beobachtet. Dieser spiegelt im Beobachtungszeitraum ein um 59% reduziertes Risiko für die Entstehung von Metastasen oder den Tod in der Darolutamid-Population im Vergleich zum Kontrollarm wider. Die mediane Dauer des MFS betrug 40,4 Monate (95%-KI [34,3; NB]) in der Darolutamid-Population im Vergleich zu 18,4 Monaten (95%-KI [15,5; 22,3]) im Kontrollarm mit einem klinisch bedeutsamen Unterschied von 22 Monaten zugunsten von Darolutamid (Tabelle 4-59, Abbildung 16).

Bei der zusätzlichen Analyse des MFS anhand zensierter Daten von Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung Metastasen aufwiesen, zeigten sich bei einem HR von 0,36 (95%-KI [0,29; 0,44]; p≤0,001) vergleichbare Ergebnisse zur unzensierten Analyse des MFS (Tabelle 4-59, Abbildung 17).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Daten zu diesem Endpunkt wurden für den 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben.

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9 Morbidität – Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Das progressionsfreie Überleben (*Progression Free Survival*, PFS) war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zum Auftreten einer gemäß verblindetem, unabhängigen, zentralen Review (*Blinded, Independent Central Review*, BICR) festgestellten radiologischen Krankheits-progression, einschließlich Progression der pathologischen Beckenlymphknoten sowie neu

Studie	Operationalisierung
	aufgetretene pathologische Lymphknoten, die ober- oder unterhalb der Aortenbifurkation detektiert worden waren oder Tod aus jeglichem Grund, je nachdem was früher eintrat. Erhebung: Für die radiologische Progressionskomponente von PFS wurden sämtliche Fernmetastasen-Ereignisse, die für den Endpunkt metastasenfreies Überleben (MFS) nachgewiesen worden waren und sämtliche lokale radiologische Progressionsereignisse gemäß RECIST-Bewertung zusammengefasst. Sofern beide Formen der radiologischen Progression beobachtet wurden, wurde das frühere Ereignis ausgewählt. Das PFS wurde im Rahmen der Behandlungsphase vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten radiologisch bestätigten Progression alle 16 Wochen erhoben. Auswertung: Sämtliche Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden waren, waren gemäß BICR radiographisch nachgewiesen metastasenfrei. Im Rahmen des BICR wurden jedoch für die Wirksamkeitsbewertung alle Scans einschließlich der Basisscans zur Feststellung von Metastasen erneut überprüft. Während dieser Überprüfung wurden einige Patienten retrospektiv mit Metastasen klassifiziert, die bereits zu Studienbeginn vorhanden waren. Die Auswertung des PFS erfolgte unzensiert nach Vorliegen von Metastasen zu Studienbeginn. Darüber hinaus wurde eine zusätzliche Analyse durchgeführt, bei der die Patienten zensiert wurden, die zu Studienbeginn Metastasen aufwiesen. Die Auswertung des progressionsfreien Überlebens erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungs-gruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich des progressionsfreien Überlebens durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt PFS adäquat umgesetzt. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-61 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Progressionsfreies Überleben (PFS) – unzensiert*								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	255 (26,7)	36,8 [32,9; NB]	554	258 (46,6)	14,8 [11,8; 18,4]	0,38 [0,32; 0,45] **p≤0,001**	**<0,001**
Progressionsfreies Überleben (PFS) – zensiert**								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	205 (21,5)	40,4 [34,3; NB]	554	219 (39,5)	18,3 [14,7; 21,6]	0,33 [0,27; 0,40] **p≤0,001**	**<0,001**

* Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) unzensiert

** Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) zensiert

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

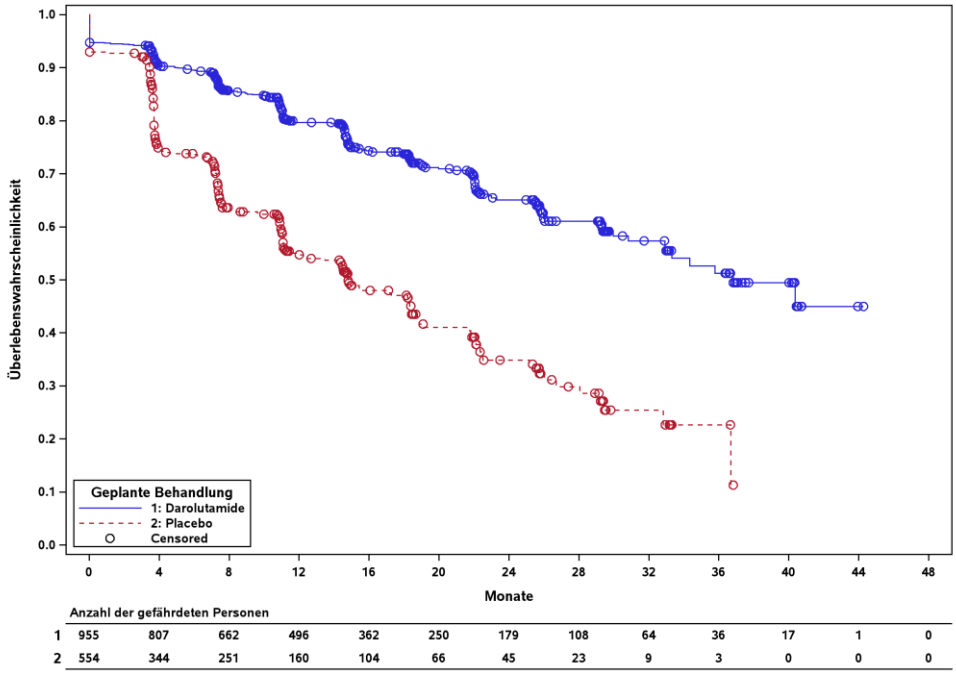


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ – unzensiert der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

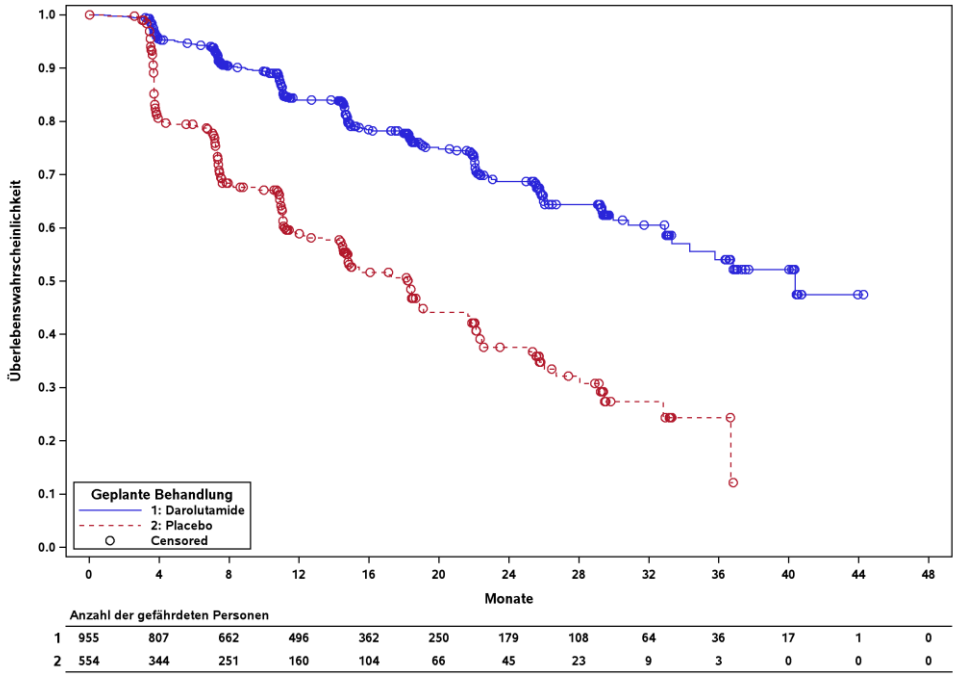


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ – zensiert der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Insgesamt wiesen in der ARAMIS-Studie 26,7% der Patienten in der Darolutamid-Population und 46,6% der Patienten im Kontrollarm eine radiologisch bestätigte Krankheitsprogression auf oder waren verstorben (Tabelle 4-62). Die Dauer des PFS war in der Darolutamid-Population mit 36,8 Monaten (95%-KI [32,9; NB]) länger als im Kontrollarm mit 14,8 Monaten (95%-KI [11,8; 18,4]). Die Behandlung mit Darolutamid reduzierte das Risiko einer Krankheitsprogression im Beobachtungszeitraum bis zum 1. Datenschnitt im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant um 62% (HR 0,38 (95%-KI [0,32; 0,45]; p≤0,001; Tabelle 4-62, Abbildung 18).

Bei der zusätzlichen Analyse des PFS mit zensierten Patienten, die zum Zeitpunkt der Randomisierung Metastasen aufwiesen zeigten sich bei einem HR von 0,33 (95%-KI [0,27; 0,40]; p ≤0,001) vergleichbare Ergebnisse zur unzensierten Analyse des PFS (Tabelle 4-59, Abbildung 19).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Daten zu diesem Endpunkt wurden für den 2. Datenschnitt nicht mehr erhoben.

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.10 Morbidität – EQ-5D VAS

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „EQ-5D VAS“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Der *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D) ist ein generisches Messinstrument zur Beurteilung des Gesundheitszustandes, welcher bereits in verschiedenen Krebspopulationen verwendet und validiert wurde [Pickard 2007b]. Im vorliegenden Dossier wurde zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patienten der EQ-5D in der Version *European Quality of Life 5 Dimensions 3 Level Version* (EQ-5D-3L) herangezogen. Der EQ-5D-3L setzt sich aus einem deskriptiven Teil (EQ-5D), bestehend aus fünf

Studie	Operationalisierung
	Dimensionen und drei Bewertungslevels, und einer visuellen Analogskala (*Visual Analogue Scale*, EQ VAS) zusammen. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Ergebnisse der EQ-5D VAS dargestellt, da der deskriptive Teil des EQ-5D-3L nur populationsbezogen interpretierbar ist. Auf der EQ-5D VAS können die Befragten ihren eigenen aktuellen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala mit einem Wertebereich von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheits-zustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzen. Erhebung: Der EQ-5D wurde an Tag 1, Woche 16 (Visite 4) sowie zum Behandlungsende durch den Patienten ausgefüllt. Für Patienten, die nach Ende der doppelblinden Behandlungsphase von Placebo zu Darolutamid wechselten, wurde der Zeitpunkt des Wechsels als Behandlungsende gewertet. Diese Regelung wurde so erst durch Amendment 2 und 3 des Studienprotokolls eingeführt. Vorher wurde der EQ-5D alle 16 Wochen erhoben. Es gibt somit eine Teil-Patientenpopulation, für die EQ-5D Bögen zu deutlich mehr Zeitpunkten vorliegen. Aus diesem Grund wurde für den Endpunkt eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt. Auswertung: Die Auswertung der EQ-5D VAS erfolgte anhand des FAS. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, wobei für die Analyse ausschließlich Patienten einbezogen wurden, für die eine Erhebung zu Studienbeginn sowie mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „EQ-5D VAS“ erfolgte über eine Ereignis-zeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Klinisch bedeutsame Veränderungen werden anhand der Zeit bis zur Verschlechterung bzw. Verbesserung dargestellt. Als minimal klinisch bedeutsame Veränderung (*Minimal Important Difference*, MID) wird gemäß der Validierungsstudie von Pickard et al. (2007) eine Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7 und 10 Punkte angesehen [Pickard 2007a]. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-rank-Test zum Vergleich der HRQoL gemäß EQ5D VAS durchgeführt. Zusätzlich zur Primäranalyse wurde eine *Mixed Effect Model Repeat Measurement* (MMRM)-Analyse durchgeführt, wobei nur Patienten ausgewertet wurden, für die mehr als zwei Datenpunkte verfügbar waren. Die MMRM-Analyse wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da es sich hierbei lediglich um eine unterstützende Analyse handelt.

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

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

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „EQ-5D VAS“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ wird daher insgesamt mit niedrig bewertet (Tabelle 4-64 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS **Erhebungszeitpunkt**	**Darolutamid**				**Placebo**			
	FAS	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklauf-quote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**	**FAS**	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklauf-quote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**
Screening	955	925 (96,9)	955	925 (96,9)	554	538 (97,1)	554	538 (97,1)
Visite 1/Tag 1	955	924 (96,8)	955	924 (96,8)	554	539 (97,3)	554	539 (97,3)
Visite 4/Woche 16	955	872 (91,3)	913	872 (95,5)	554	490 (88,4)	516	490 (95,0)
Visite 5/Woche 32*	955	21 (2,2)	848	21 (2,5)	554	7 (1,3)	395	7 (1,8)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	106 (11,1)	241	106 (44,0)	554	134 (24,2)	291	134 (46,0)

*Mit den Protokolländerungen Nr. 2 und Nr. 3 wurde eingeführt, dass der EQ-5D lediglich zum Zeitpunkt des Screenings, der Visite 1, der Visite 4 sowie bei der Visite zum Behandlungsende von den Patienten ausgefüllt werden soll, anstatt wie zuvor alle 16 Wochen bis zur Visite zum Behandlungsende. Aus diesem Grund gibt es für einige wenige Patienten noch eine Erhebung zum Zeitpunkt von Visite 5, die jedoch nicht aussagekräftig ist.

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

Tabelle 4-66: Ergebnisse für „EQ-5D VAS“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**Log-rank p-Wert[c]**
Verbesserung MID 7								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	242 (25,3)	6,0 [4,0; NB]	554	127 (22,9)	26,9 [12,3; NB]	0,82 [0,66; 1,02] p=0,070	0,058
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	311 (32,6)	40,2 [33,2; 40,7]	554	148 (26,7)	33,1 [24,6; 41,3]	1,05 [0,86; 1,29] p=0,622	0,614
Verschlechterung MID 7								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	259 (27,1)	5,6 [4,0; 12,0]	554	163 (29,4)	8,6 [7,4; 13,8]	1,13 [0,93; 1,38] p=0,231	0,213
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	393 (41,2)	25,9 [22,6; 29,5]	554	191 (34,5)	19,5 [16,0; 23,8]	0,87 [0,72; 1,03] p=0,112	0,102
Verbesserung MID 10								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	227 (23,8)	19,7 [5,3; NB]	554	120 (21,7)	26,9 [13,2; NB]	0,82 [0,65; 1,03 p=0,083	0,071
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	293 (30,7)	40,5 [36,8; 45,2]	554	140 (25,3)	33,1 [28,2; NB]	1,06 [0,86; 1,30] p=0,596	0,587

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]	Log-rank p-Wert[c]
Verschlechterung MID 10								
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	248 (26,0)	10,2 [4,4; 12,5]	554	151 (27,3)	9,4 [8,3; 15,9]	1,18 [0,96; 1,45] p=0,120	0,107
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	378 (39,6)	27,7 [24,7; 31,1]	554	175 (31,6)	20,2 [18,5; 32,5]	0,91 [0,75; 1,09] p=0,296	0,284

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

c: p-Wert berechnet mittels Log-rank-Test stratifiziert nach den Faktoren PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein.

MID: *Minimal Important Difference*; NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

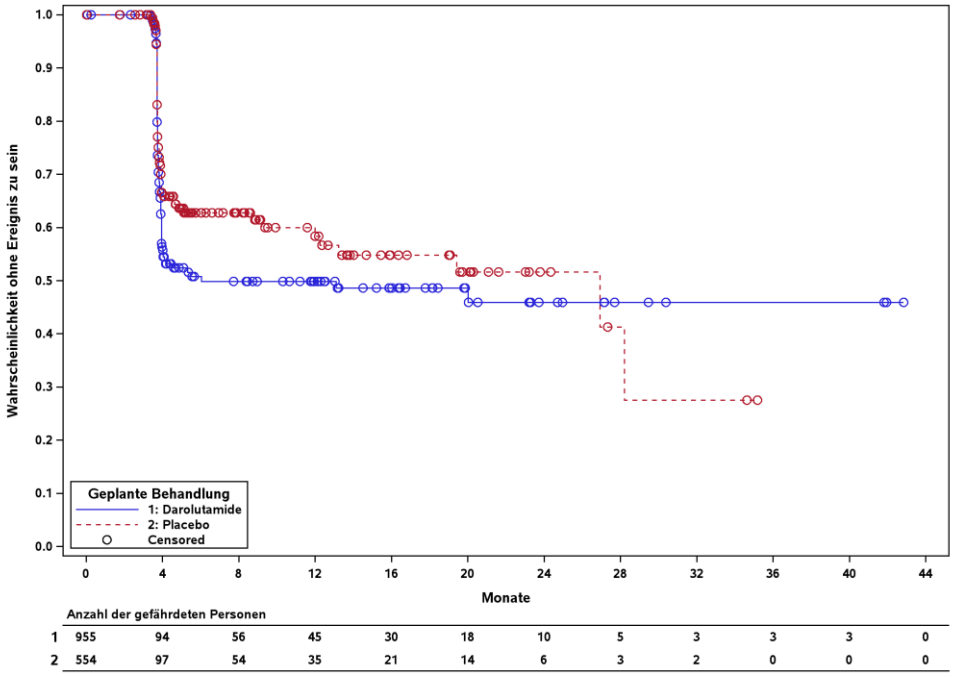


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

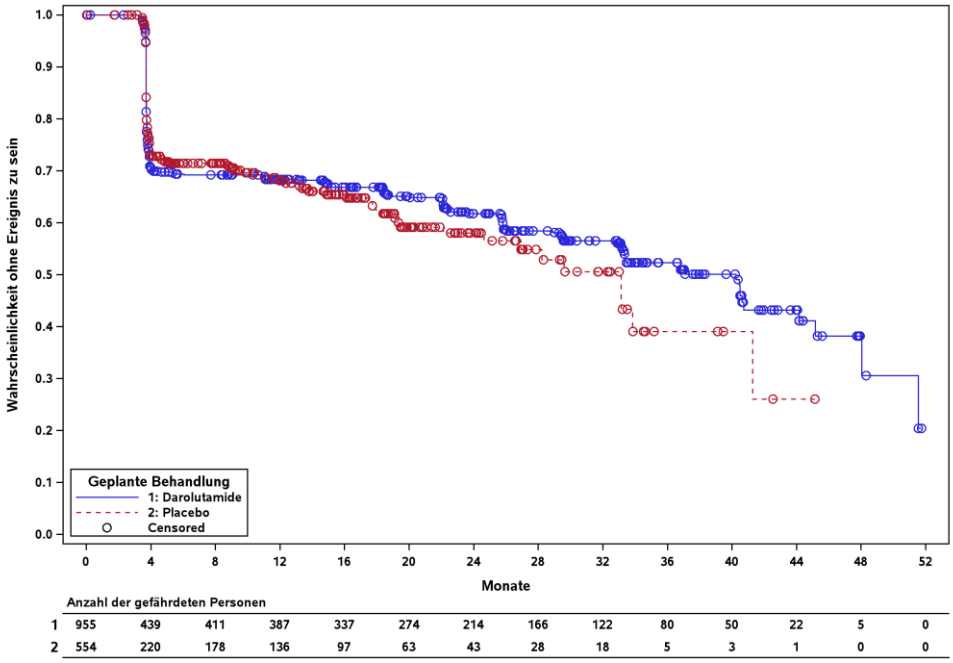


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 7) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

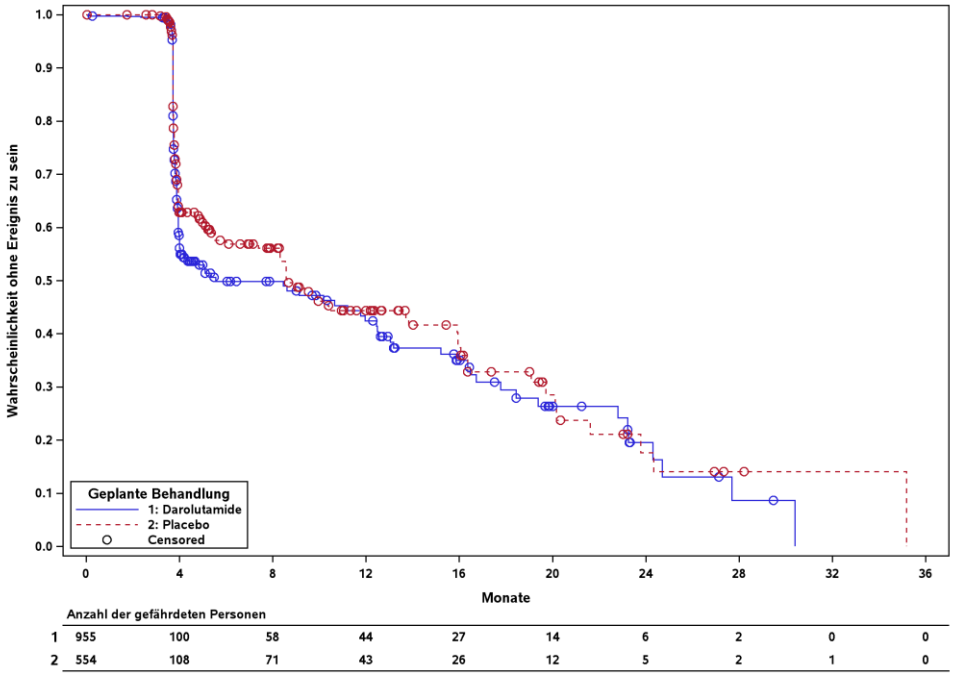


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

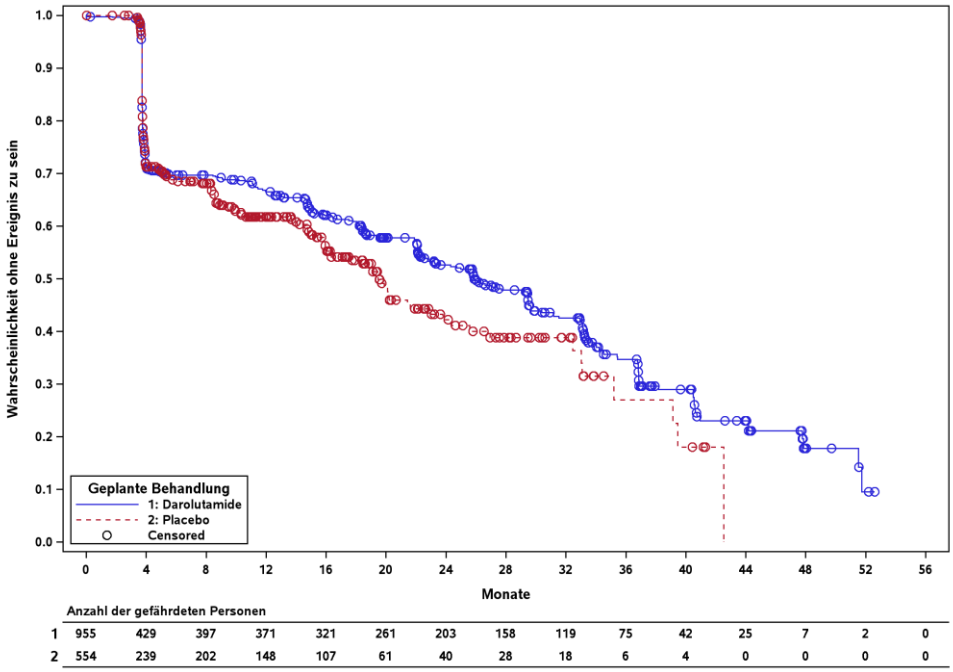


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 7) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

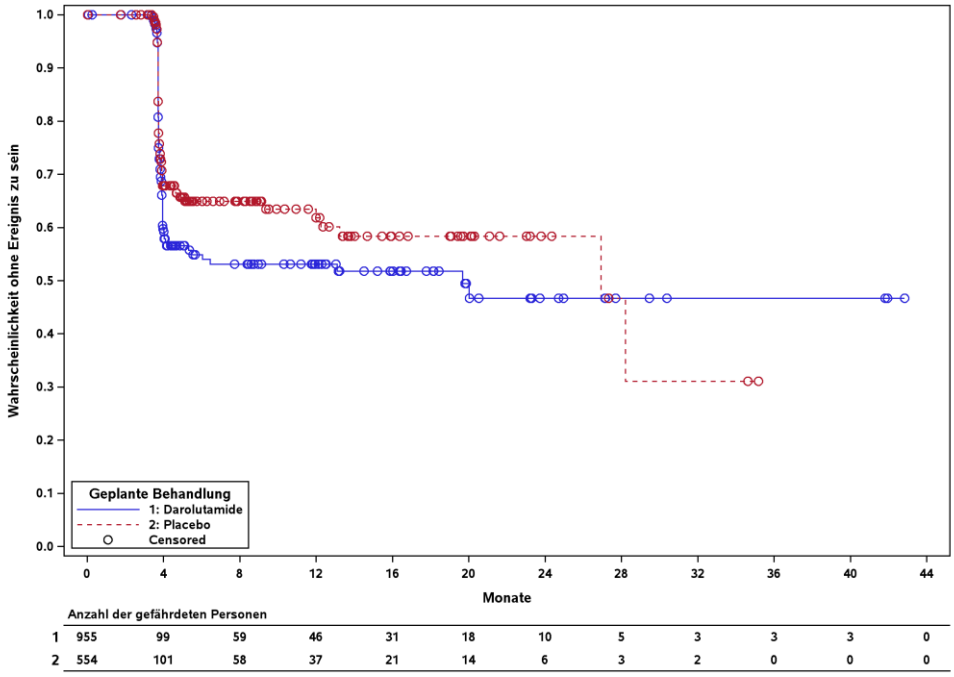


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

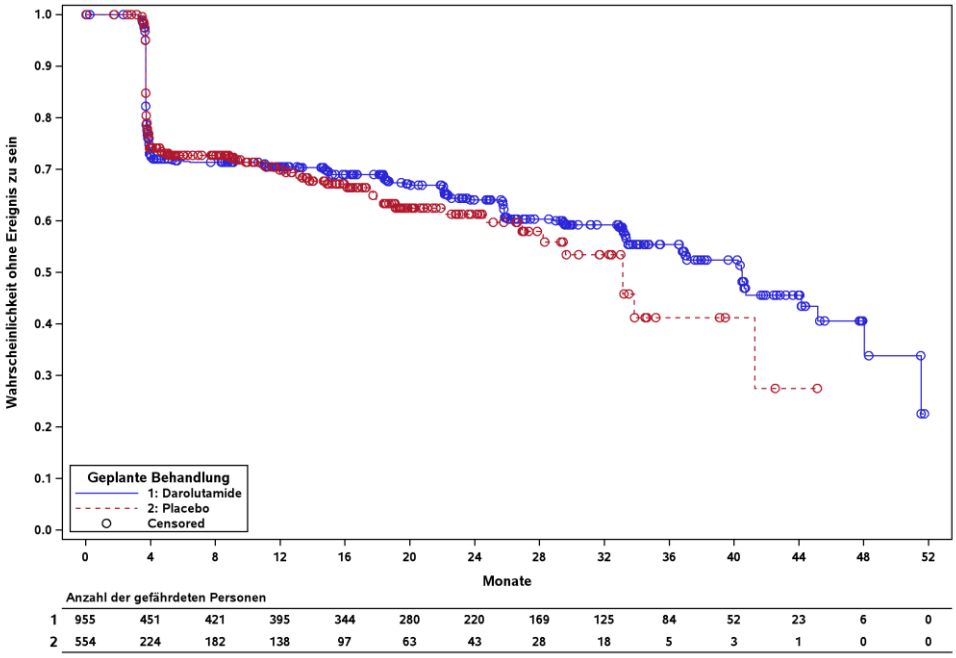


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 10) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

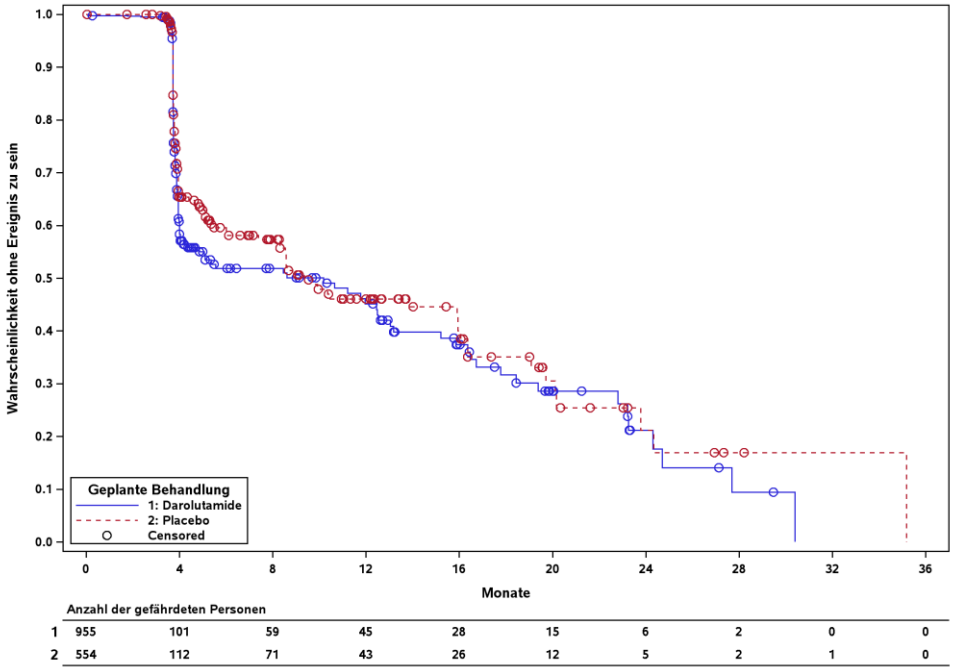


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

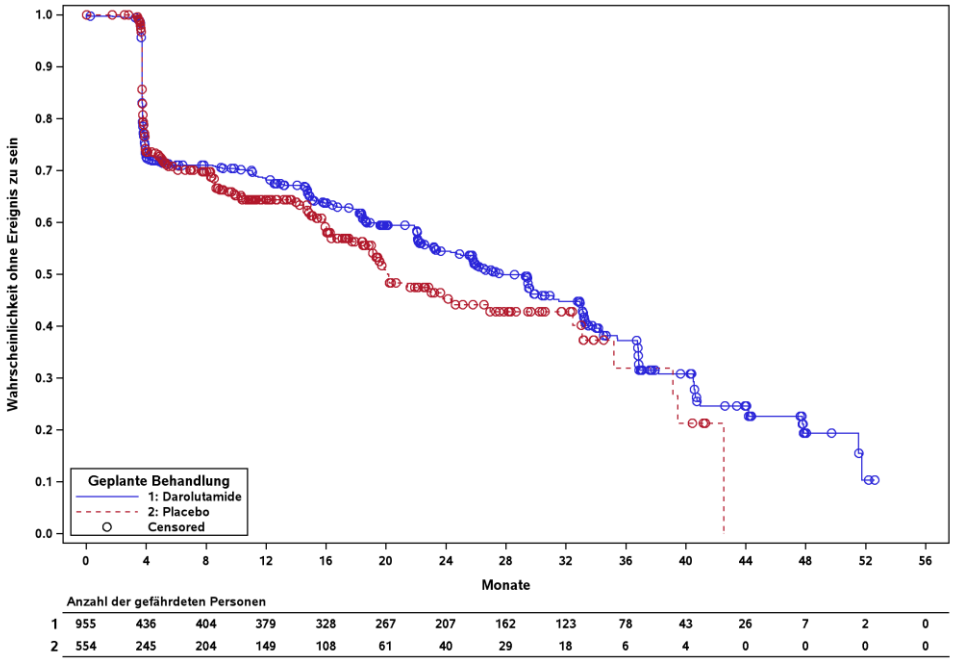


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 10) gemäß EQ-5D VAS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

In der ARAMIS-Studie zeigten sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts weder im Hinblick auf eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustands gemäß der visuellen

Analogskala des EQ-5D um mindestens 7 Punkte noch um eine Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 10 Punkte signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-66, Abbildung 20, Abbildung 22, Abbildung 24, Abbildung 26).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts bestätigten die zuvor genannten Ergebnisse des 1. Datenschnitts. Somit konnten auch hier keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS beobachtet werden (Tabelle 4-66, Abbildung 21, Abbildung 23, Abbildung 25, Abbildung 27).

Die Darstellung der Ergebnisse aus den MMRM-Analysen sowie den dazugehörigen Verlaufsgrafiken für diesen Endpunkt erfolgt lediglich im separaten Anhang des Moduls, da es sich hierbei um unterstützende Analysen des Endpunktes handelt [Bayer Vital GmbH 2020a, Bayer Vital GmbH 2020b, Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g].

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Die Lebensqualität wurde anhand des Fragebogens *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate Version 4* (FACT-P) erhoben. Der FACT-P dient zur Bewertung der prostatakrebsbezogenen Lebensqualität und wurde an Patienten mit Prostatakrebs validiert. Der FACT-P besteht aus 27 Items zu den folgenden vier Bereichen: • physisches Wohlbefinden (*physical well-being*),

Studie	Operationalisierung
	• soziales/familiäres Wohlbefinden (*social/family well-being*), • emotionales Wohlbefinden (*emotional well-being*) und • funktionelles Wohlbefinden (*functional well-being*). Ferner beinhaltet der FACT-P auch eine prostatakrebsspezifische Subskala: • Prostatakrebs-Subskala (*Prostate Cancer Subscale*, PCS) Die PCS besteht aus 12 spezifischen Items zur Bewertung prostatabezogener Symptome. Jedes Item wurde anhand einer 5-stufigen Likert-Skala (0 bis 4) beantwortet. Der FACT-P Gesamtscore entspricht der Summe der Scores aller 39 Items des Fragebogens und liegt zwischen 1 und 156. Je höher der Score, desto besser die Lebensqualität von Prostatakrebspatienten. Erhebung: Der FACT-P Gesamtscore wurde an Tag 1, Woche 16 (Visite 4) sowie zum Behandlungsende durch den Patienten ausgefüllt. Für Patienten, die nach Ende der doppelblinden Behandlungsphase von Placebo zu Darolutamid wechselten, wurde der Zeitpunkt des Wechsels als Behandlungsende gewertet. Diese Regelung wurde so erst durch Amendment 3 zum Studienprotokoll eingeführt, so dass es theoretisch eine Teil-Patientenpopulation geben könnte, für die mehr Messpunkte vorliegen. Allerdings liegen für den FACT-P Gesamtscore ab Visite 5 kaum noch Daten vor, im Darolutamid-Arm ist die Rücklaufquote ab Visite 5 sogar Null (siehe Abbildung 28). Aus diesem Grund wurde der FACT-P Gesamtscore nur zum Zeitpunkt von Woche 16 (Visite 4) analysiert. Demgegenüber wurde die PCS des FACT-P zum Zeitpunkt des Screenings, Visite 1/Tag 1 und anschließend alle 16 Wochen bis zum Ende der Nachbeobachtung sowie zur Visite zum Behandlungsende erhoben. Auswertung: Die Auswertung des FACT-P-Fragebogens sowie der Subskalen erfolgte anhand des *Full Analysis Sets* (FAS). Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, wobei für die Lebensqualitätsanalyse ausschließlich Patienten einbezogen wurden, für die eine Erhebung zu Studienbeginn sowie mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn bzw. mehr als zwei Erhebungen nach Studienbeginn für die PCS vorlagen. Die Häufigkeit fehlender Messungen wurde pro Behandlungsarm zusammengefasst. *FACT-P Gesamtscore und Subskalen (ausgenommen PCS)* Für den FACT-P Gesamtscore sowie die Subskalen, mit Ausnahme der PCS, wurden Responderanalysen bezüglich der Anzahl an Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung durchgeführt, wobei eine Verbesserung/Verschlechterung bei den Subskalen als ein Unterschied von mindestens ≥3 Punkte gegenüber Studienbeginn und ≥10 Punkte im Gesamtscore entsprechend der Auswertung in der Zulassungsstudie ARAMIS definiert war. Da der FACT-P lediglich zum Zeitpunkt des Screenings, Visite 1/Tag 1, Visite 4/Woche 16 sowie zum Behandlungsende durch den Patienten ausgefüllt wurde, erfolgte die Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mittels *Risk Ratios* und zugehörigen Konfidenzintervallen. *FACT-P PCS* Die Auswertung der PCS erfolgte anhand einer Analyse der Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung der Lebensqualität. Die Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung der Lebensqualität war definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zu einer Verbesserung/Verschlechterung des Scores auf der PCS. Eine Verbesserung/Verschlechterung war ebenfalls in Anlehnung an die Zulassungsstudie ARAMIS definiert als ein Unterschied von mindestens ≥3 Punkten gegenüber Studienbeginn. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde eine *Mixed Effect Model Repeat Measurement* (MMRM)-Analyse durchgeführt, wobei nur Patienten ausgewertet wurden, für die mehr als zwei Datenpunkte verfügbar waren. Die MMRM-Analyse wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da es sich hierbei lediglich um eine unterstützende Analyse

Studie	Operationalisierung
	handelt.

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FACT-P Gesamtscore und Subskalen (ausgenommen PCS)						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
FACT-P PCS						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde sowohl anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P“ adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P“ wird daher insgesamt mit niedrig bewertet (Tabelle 4-68 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

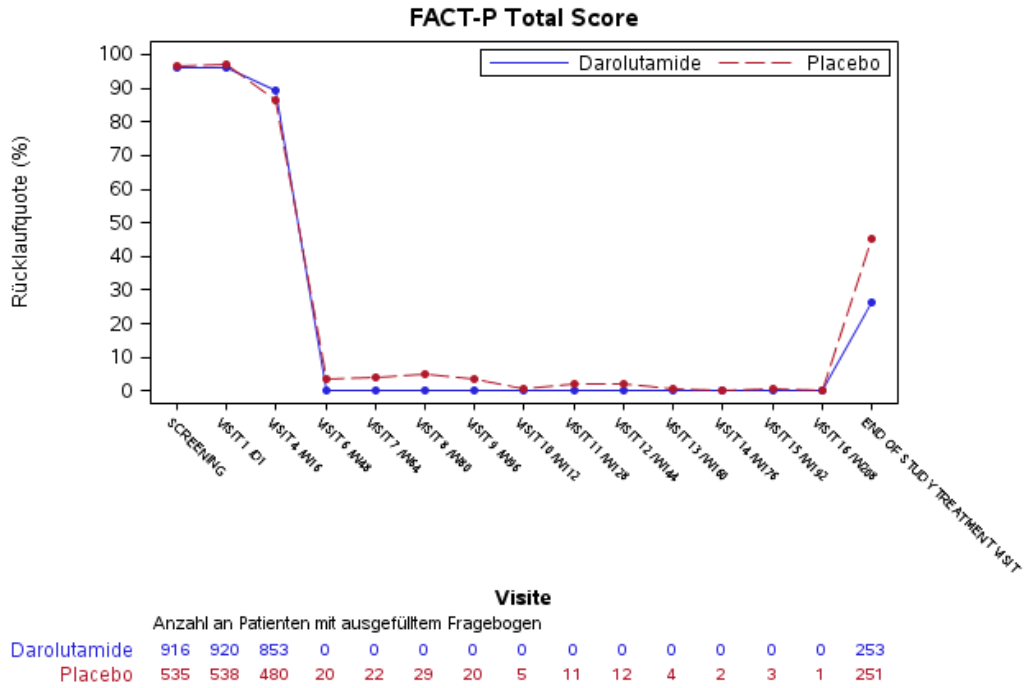
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FACT-P Gesamtscore und Subskalen (ausgenommen PCS) nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	**Darolutamid + ADT**				**Placebo + ADT**			
	FAS	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**	**FAS**	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**
Screening	955	916 (95,9)	955	916 (95,9)	554	535 (96,6)	554	535 (96,6)
Visite 1/Tag 1	955	920 (96,3)	955	920 (96,3)	554	538 (97,1)	554	538 (97,1)
Visite 4/Woche 16	955	853 (89,3)	913	853 (93,4)	554	480 (86,6)	516	480 (93,0)
Visite 6/Woche 48	955	0 (0,0)	780	0 (0,0)	554	20 (3,6)	319	20 (6,3)
Visite 7/Woche 64	955	0 (0,0)	714	0 (0,0)	554	22 (4,0)	269	22 (8,2)
Visite 8/Woche 80	955	0 (0,0)	662	0 (0,0)	554	29 (5,2)	233	29 (12,4)
Visite 9/Woche 96	955	0 (0,0)	609	0 (0,0)	554	20 (3,6)	204	20 (9,8)
Visite 10/Woche 112	955	0 (0,0)	522	0 (0,0)	554	5 (0,9)	165	5 (3,0)
Visite 11/Woche 128	955	0 (0,0)	406	0 (0,0)	554	11 (2,0)	122	11 (9,0)
Visite 12/Woche 144	955	0 (0,0)	315	0 (0,0)	554	12 (2,2)	78	12 (15,4)
Visite 13/Woche 160	955	0 (0,0)	206	0 (0,0)	554	4 (0,7)	50	4 (8,0)
Visite 14/Woche 176	955	0 (0,0)	147	0 (0,0)	554	2 (0,4)	37	2 (5,4)
Visite 15/Woche 192	955	0 (0,0)	89	0 (0,0)	554	3 (0,5)	26	3 (11,5)
Visite 16/Woche 208	955	0 (0,0)	55	0 (0,0)	554	1 (0,2)	13	1 (7,7)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	253 (26,5)	351	253 (72,1)	554	251 (45,3)	336	251 (74,7)

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]



Anzahl an Patienten mit ausgefülltem Fragebogen

Darolutamide	916	920	853	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	253
Placebo	535	538	480	20	22	29	20	5	11	12	4	2	3	1	251

Abbildung 28: Grafische Darstellung der Rücklaufquoten für den FACT-P [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des FACT-P PCS nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	**Darolutamid + ADT**				**Placebo + ADT**			
	FAS	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**	**FAS**	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**
Screening	955	935 (97,9)	955	935 (97,9)	554	540 (97,5)	554	540 (97,5)
Visite 1/Tag 1	955	938 (98,2)	955	938 (98,2)	554	546 (98,6)	554	546 (98,6)
Visite 4/Woche 16	955	887 (92,9)	913	887 (97,2)	554	501 (90,4)	516	501 (97,1)
Visite 5/Woche 32	955	843 (88,3)	858	843 (98,3)	554	395 (71,3)	405	395 (97,5)
Visite 6/Woche 48	955	765 (80,1)	780	765 (98,1)	554	302 (54,5)	319	302 (94,7)
Visite 7/Woche 64	955	700 (73,3)	714	700 (98,0)	554	258 (46,6)	269	258 (95,9)
Visite 8/ Woche 80	955	650 (68,1)	662	650 (98,2)	554	225 (40,6)	233	225 (96,6)
Visite 9/Woche 96	955	594 (62,2)	609	594 (97,5)	554	195 (35,2)	204	195 (95,6)
Visite 10/Woche 112	955	496 (51,9)	522	496 (95,0)	554	156 (28,2)	165	156 (94,5)
Visite 11/Woche 128	955	377 (39,5)	406	377 (92,9)	554	116 (20,9)	122	116 (95,1)
Visite 12/Woche 144	955	287 (30,1)	315	287 (91,1)	554	75 (13,5)	78	75 (96,2)
Visite 13/Woche 160	955	187 (19,6)	206	187 (90,8)	554	48 (8,7)	50	48 (96,0)
Visite 14/Woche 176	955	138 (14,5)	147	138 (93,9)	554	36 (6,5)	37	36 (97,3)
Visite 15/Woche 192	955	78 (8,2)	89	78 (87,6)	554	24 (4,3)	26	24 (92,3)
Visite 16/Woche 208	955	52 (5,4)	55	52 (94,5)	554	12 (2,2)	13	12 (92,3)
Visite 17/Woche 224	955	28 (2,9)	33	28 (84,8)	554	4 (0,7)	5	4 (80,0)
Visite 18/Woche 240	955	11 (1,2)	15	11 (73,3)	554	4 (0,7)	4	4 (100,0)
Visite 19/Woche 256	955	1 (0,1)	1	1 (100,0)	554	0 (0,0)	0	0 (0,0)

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT				Placebo + ADT			
	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	287 (30,1)	351	287 (81,8)	554	288 (52,0)	336	288 (85,7)
Follow-up 1/Woche 16	955	142 (14,9)	238	142 (59,7)	554	143 (25,8)	247	143 (57,9)
Follow-up 2/Woche 32	955	96 (10,1)	181	96 (53,0)	554	125 (22,6)	214	125 (58,4)
Follow-up 3/Woche 48	955	64 (6,7)	132	64 (48,5)	554	102 (18,4)	189	102 (54,0)
Follow-up 4/Woche 64	955	46 (4,8)	99	46 (46,5)	554	83 (15,0)	153	83 (54,2)
Follow-up 5/Woche 80	955	31 (3,2)	70	31 (44,3)	554	57 (10,3)	125	57 (45,6)
Follow-up 6/Woche 96	955	22 (2,3)	53	22 (41,5)	554	42 (7,6)	91	42 (46,2)
Follow-up 7/Woche 112	955	20 (2,1)	40	20 (50,0)	554	36 (6,5)	68	36 (52,9)
Follow-up 8/Woche 128	955	13 (1,4)	24	13 (54,2)	554	29 (5,2)	47	29 (61,7)
Follow-up 9/Woche 144	955	8 (0,8)	14	8 (57,1)	554	15 (2,7)	28	15 (53,6)
Follow-up 10/Woche 160	955	5 (0,5)	8	5 (62,5)	554	12 (2,2)	17	12 (70,6)
Follow-up 11/Woche 176	955	2 (0,2)	6	2 (33,3)	554	4 (0,7)	8	4 (50,0)
Follow-up 12/Woche 192	955	1 (0,1)	1	1 (100,0)	554	2 (0,4)	5	2 (40,0)
Follow-up 13/Woche 208	955	1 (0,1)	1	1 (100,0)	554	1 (0,2)	4	1 (25,0)
Follow-up 14/Woche 224	955	0 (0,0)	1	0 (0,0)	554	1 (0,2)	2	1 (50,0)

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-71: Ergebniss für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore und Subskalen (ausgenommen PCS)“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
FACT-P Gesamtscore – Verbesserung (MID 10)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	848	167 (19,7)	478	79 (16,5)	1.326	0,84 [0,66; 1,07] 0,154
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	848	167 (19,7)	478	117 (24,5)	1.326	0,80 [0,65; 0,99] **0,041**
Physisches Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	863	111 (12,9)	483	61 (12,6)	1.346	0,98 [0,73; 1,31] 0,902
Physisches Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	863	138 (16,0)	483	101 (20,9)	1.346	0,76 [0,61; 0,96] **0,023**
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	862	211 (24,5)	484	100 (20,7)	1.346	0,84 [0,68; 1,04] 0,111

Endpunkt Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	862	193 (22,4)	484	133 (27,5)	1.346	0,81 [0,67; 0,99] **0,036**
Emotionales Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	857	171 (20,0)	484	79 (16,3)	1.341	0,82 [0,64; 1,04] 0,101
Emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	857	142 (16,6)	484	108 (22,3)	1.341	0,74 [0,59; 0,93] **0,009**
Funktionelles Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	857	176 (20,5)	483	101 (20,9)	1.340	1,02 [0,82; 1,27] 0,871
Funktionelles Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)*	Visite 4	857	183 (21,4)	483	126 (26,1)	1.340	0,82 [0,67; 1,00] **0,048**
FACT-P Gesamtscore – Verbesserung (MID 10)							
1. Datenschnitt	Visite Behandlungsende	170	17 (10,0)	231	33 (14,3)	401	1,43

Endpunkt Studie ARAMIS		Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]
(03.09.2018)							[0,82; 2,48] 0,199
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	251	24 (9,6)	251	33 (13,1)	502	1,38 [0,84; 2,26] 0,205
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	170	75 (44,1)	231	93 (40,3)	401	1,10 [0,87; 1,38] 0,439
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	251	120 (47,8)	251	108 (43,0)	502	1,11 [0,92; 1,35] 0,282
Physisches Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	9 (5,2)	231	16 (6,9)	405	1,34 [0,61; 2,96] 0,468
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	257	16 (6,2)	251	18 (7,2)	508	1,15 [0,60; 2,21] 0,670
Physisches Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	68 (39,1)	231	80 (34,6)	405	1,13 [0,87; 1,46] 0,357

Endpunkt Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	257	103 (40,1)	251	92 (36,7)	508	1,09 [0,88; 1,36] 0,427
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	173	35 (20,2)	231	61 (26,4)	404	1,31 [0,91; 1,88] 0,149
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	256	57 (22,3)	251	66 (26,3)	507	1,18 [0,87; 1,61] 0,290
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	173	64 (37,0)	231	59 (25,5)	404	1,45 [1,08; 1,94] **0,013**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	256	85 (33,2)	251	65 (25,9)	507	1,28 [0,98; 1,68] 0,072
Emotionales Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	24 (13,8)	231	31 (13,4)	405	0,97 [0,59; 1,60] 0,914
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	257	31 (12,1)	251	31 (12,4)	508	1,02 [0,64; 1,63]

Endpunkt Studie ARAMIS		Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	N[a]	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]
							0,921
Emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	60 (34,5)	231	80 (34,6)	405	1,00 [0,76; 1,31] 0,975
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	257	99 (38,5)	251	91 (36,3)	508	1,06 [0,85; 1,33] 0,598
Funktionelles Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	28 (16,1)	231	42 (18,2)	405	1,13 [0,73; 1,75] 0,582
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	256	38 (14,8)	251	43 (17,1)	507	1,15 [0,77; 1,72] 0,482
Funktionelles Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	174	69 (39,7)	231	100 (43,3)	405	0,92 [0,72; 1,16] 0,463
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	256	116 (45,3)	251	113 (45,0)	507	1,01 [0,83; 1,22] 0,947

*Sämtliche Studienteilnehmer hatten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts Visite 4 abgeschlossen.

Endpunkt **Studie ARAMIS**	**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert[b]**
a: Anzahl an Patienten, die einen Fragebogen erhalten haben.						
b: Der p-Wert basiert auf einem unadjustierten Chi-Quadrat-Test.						
MID: *Minimal Important Difference*						
Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]						

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts wiesen signifikant weniger Patienten in der Darolutamid-Population eine Verschlechterung hinsichtlich des FACT-P Gesamtscores (MID 10) sowie sämtlichen Subskalen (MID 3; ausgenommen der PCS) bei Visite 4 (Woche 16) auf. Die Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore sowie den Subskalen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-71). Auch bei der Visite zum Behandlungsende zeigten sich mit Ausnahme der Subskala Verschlechterung (MID 3) des sozialen/familiären Wohlbefindens keine Unterschiede zwischen der Darolutamid-Population und dem Kontrollarm mit Placebo. Das soziale/familiäre Wohlbefinden erwies sich zu diesem Zeitpunkt im Kontrollarm als signifikant besser (p=0,013) im Vergleich zur Behandlung unter Darolutamid (Tabelle 4-71).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Wie bereits zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts wiesen auch hier in Bezug auf den FACT-P Gesamtscore sowie sämtliche Subskalen signifikant weniger Patienten in der Darolutamid-Population eine Verschlechterung um ≥10 bzw. 3 Punkte bei der Erhebung zum Zeitpunkt von Visite 4 auf (Tabelle 4-71). Die Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore sowie den Subskalen war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-71). Bei der Visite zum Behandlungsende zeigten sich weder in Bezug auf eine Verbesserung bzw. Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore sowie den Subskalen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS)“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) - Verbesserung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	435 (45,5)	15,9 [14,8; 18,7]	554	212 (38,3)	20,8 [18,1; 27,5]	0,92 [0,78; 1,08] p=0,317
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	488 (51,1)	18,4 [14,9; 22,1]	554	247 (44,6)	22,1 [18,4; 27,5]	0,95 [0,82; 1,11] p=0,549
Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung (MID 3)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	590 (61,8)	11,1 [11,0; 11,1]	554	354 (63,9)	7,9 [7,5; 11,1]	0,80 [0,70; 0,91] **p≤0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	677 (70,9)	11,1 [11,0; 11,3]	554	388 (70,0)	8,0 [7,5; 11,1]	0,81 [0,71; 0,92] **p=0,001**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

MID: *Minimal Important Difference*

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

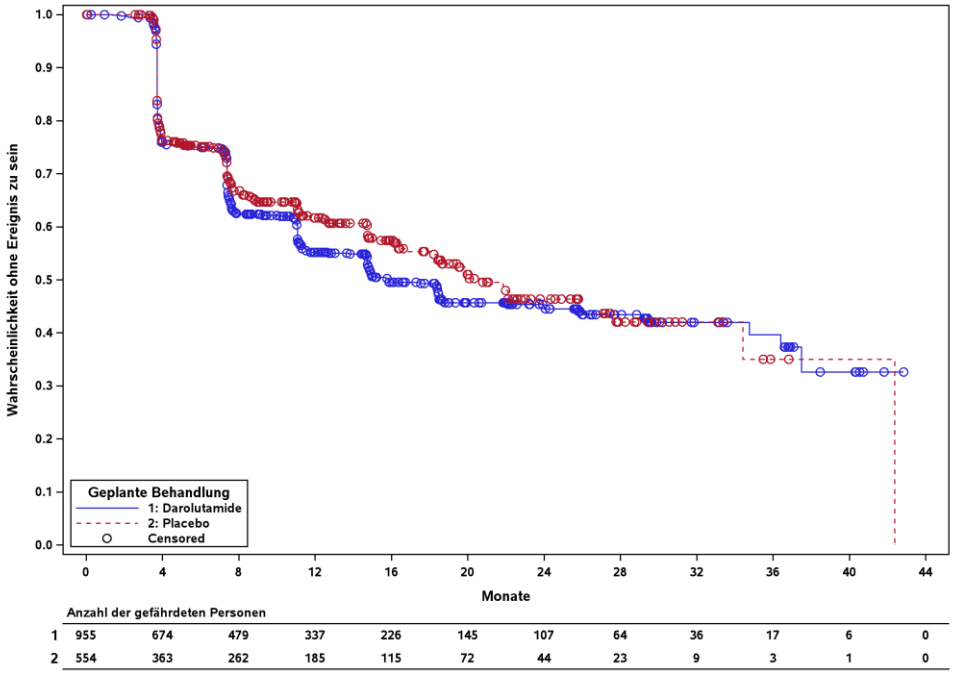


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 3) gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

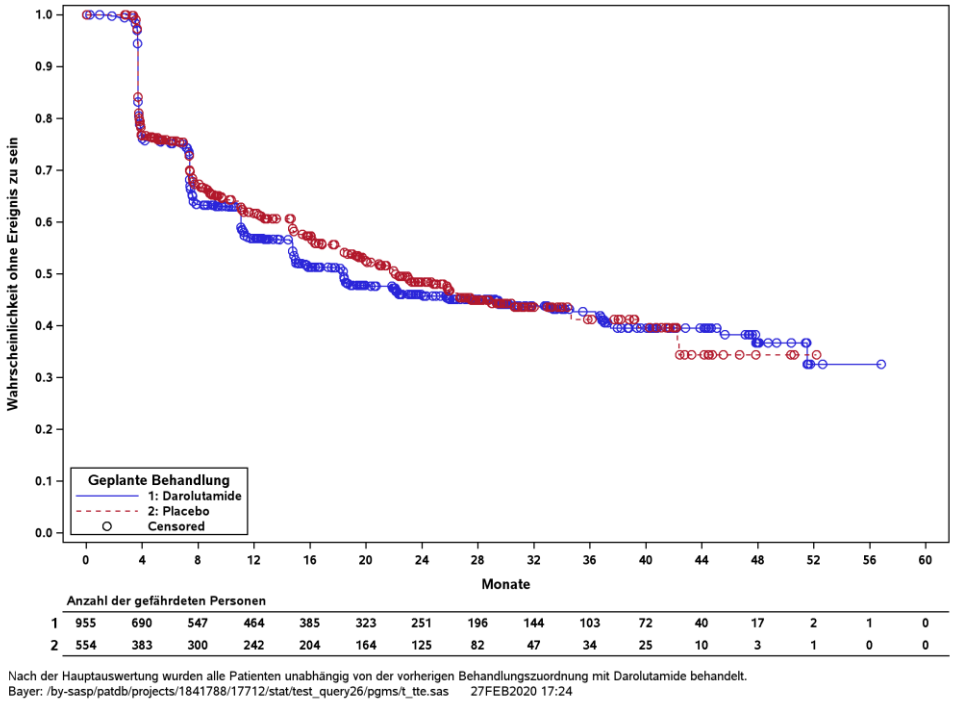


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verbesserung (MID 3) gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

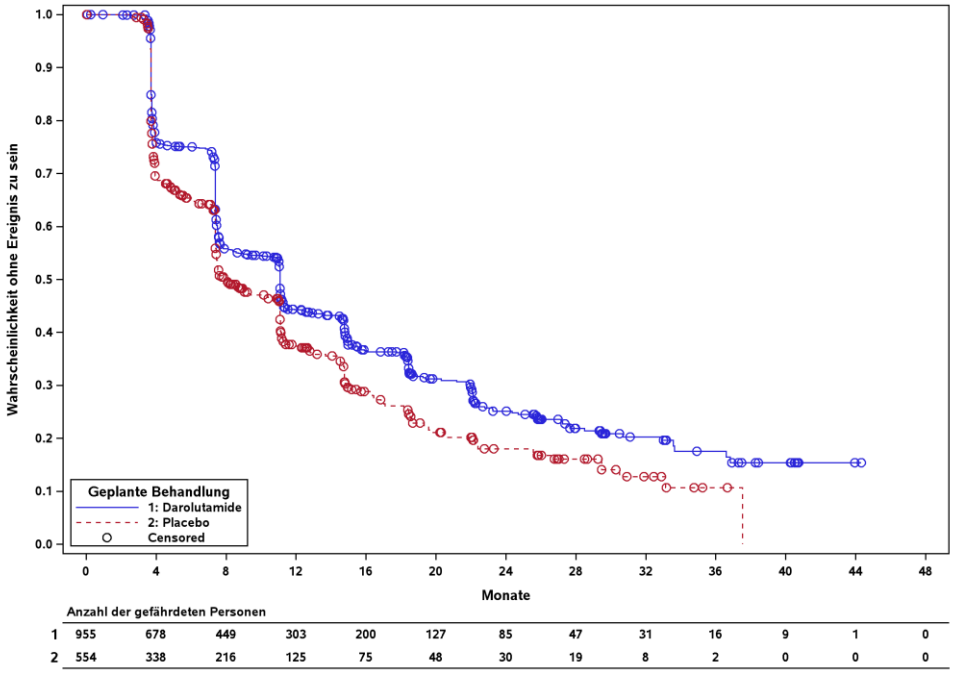
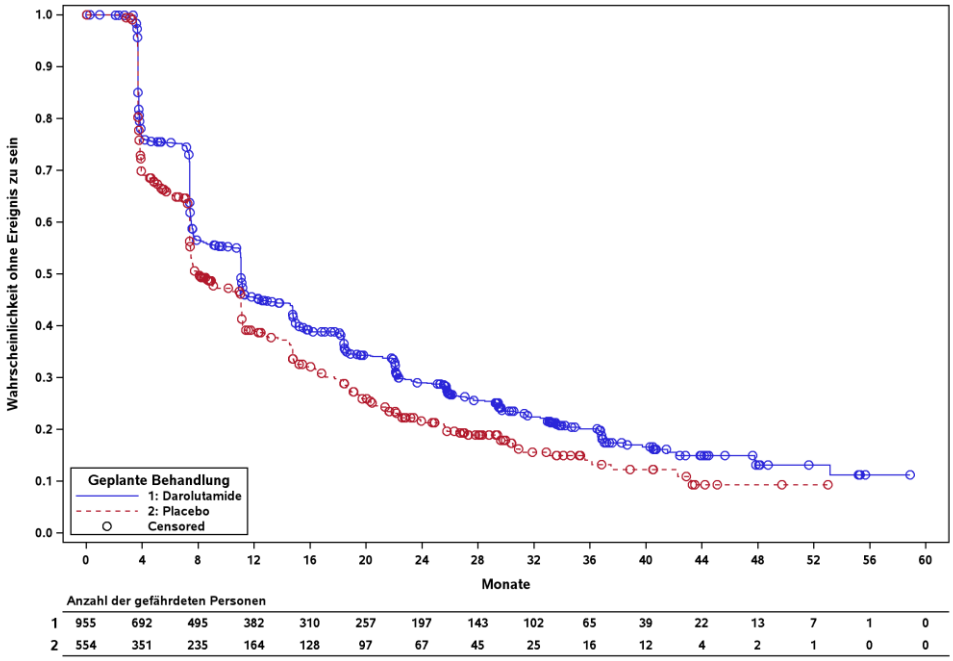


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3) gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]



Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.
Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/test_query26/pgms/t_tte.sas 27FEB2020 17:24

Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 3) gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-73: MMRM-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS)“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**LS-Mean**	**N[a]**	**LS-Mean**	**LS-MWD p-Wert**
Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS)					
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	32,8	554	32,1	0,7 **p<0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	32,6	554	32,0	0,5 **p=0,005**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

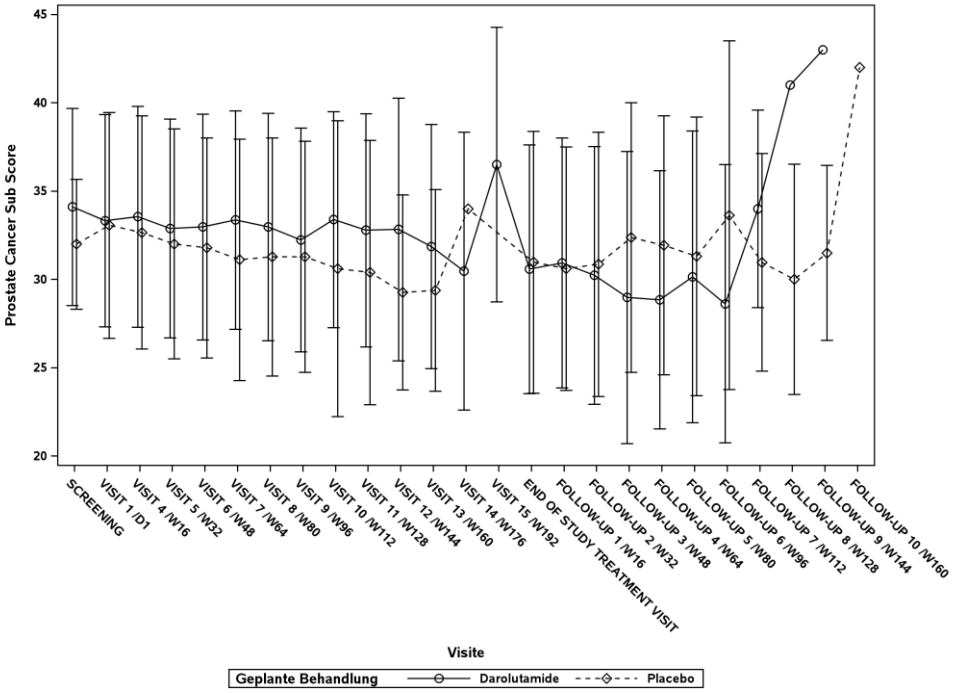


Abbildung 33: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

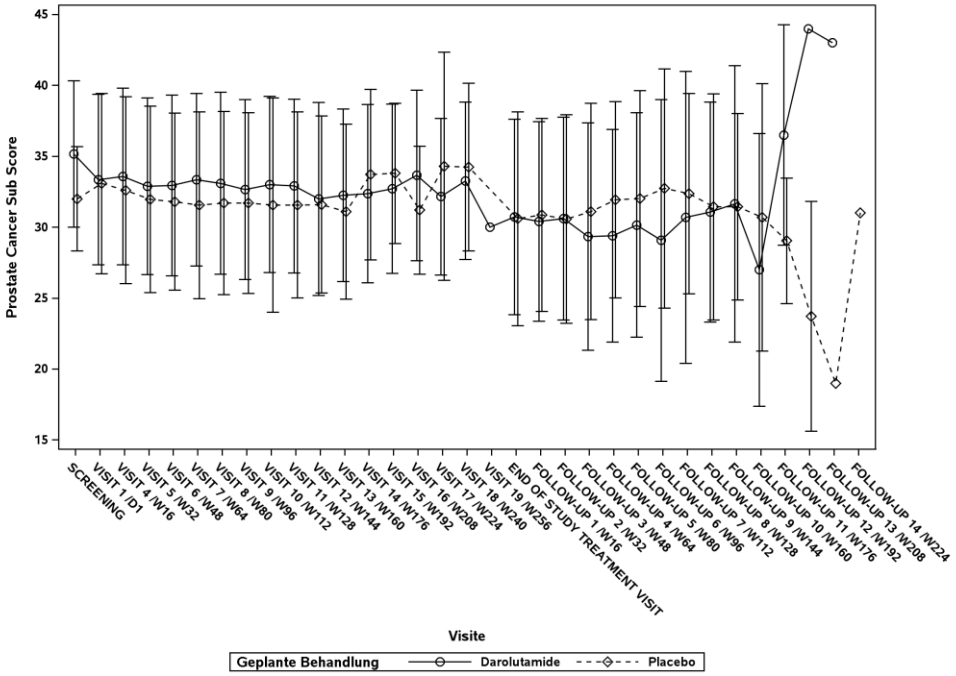


Abbildung 34: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P PCS der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P PCS zeigte sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts bei einer MID von 3 Punkten mit einem HR von 0,92 (95%-KI [0,78; 1,08]; p=0,317) kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-72, Abbildung 29). Dahingegen zeigte sich mit einer medianen Dauer von 11,1 Monaten (95%-KI [11,0; 11,1]) bis zur Verschlechterung der HRQoL gemäß FACT-P PCS um ≥3 Punkte in der Darolutamid-Population im Vergleich zu 7,9 Monaten (95%-KI [7,5; 11,1]) im Kontrollarm ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid (HR 0,80; 95%-KI [0,70; 0,91]; p≤0,001; Tabelle 4-72, Abbildung 31).

Die MMRM-Analyse deutete zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts auf eine Verbesserung der HRQoL gemäß FACT-P PCS unter Darolutamid von 0,7 im Vergleich zu Placebo mit einem statistisch signifikanten Unterschied (p<0,001) zugunsten von Darolutamid hin (Tabelle 4-73, Abbildung 33).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts traten hinischtlich der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-P PCS bei einer MID von 3 Punkten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf (HR 0,95 (95%-KI [0,82; 1,11]; p=0,549, Tabelle 4-72, Abbildung 30). Mit einer medianen Dauer von 11,1 Monaten (95%-KI [11,0; 11,3]) bis zur Verschlechterung der HRQoL gemäß FACT-P PCS um ≥3 Punkte in der Darolutamid-Population im Vergleich zu 8,0 Monaten (95%-KI [7,5; 11,1]) im Kontrollarm

zeigte sich jedoch auch zu diesem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid (HR 0,81; 95%-KI [0,71; 0,92]; p=0,001; Tabelle 4-72, Abbildung 32).

Die MMRM-Analyse spiegelte zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts eine Verbesserung der HRQoL gemäß FACT-P PCS unter Darolutamid von 0,5 im Vergleich zu Placebo mit einem statistisch signifikanten Unterschied (p=0,005) zugunsten von Darolutamid wider (Tabelle 4-73, Abbildung 34).

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.12 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-PR25

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Die Lebensqualität wurde anhand des *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Prostate cancer module* (EORTC QLQ-PR25)-Fragebogens erhoben. Der EORTC QLQ-PR25-Fragebogen dient zur Bewertung der Prostatakrebs-assoziierten Lebensqualität und wurde an Patienten mit Prostatakrebs validiert. Der Fragebogen wurde zur Anwendung an Patienten mit lokalem oder metastasiertem Prostatakrebs entwickelt, er besteht aus 25 Items. Die folgenden 6 Subskalen (4 Symptomskalen und 2 Funktionsskalen) sind im Fragebogen enthalten: • Miktionsbeschwerden, • Darmfunktion, • Nebenwirkungen der Hormontherapie, • Inkontinenzhilfe, • sexuelle Aktivität und • Sexualfunktion. Der jeweilige Score liegt zwischen 0 und 100 Punkten. Bei den Funktionsskalen bedeutet ein

Studie	Operationalisierung
	höherer Score eine bessere Lebensqualität, während bei den Symptomskalen ein höherer Score eine schlechtere Lebensqualität bedeutet. Erhebung: Der EORTC QLQ PR25-Fragebogen wurde zum Zeitpunkt des Screenings, zu Visite 1/Tag 1 und alle 16 Wochen bis zur Abschlussvisite zum Behandlungsende ausgefüllt, mit Ausnahme von Patienten im Placebo-Behandlungsarm, welche im Rahmen der *open-label*-Phase in die Darolutamid-Gruppe wechselten. Für diese Patienten wurde der Fragebogen lediglich bis zur ersten Visite der *open-label*-Phase ausgefüllt. Auswertung: Die Auswertung des EORTC QLQ-PR25-Fragebogens erfolgte anhand des *Full Analysis Sets* (FAS). Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, wobei für die Lebensqualitätsanalyse ausschließlich Patienten einbezogen wurden, für die eine Erhebung zu Studienbeginn sowie mindestens eine Erhebung nach Studienbeginn vorlagen. Die Auswertung des EORTC QLQ-PR25 (alle 6 Subskalen) erfolgte entsprechend der Auswertung in der Zulassungsstudie ARAMIS anhand der Analyse der Zeit bis zur Verbesserung bzw. Verschlechterung des Scores in den jeweiligen Subskalen um ≥8 Punkte gegenüber Studienbeginn. In diesem Zusammenhang muss beachtet werden, dass bei den Funktionsskalen ein höherer Score eine bessere Lebensqualität bedeutet, während bei den Symptomskalen ein geringerer Score eine bessere Lebensqualität bedeutet. Zusäztlich zur Primäranalyse wurde eine MMRM-Analyse durchgeführt, wobei nur Patienten ausgewertet wurden, für die mehr als zwei Datenpunkte verfügbar waren. Die MMRM-Analyse wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, da es sich hierbei lediglich um eine unterstützende Analyse handelt.

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ adäquat umgesetzt. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In den Studienunterlagen finden sich zudem keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheit-bezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ wird daher insgesamt mit niedrig bewertet (Tabelle 4-75 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EROTC QLQ-PR25“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-76: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Miktionsbeschwerden nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS **Erhebungszeitpunkt**	**Darolutamid + ADT**				**Placebo + ADT**			
	FAS	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**	**FAS**	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**
Screening	955	867 (90,8)	955	867 (90,8)	554	484 (87,4)	554	484 (87,4)
Visite 1/Tag 1	955	880 (92,1)	955	880 (92,1)	554	504 (91,0)	554	504 (91,0)
Visite 4/Woche 16	955	865 (90,6)	913	865 (94,7)	554	481 (86,8)	516	481 (93,2)
Visite 5/Woche 32	955	816 (85,4)	858	816 (95,1)	554	385 (69,5)	405	385 (95,1)
Visite 6/Woche 48	955	751 (78,6)	780	751 (96,3)	554	296 (53,4)	319	296 (92,8)
Visite 7/Woche 64	955	683 (71,5)	714	683 (95,7)	554	231 (41,7)	269	231 (85,9)
Visite 8/ Woche 80	955	638 (66,8)	662	638 (96,4)	554	176 (31,8)	233	176 (75,5)
Visite 9/Woche 96	955	583 (61,0)	609	583 (95,7)	554	124 (22,4)	204	124 (60,8)
Visite 10/Woche 112	955	484 (50,7)	522	484 (92,7)	554	79 (14,3)	165	79 (47,9)
Visite 11/Woche 128	955	370 (38,7)	406	370 (91,1)	554	57 (10,3)	122	57 (46,7)
Visite 12/Woche 144	955	289 (30,3)	315	289 (91,7)	554	35 (6,3)	78	35 (44,9)
Visite 13/Woche 160	955	181 (19,0)	206	181 (87,9)	554	20 (3,6)	50	20 (40,0)
Visite 14/Woche 176	955	138 (14,5)	147	138 (93,9)	554	10 (1,8)	37	10 (27,0)
Visite 15/Woche 192	955	78 (8,2)	89	78 (87,6)	554	8 (1,4)	26	8 (30,8)
Visite 16/Woche 208	955	50 (5,2)	55	50 (90,9)	554	4 (0,7)	13	4 (30,8)
Visite 17/Woche 224	955	27 (2,8)	33	27 (81,8)	554	0 (0,0)	5	0 (0,0)
Visite 18/Woche 240	955	11 (1,2)	15	11 (73,3)	554	0 (0,0)	4	0 (0,0)

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT				Placebo + ADT			
	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)
Visite 19/Woche 256	955	1 (0,1)	1	1 (100,0)	554	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	280 (29,3)	351	280 (79,8)	554	268 (48,4)	336	268 (79,8)

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-77: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Darmfunktion nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT				Placebo + ADT			
	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)
Screening	955	868 (90,9)	955	868 (90,9)	554	485 (87,5)	554	485 (87,5)
Visite 1/Tag 1	955	882 (92,4)	955	882 (92,4)	554	500 (90,3)	554	500 (90,3)
Visite 4/Woche 16	955	860 (90,1)	913	860 (94,2)	554	480 (86,6)	516	480 (93,0)
Visite 5/Woche 32	955	814 (85,2)	858	814 (94,9)	554	388 (70,0)	405	388 (95,8)
Visite 6/Woche 48	955	749 (78,4)	780	749 (96,0)	554	294 (53,1)	319	294 (92,2)
Visite 7/Woche 64	955	686 (71,8)	714	686 (96,1)	554	234 (42,2)	269	234 (87,0)
Visite 8/ Woche 80	955	638 (66,8)	662	638 (96,4)	554	178 (32,1)	233	178 (76,4)

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT				Placebo + ADT			
	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)
Visite 9/Woche 96	955	587 (61,5)	609	587 (96,4)	554	124 (22,4)	204	124 (60,8)
Visite 10/Woche 112	955	485 (50,8)	522	485 (92,9)	554	79 (14,3)	165	79 (47,9)
Visite 11/Woche 128	955	368 (38,5)	406	368 (90,6)	554	57 (10,3)	122	57 (46,7)
Visite 12/Woche 144	955	288 (30,2)	315	288 (91,4)	554	35 (6,3)	78	35 (44,9)
Visite 13/Woche 160	955	181 (19,0)	206	181 (87,9)	554	20 (3,6)	50	20 (40,0)
Visite 14/Woche 176	955	136 (14,2)	147	136 (92,5)	554	10 (1,8)	37	10 (27,0)
Visite 15/Woche 192	955	76 (8,0)	89	76 (85,4)	554	8 (1,4)	26	8 (30,8)
Visite 16/Woche 208	955	49 (5,1)	55	49 (89,1)	554	4 (0,7)	13	4 (30,8)
Visite 17/Woche 224	955	27 (2,8)	33	27 (81,8)	554	0 (0,0)	5	0 (0,0)
Visite 18/Woche 240	955	11 (1,2)	15	11 (73,3)	554	0 (0,0)	4	0 (0,0)
Visite 19/Woche 256	955	1 (0,1)	1	1 (100,0)	554	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	284 (29,7)	351	284 (80,9)	554	276 (49,8)	336	276 (82,1)

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-78: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Nebenwirkungen der Hormontherapie nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS **Erhebungszeitpunkt**	**Darolutamid + ADT**				**Placebo + ADT**			
	FAS	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**	**FAS**	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**
Screening	955	869 (91,0)	955	869 (91,0)	554	485 (87,5)	554	485 (87,5)
Visite 1/Tag 1	955	882 (92,4)	955	882 (92,4)	554	506 (91,3)	554	506 (91,3)
Visite 4/Woche 16	955	863 (90,4)	913	863 (94,5)	554	483 (87,2)	516	483 (93,6)
Visite 5/Woche 32	955	817 (85,5)	858	817 (95,2)	554	388 (70,0)	405	388 (95,8)
Visite 6/Woche 48	955	753 (78,8)	780	753 (96,5)	554	297 (53,6)	319	297 (93,1)
Visite 7/Woche 64	955	687 (71,9)	714	687 (96,2)	554	234 (42,2)	269	234 (87,0)
Visite 8/ Woche 80	955	641 (67,1)	662	641 (96,8)	554	178 (32,1)	233	178 (76,4)
Visite 9/Woche 96	955	588 (61,6)	609	588 (96,6)	554	124 (22,4)	204	124 (60,8)
Visite 10/Woche 112	955	486 (50,9)	522	486 (93,1)	554	79 (14,3)	165	79 (47,9)
Visite 11/Woche 128	955	372 (39,0)	406	372 (91,6)	554	57 (10,3)	122	57 (46,7)
Visite 12/Woche 144	955	290 (30,4)	315	290 (92,1)	554	35 (6,3)	78	35 (44,9)
Visite 13/Woche 160	955	182 (19,1)	206	182 (88,3)	554	20 (3,6)	50	20 (40,0)
Visite 14/Woche 176	955	138 (14,5)	147	138 (93,9)	554	10 (1,8)	37	10 (27,0)
Visite 15/Woche 192	955	77 (8,1)	89	77 (86,5)	554	8 (1,4)	26	8 (30,8)
Visite 16/Woche 208	955	50 (5,2)	55	50 (90,9)	554	4 (0,7)	13	4 (30,8)
Visite 17/Woche 224	955	27 (2,8)	33	27 (81,8)	554	0 (0,0)	5	0 (0,0)
Visite 18/Woche 240	955	11 (1,2)	15	11 (73,3)	554	0 (0,0)	4	0 (0,0)

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT				Placebo + ADT			
	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)
Visite 19/Woche 256	955	1 (0,1)	1	1 (100,0)	554	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	284 (29,7)	351	284 (80,9)	554	276 (49,8)	336	276 (82,1)

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-79: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Inkontinenzhilfe nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT				Placebo + ADT			
	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)
Screening	955	277 (29,0)	955	277 (29,0)	554	139 (25,1)	554	139 (25,1)
Visite 1/Tag 1	955	267 (28,0)	955	267 (28,0)	554	149 (26,9)	554	149 (26,9)
Visite 4/Woche 16	955	246 (25,8)	913	246 (26,9)	554	142 (25,6)	516	142 (27,5)
Visite 5/Woche 32	955	232 (24,3)	858	232 (27,0)	554	116 (20,9)	405	116 (28,6)
Visite 6/Woche 48	955	224 (23,5)	780	224 (28,7)	554	86 (15,5)	319	86 (27,0)
Visite 7/Woche 64	955	192 (20,1)	714	192 (26,9)	554	72 (13,0)	269	72 (26,8)
Visite 8/ Woche 80	955	173 (18,1)	662	173 (26,1)	554	50 (9,0)	233	50 (21,5)

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	**Darolutamid + ADT**				**Placebo + ADT**			
	FAS	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**	**FAS**	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**
Visite 9/Woche 96	955	165 (17,3)	609	165 (27,1)	554	39 (7,0)	204	39 (19,1)
Visite 10/Woche 112	955	125 (13,1)	522	125 (23,9)	554	22 (4,0)	165	22 (13,3)
Visite 11/Woche 128	955	90 (9,4)	406	90 (22,2)	554	18 (3,2)	122	18 (14,8)
Visite 12/Woche 144	955	75 (7,9)	315	75 (23,8)	554	10 (1,8)	78	10 (12,8)
Visite 13/Woche 160	955	43 (4,5)	206	43 (20,9)	554	6 (1,1)	50	6 (12,0)
Visite 14/Woche 176	955	30 (3,1)	147	30 (20,4)	554	3 (0,5)	37	3 (8,1)
Visite 15/Woche 192	955	14 (1,5)	89	14 (15,7)	554	3 (0,5)	26	3 (11,5)
Visite 16/Woche 208	955	9 (0,9)	55	9 (16,4)	554	0 (0,0)	13	0 (0,0)
Visite 17/Woche 224	955	7 (0,7)	33	7 (21,2)	554	0 (0,0)	5	0 (0,0)
Visite 18/Woche 240	955	3 (0,3)	15	3 (20,0)	554	0 (0,0)	4	0 (0,0)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	84 (8,8)	351	84 (23,9)	554	89 (16,1)	336	89 (26,5)

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-80: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala sexuelle Aktivität nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	**Darolutamid + ADT**				**Placebo + ADT**			
	FAS	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**	**FAS**	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**
Screening	955	850 (89,0)	955	850 (89,0)	554	480 (86,6)	554	480 (86,6)
Visite 1/Tag 1	955	867 (90,8)	955	867 (90,8)	554	501 (90,4)	554	501 (90,4)
Visite 4/Woche 16	955	841 (88,1)	913	841 (92,1)	554	476 (85,9)	516	476 (92,2)
Visite 5/Woche 32	955	798 (83,6)	858	798 (93,0)	554	379 (68,4)	405	379 (93,6)
Visite 6/Woche 48	955	734 (76,9)	780	734 (94,1)	554	288 (52,0)	319	288 (90,3)
Visite 7/Woche 64	955	667 (69,8)	714	667 (93,4)	554	231 (41,7)	269	231 (85,9)
Visite 8/ Woche 80	955	617 (64,6)	662	617 (93,2)	554	173 (31,2)	233	173 (74,2)
Visite 9/Woche 96	955	562 (58,8)	609	562 (92,3)	554	122 (22,0)	204	122 (59,8)
Visite 10/Woche 112	955	469 (49,1)	522	469 (89,8)	554	78 (14,1)	165	78 (47,3)
Visite 11/Woche 128	955	362 (37,9)	406	362 (89,2)	554	57 (10,3)	122	57 (46,7)
Visite 12/Woche 144	955	281 (29,4)	315	281 (89,2)	554	35 (6,3)	78	35 (44,9)
Visite 13/Woche 160	955	180 (18,8)	206	180 (87,4)	554	19 (3,4)	50	19 (38,0)
Visite 14/Woche 176	955	135 (14,1)	147	135 (91,8)	554	9 (1,6)	37	9 (24,3)
Visite 15/Woche 192	955	77 (8,1)	89	77 (86,5)	554	8 (1,4)	26	8 (30,8)
Visite 16/Woche 208	955	49 (5,1)	55	49 (89,1)	554	4 (0,7)	13	4 (30,8)
Visite 17/Woche 224	955	26 (2,7)	33	26 (78,8)	554	0 (0,0)	5	0 (0,0)
Visite 18/Woche 240	955	11 (1,2)	15	11 (73,3)	554	0 (0,0)	4	0 (0,0)

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT				Placebo + ADT			
	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)
Visite 19/Woche 256	955	1 (0,1)	1	1 (100,0)	554	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	270 (28,3)	351	270 (76,9)	554	265 (47,8)	336	265 (78,9)

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-81: Ergebnisse zu Rücklaufquoten des EORTC QLQ-PR25 - Subskala Sexualfunktion nach Erhebungszeitpunkt der Studie ARAMIS

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	Darolutamid + ADT				Placebo + ADT			
	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)	FAS	Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)	Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N	Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)
Screening	955	130 (13,6)	955	130 (13,6)	554	92 (16,6)	554	92 (16,6)
Visite 1/Tag 1	955	130 (13,6)	955	130 (13,6)	554	69 (12,5)	554	69 (12,5)
Visite 4/Woche 16	955	117 (12,3)	913	117 (12,8)	554	73 (13,2)	516	73 (14,1)
Visite 5/Woche 32	955	94 (9,8)	858	94 (11,0)	554	55 (9,9)	405	55 (13,6)
Visite 6/Woche 48	955	101 (10,6)	780	101 (12,9)	554	35 (6,3)	319	35 (11,0)
Visite 7/Woche 64	955	80 (8,4)	714	80 (11,2)	554	31 (5,6)	269	31 (11,5)
Visite 8/ Woche 80	955	72 (7,5)	662	72 (10,9)	554	22 (4,0)	233	22 (9,4)

Studie ARAMIS Erhebungszeitpunkt	**Darolutamid + ADT**				**Placebo + ADT**			
	FAS	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**	**FAS**	**Anzahl Patienten mit ausgefülltem Fragebogen bezogen auf das FAS n (%)**	**Mögliche Anzahl Patienten, die einen Fragebogen ausfüllen konnten N**	**Adjustierte Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patienten je Visite n (%)**
Visite 9/Woche 96	955	68 (7,1)	609	68 (11,2)	554	9 (1,6)	204	9 (4,4)
Visite 10/Woche 112	955	52 (5,4)	522	52 (10,0)	554	14 (2,5)	165	14 (8,5)
Visite 11/Woche 128	955	35 (3,7)	406	35 (8,6)	554	9 (1,6)	122	9 (7,4)
Visite 12/Woche 144	955	33 (3,5)	315	33 (10,5)	554	7 (1,3)	78	7 (9,0)
Visite 13/Woche 160	955	23 (2,4)	206	23 (11,2)	554	3 (0,5)	50	3 (6,0)
Visite 14/Woche 176	955	12 (1,3)	147	12 (8,2)	554	1 (0,2)	37	1 (2,7)
Visite 15/Woche 192	955	4 (0,4)	89	4 (4,5)	554	2 (0,4)	26	2 (7,7)
Visite 16/Woche 208	955	4 (0,4)	55	4 (7,3)	554	2 (0,4)	13	2 (15,4)
Visite 17/Woche 224	955	3 (0,3)	33	3 (9,1)	554	0 (0,0)	5	0 (0,0)
Visite zum Behandlungsende[a]	955	14 (1,5)	351	14 (4,0)	554	49 (8,8)	336	49 (14,6)

a: Patientenindividueller Zeitpunkt: 28 Tage nach dem Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-82: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ nach Subskalen der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Miktionsbeschwerden – Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	443 (46,4)	11,8 [11,1; 14,8]	554	193 (34,8)	18,4 [13,4; 25,9]	0,83 [0,70; 0,99] **p=0,035**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	487 (51,0)	14,8 [11,1; 18,4]	554	207 (37,4)	18,4 [14,7; 25,8]	0,87 [0,74; 1,03] p=0,106
Miktionsbeschwerden - Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	416 (43,6)	14,8 [14,5; 18,4]	554	283 (51,1)	7,6 [7,4; 11,0]	0,62 [0,53; 0,72] **p≤0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	501 (52,5)	14,9 [14,8; 18,4]	554	298 (53,8)	7,6 [7,4; 11,0]	0,63 [0,55; 0,73] **p≤0,001**
Darmfunktion - Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	275 (28,8)	NB [NB; NB]	554	134 (24,2)	NB [NB; NB]	0,95 [0,77; 1,17] p=0,635
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	296 (31,0)	NB [NB; NB]	554	137 (24,7)	NB [NB; NB]	0,96 [0,78; 1,18] p=0,696

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
Darmfunktion - Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	414 (43,4)	18,4 [14,8; 18,5]	554	235 (42,4)	11,5 [11,1; 14,8]	0,78 [0,66; 0,92] **p=0,003**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	510 (53,4)	18,4 [14,9; 18,7]	554	251 (45,3)	12,6 [11,1; 14,8]	0,79 [0,67; 0,92] **p=0,002**
Nebenwirkungen der Hormontherapie - Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	287 (30,1)	36,8 [33,1; NB]	554	160 (28,9)	29,4 [22,1; NB]	1,16 [0,96; 1,41] p=0,128
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	328 (34,3)	44,4 [37,9; NB]	554	167 (30,1)	29,4 [22,6; NB]	1,16 [0,96; 1,40] p=0,132
Nebenwirkungen der Hormontherapie - Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	385 (40,3)	18,9 [18,2; 22,2]	554	172 (31,0)	18,4 [14,8; 25,9]	1,06 [0,88; 1,27] p=0,524
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	460 (48,2)	21,9 [18,4; 22,8]	554	180 (32,5)	22,3 [15,2; 33,1]	1,08 [0,90; 1,28] p=0,408
Inkontinenzhilfe - Verbesserung (MID 8)							

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	45 (4,7)	NB [33,3; NB]	554	31 (5,6)	NB [23,2; NB]	1,53 [0,96; 2,43] p=0,074
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	52 (5,4)	NB [40,5; NB]	554	31 (5,6)	NB [NB; NB]	1,50 [0,95; 2,36] p=0,082
Inkontinenzhilfe - Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	83 (8,7)	36,6 [15,1; NB]	554	36 (6,5)	22,1 [14,8; NB]	0,99 [0,67; 1,47] p=0,974
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	94 (9,8)	37,1 [25,9; NB]	554	39 (7,0)	28,3 [16,4; 42,6]	0,87 [0,60; 1,27] p=0,476
Sexuelle Aktivität - Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	253 (26,5)	33,2 [33,0; NB]	554	143 (25,8)	30,1 [25,8; NB]	1,22 [1,00; 1,51] p=0,055
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	297 (31,1)	NB [40,6; NB]	554	153 (27,6)	30,1 [25,6; NB]	1,26 [1,03; 1,54] **p=0,022**
Sexuelle Aktivität - Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	224 (23,5)	NB [37,1; NB]	554	111 (20,0)	NB [NB; NB]	1,01 [0,80; 1,27]

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
							p=0,942
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	243 (25,4)	NB [NB; NB]	554	116 (20,9)	NB [NB; NB]	0,98 [0,79; 1,23] p=0,874
Sexualfunktion - Verbesserung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	43 (4,5)	18,5 [11,3; 22,4]	554	28 (5,1)	14,9 [7,4; NB]	1,12 [0,68; 1,84] p=0,651
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	51 (5,3)	22,1 [14,8; 22,4]	554	31 (5,6)	14,7 [7,4; NB]	1,14 [0,72; 1,81] p=0,574
Sexualfunktion - Verschlechterung (MID 8)							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	50 (5,2)	11,3 [11,1; 18,6]	554	33 (6,0)	10,2 [7,4; 18,6]	0,79 [0,50; 1,25] p=0,309
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	60 (6,3)	14,8 [11,1; 22,1]	554	35 (6,3)	11,1 [7,4; 22,1]	0,73 [0,48; 1,13] p=0,159

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

MID: *Minimal Important Difference*; NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

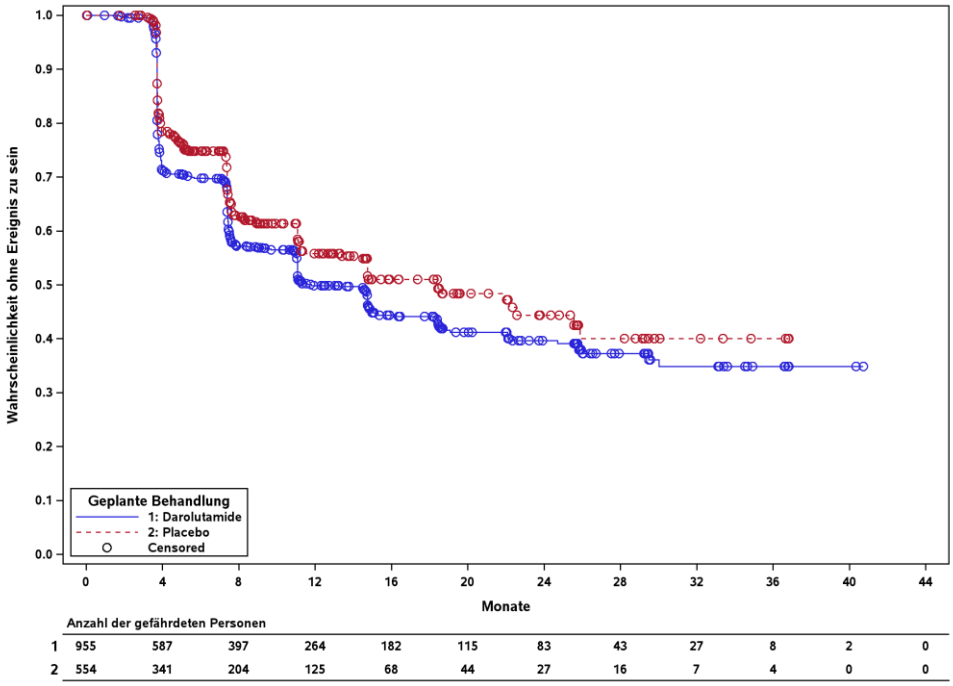


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

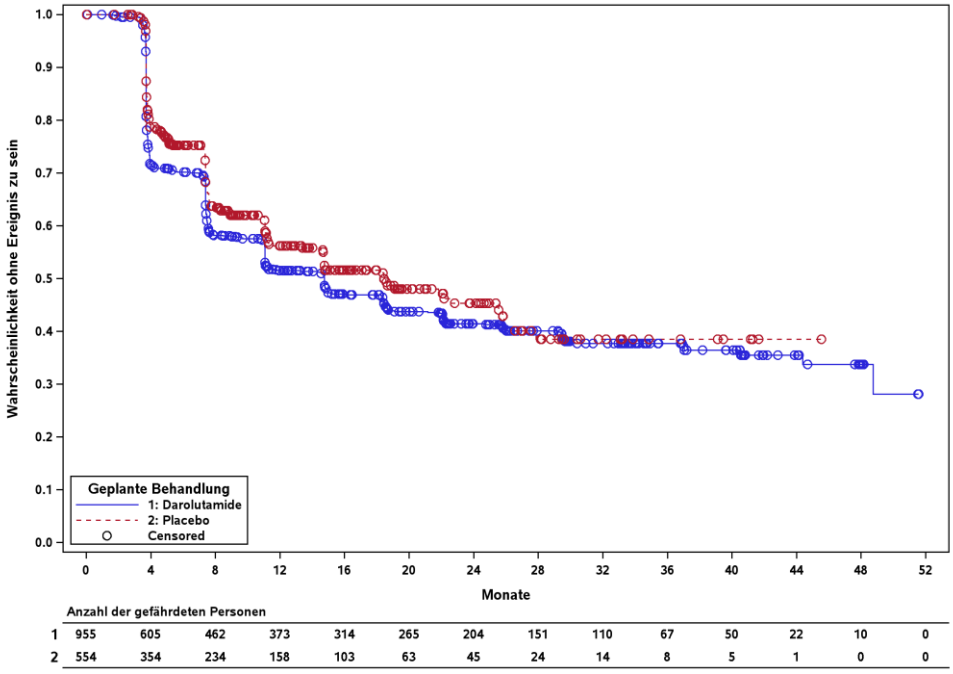


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

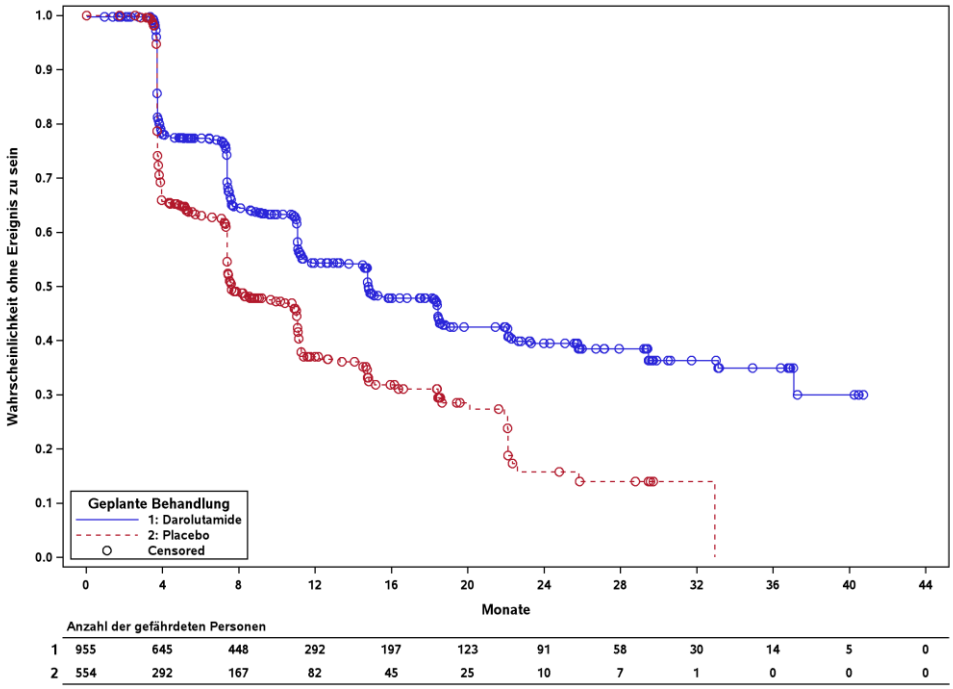


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

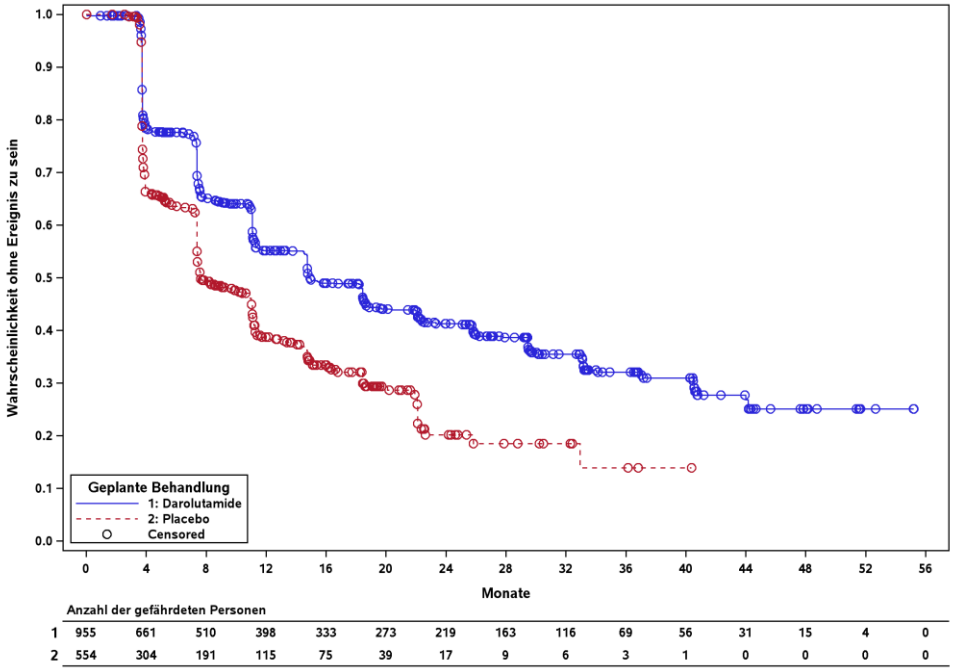


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

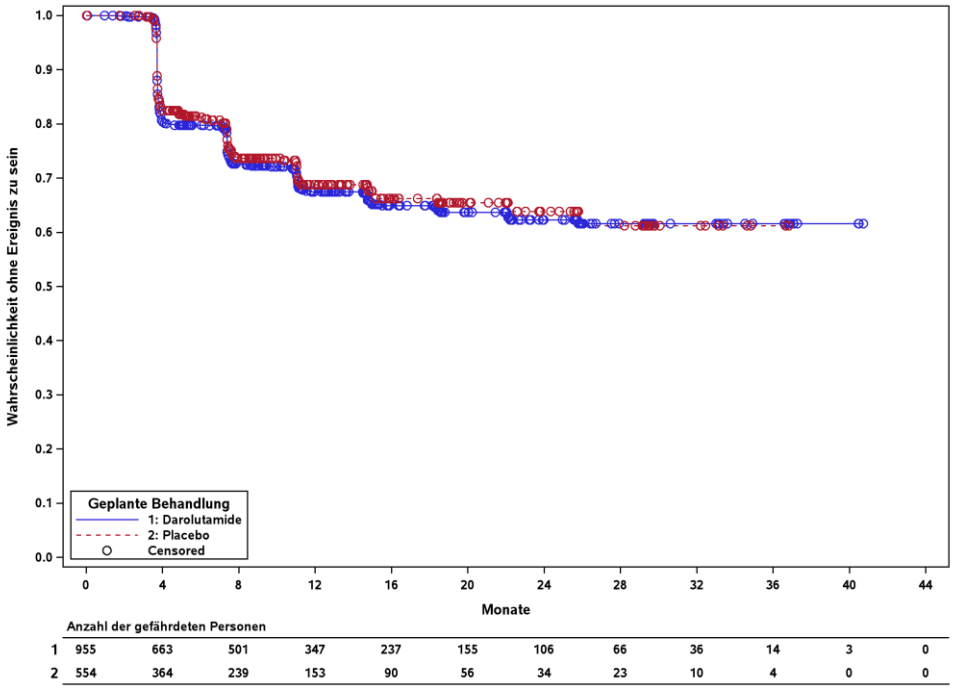


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Darmfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

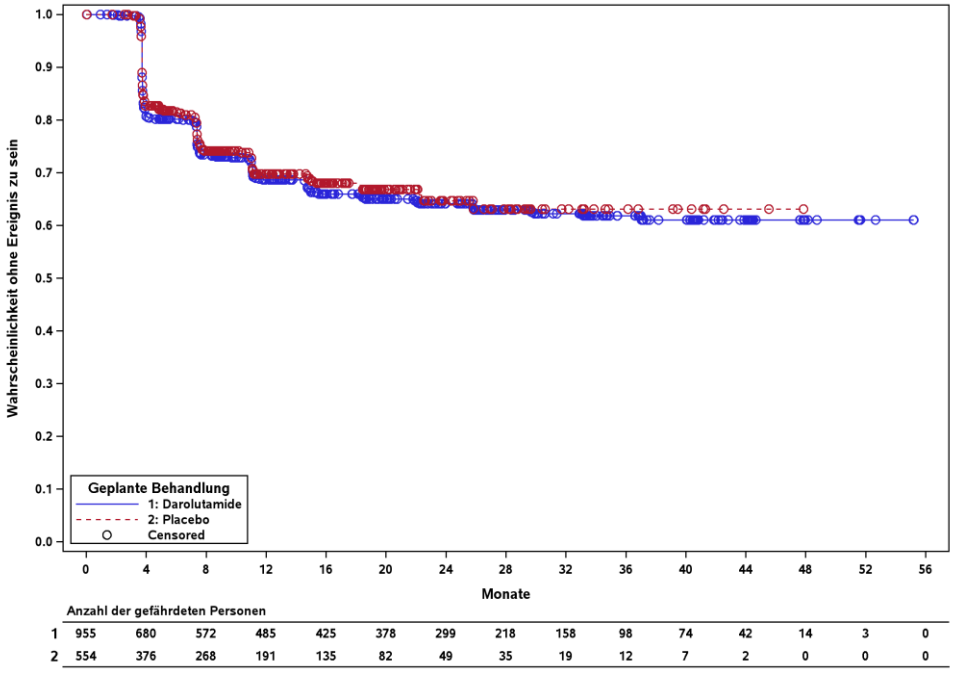


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Darmfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

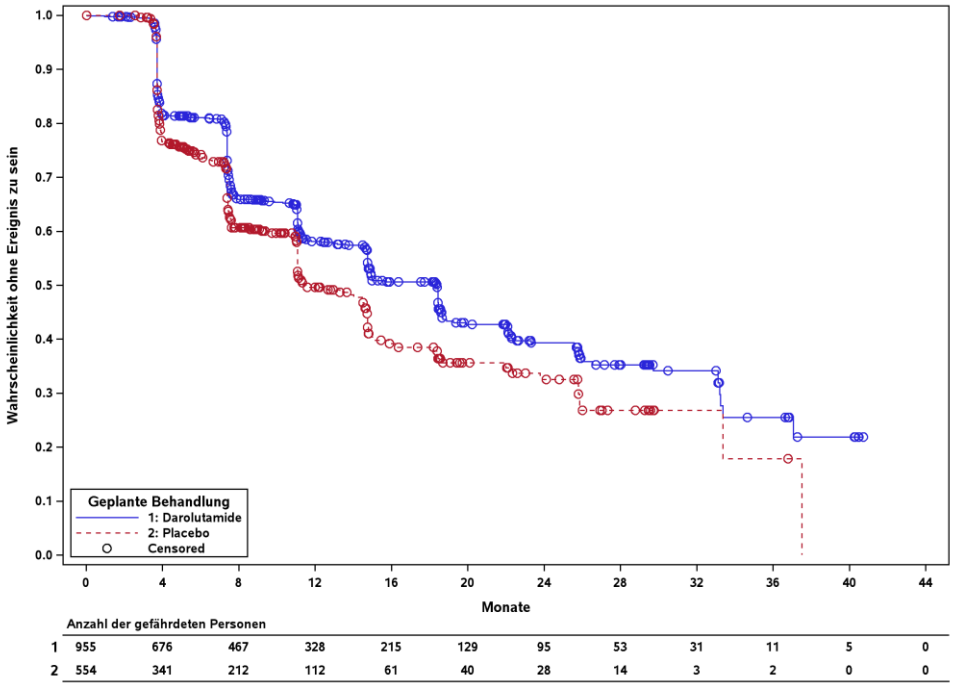


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Darmfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

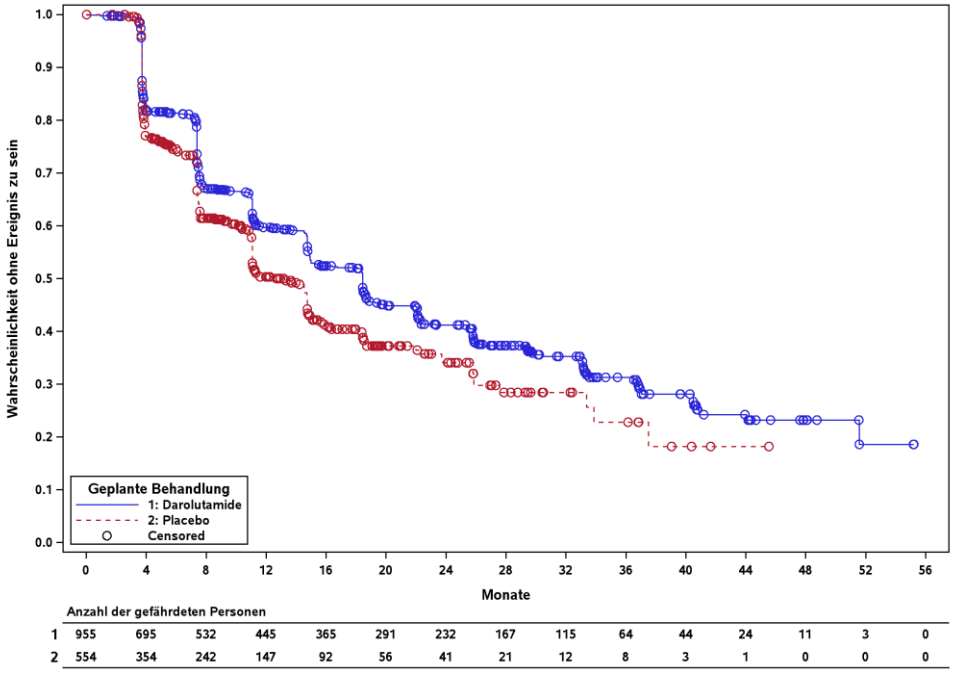


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Darmfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

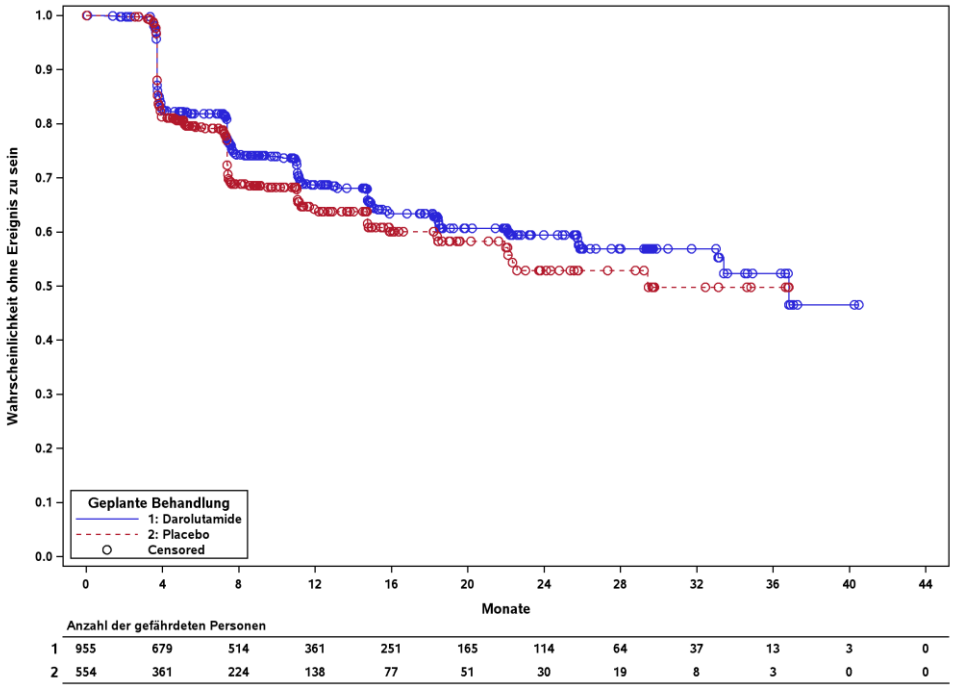


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

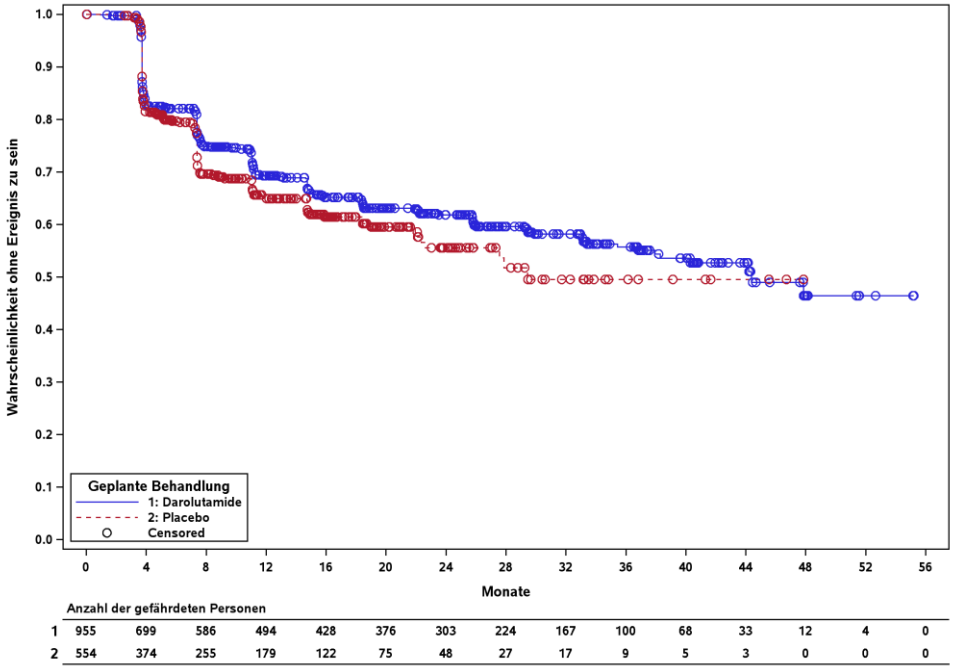


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

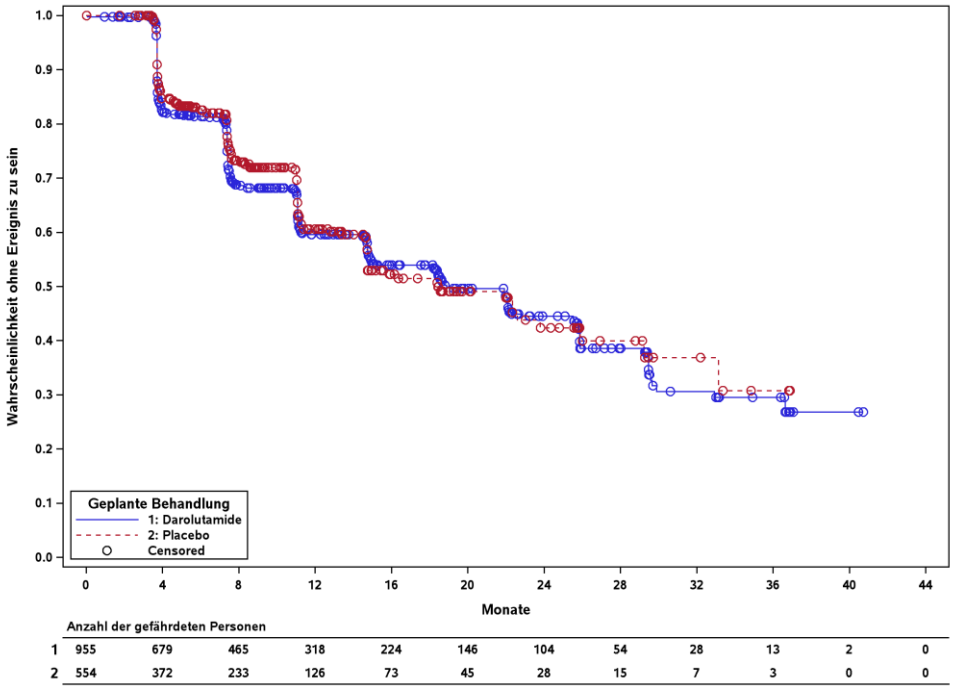


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

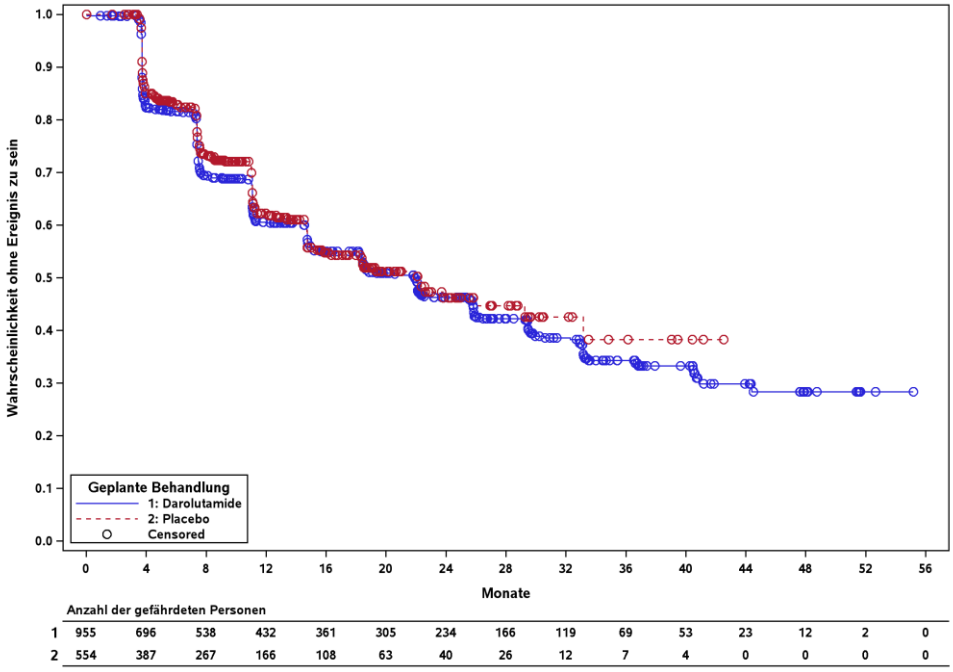


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

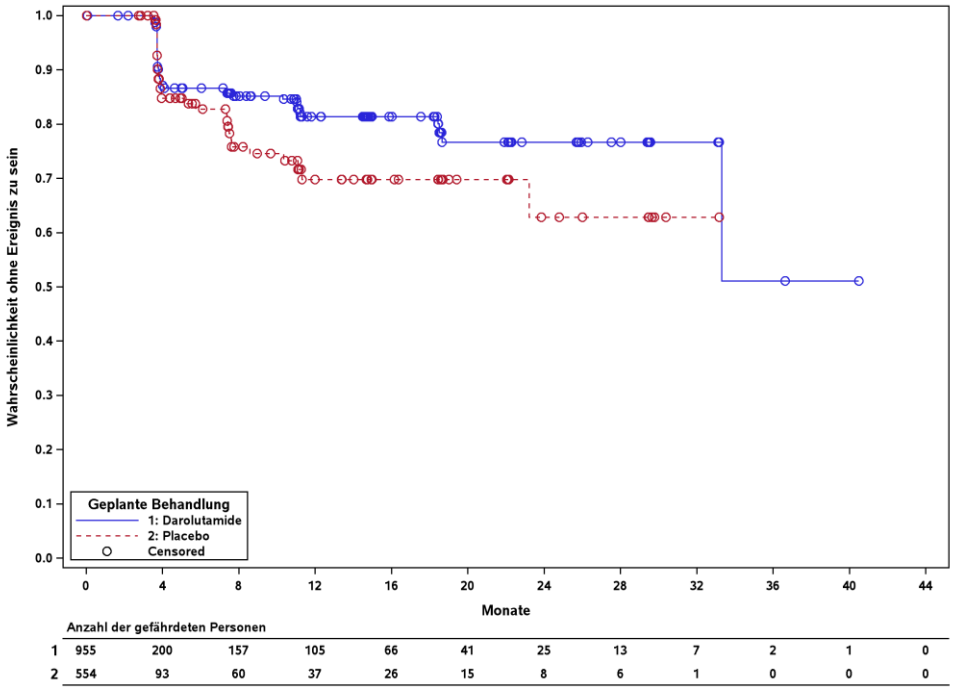


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

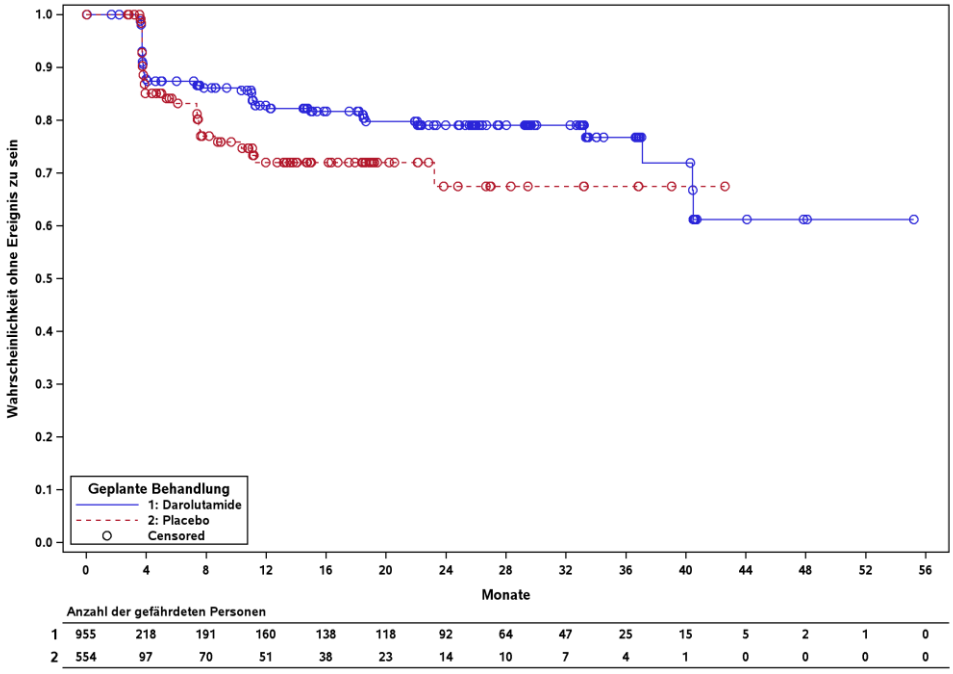


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

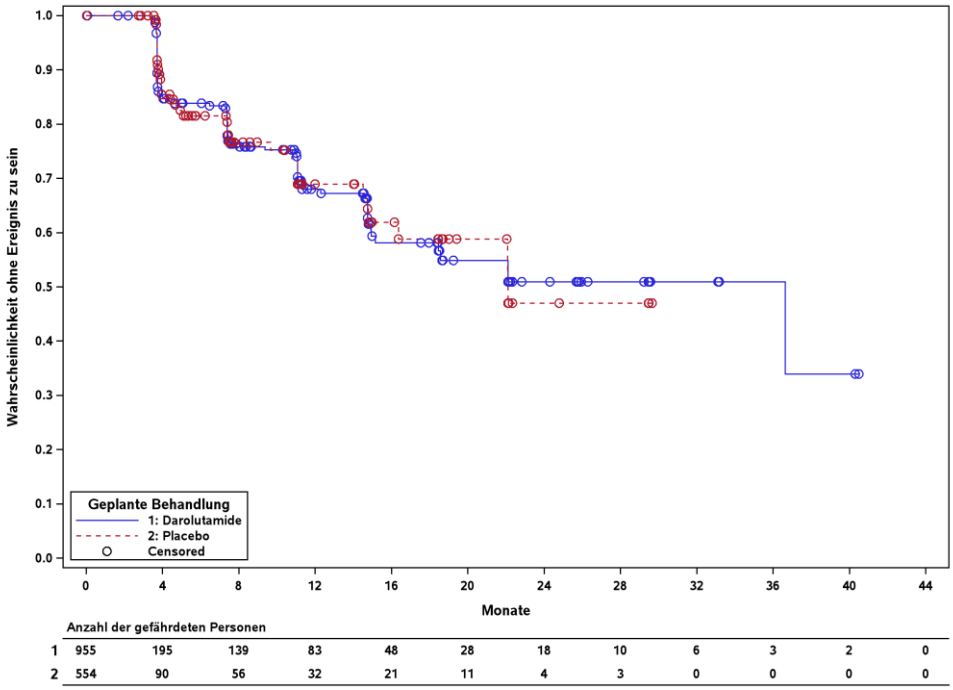


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

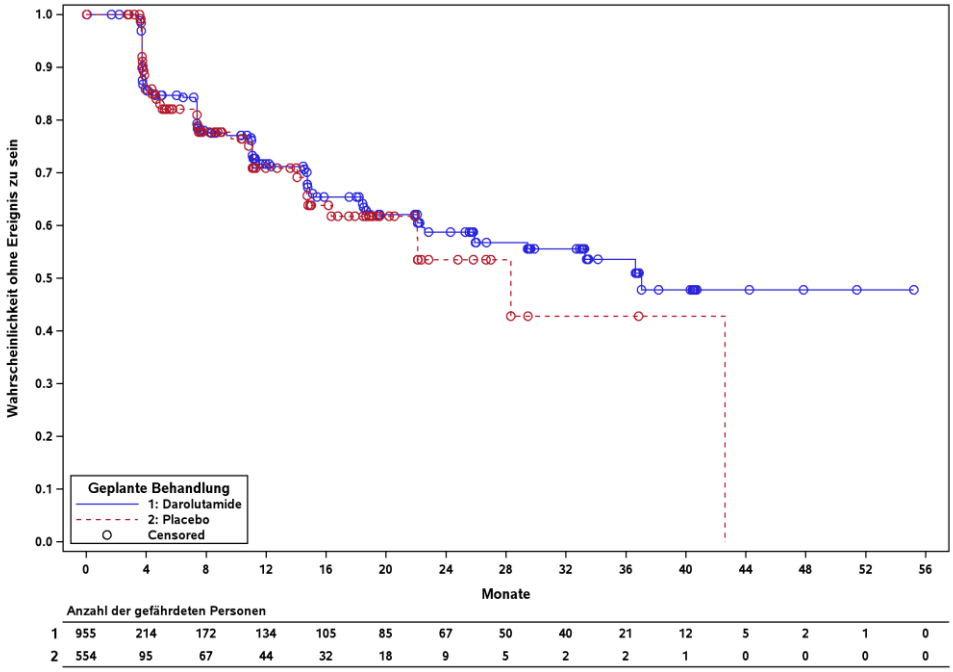


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

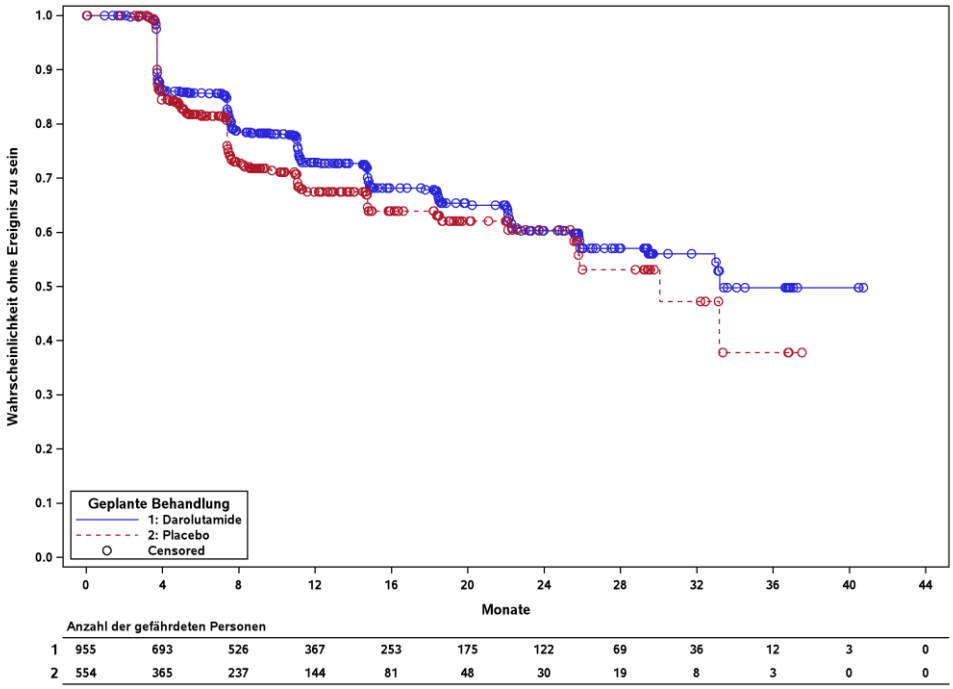


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu sexueller Aktivität der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

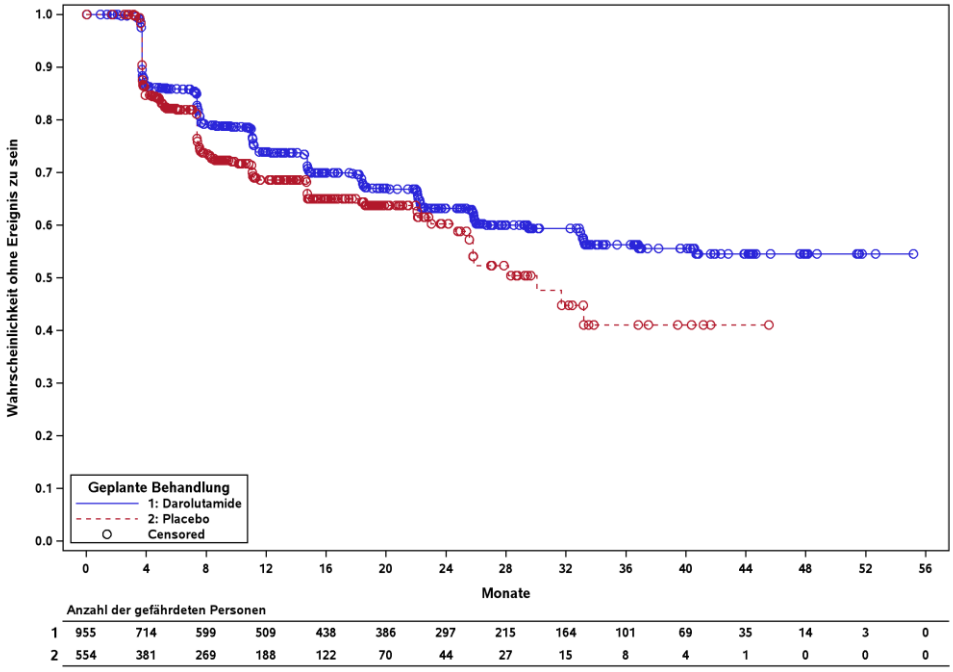


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu sexueller Aktivität der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

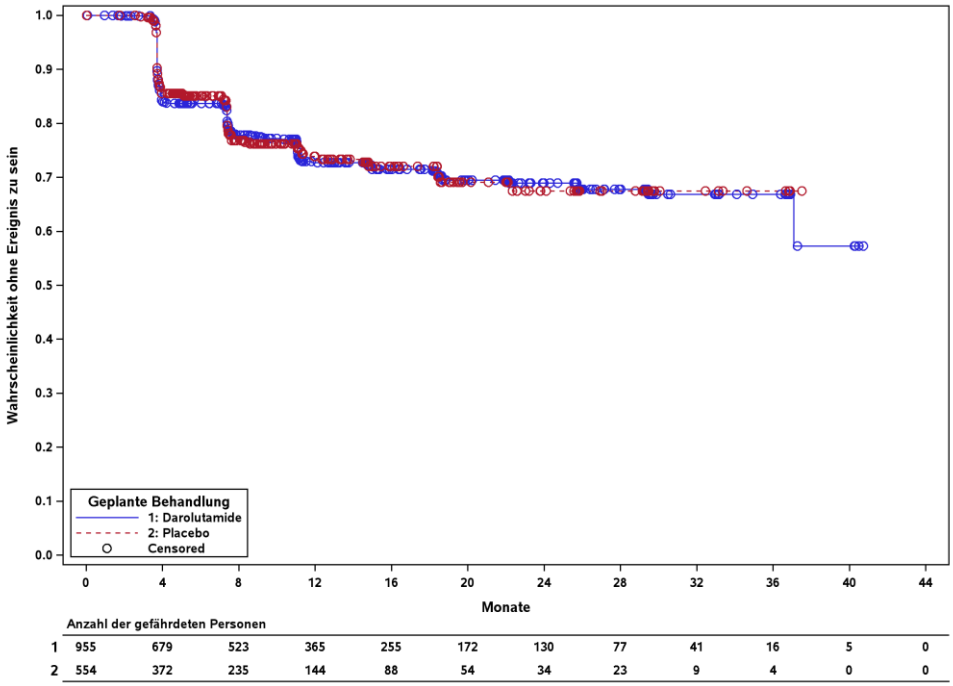


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu sexueller Aktivität der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

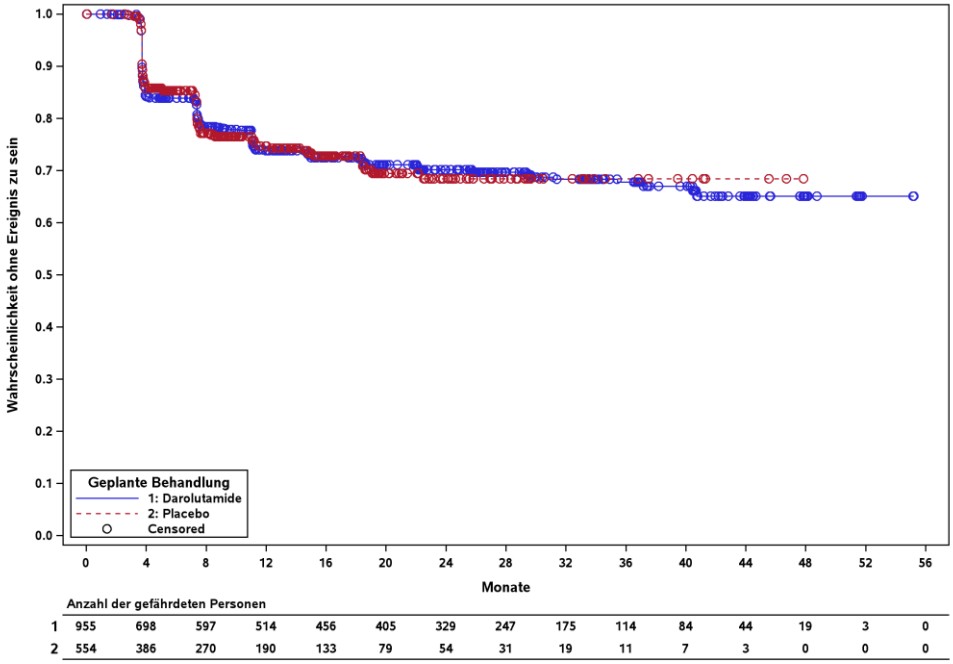


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu sexueller Aktivität der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

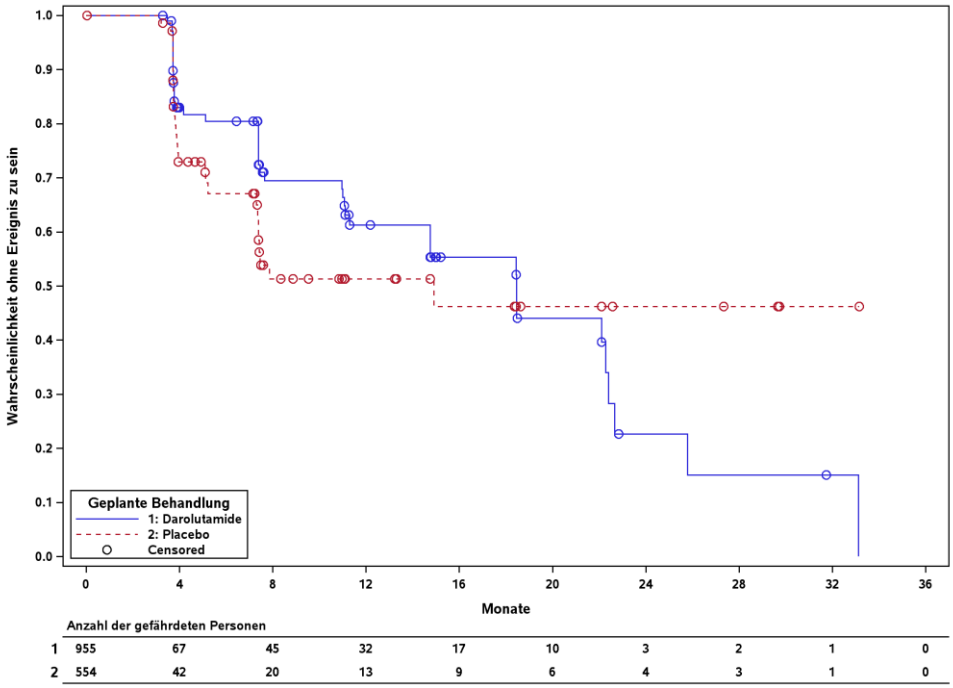


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Sexualfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

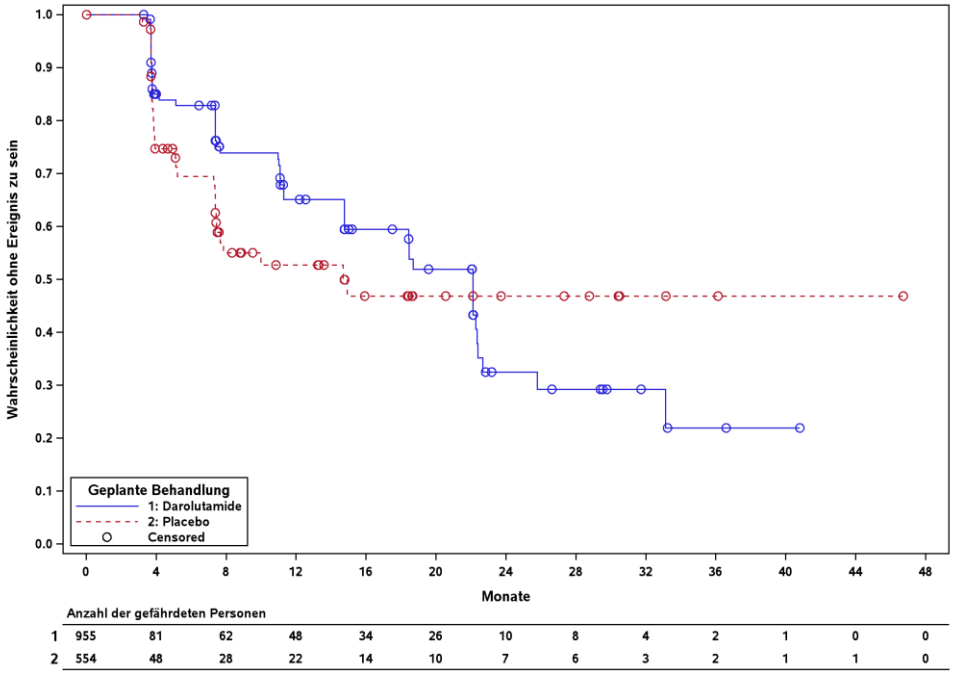


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verbesserung (MID 8) des Scores zu Sexualfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

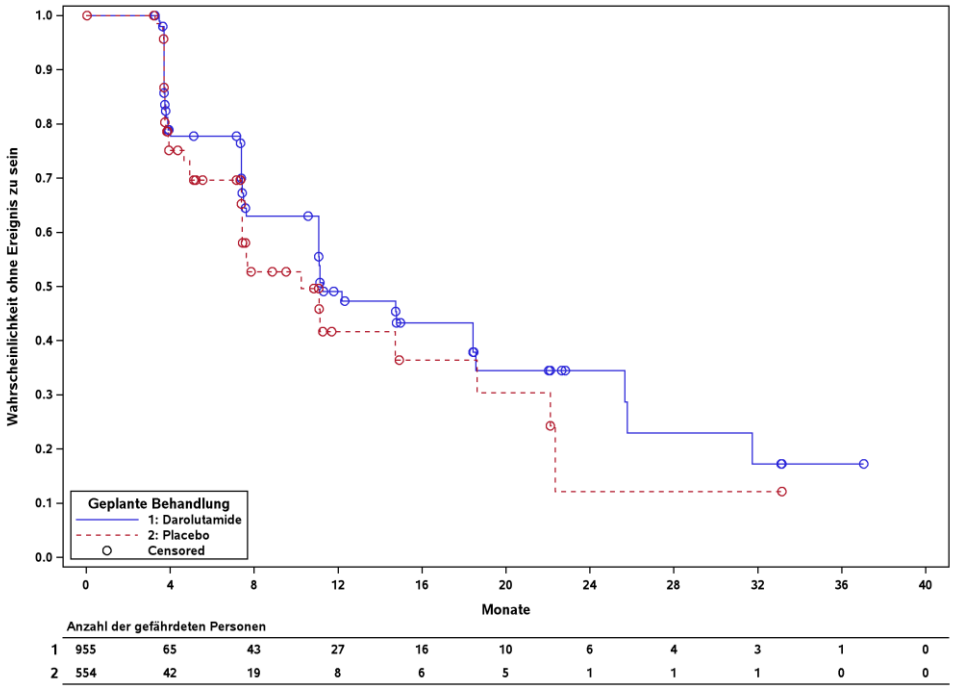


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Sexualfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

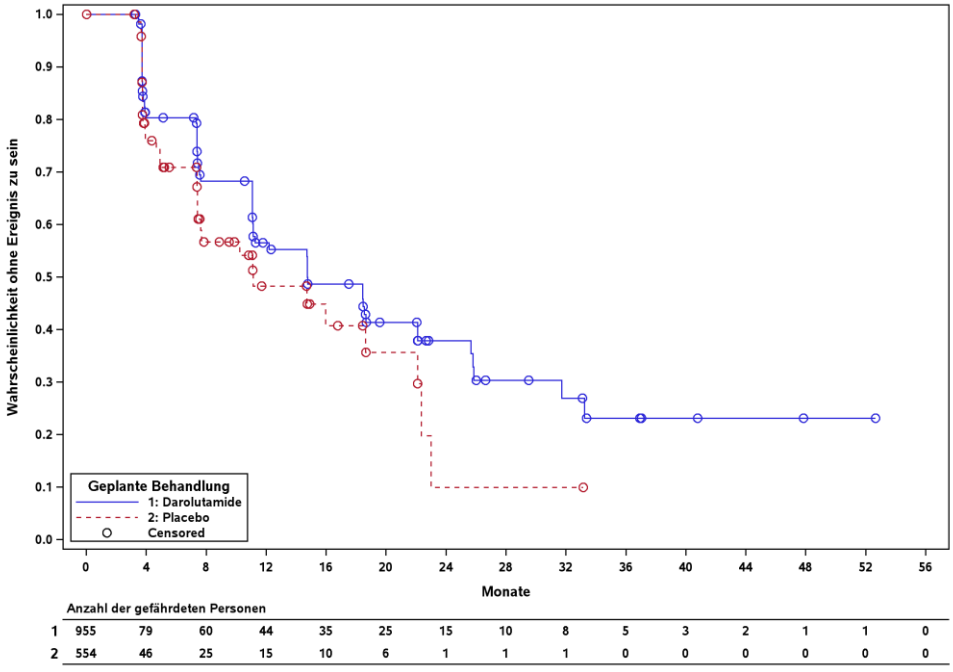


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Kurve für EORTC QLQ-PR25 – Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) des Scores zu Sexualfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-83: MMRM-Analyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25“ nach Subskalen der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**LS-Mean**	**N[a]**	**LS-Mean**	**LS-MWD p-Wert**
Miktionsbeschwerden					
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	22,3	554	25,1	-2,7 **p<0,001**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	22,5	554	25,1	-2,6 **p<0,001**
Darmfunktion					
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	6,7	554	7,1	-0,4 p=0,198
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	7,0	554	7,1	-0,1 p=0,841
Nebenwirkungen der Hormontherapie					
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	16,7	554	15,9	0,8 p=0,059
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	16,6	554	15,9	0,7 p=0,084
Inkontinenzhilfe					
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	20,0	554	20,2	-0,2 p=0,909
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	18,8	554	20,0	-1,3 p=0,529
Sexuelle Aktivität					
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	90,8	554	90,1	0,7 p=0,217
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	91,2	554	90,4	0,8 p=0,135
Sexualfunktion					
1. Datenschnitt (03.09.2018)	955	45,2	554	48,4	-3,2 p=0,174
2. Datenschnitt (15.11.2019)	955	45,4	554	48,3	-3,0 p=0,170

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

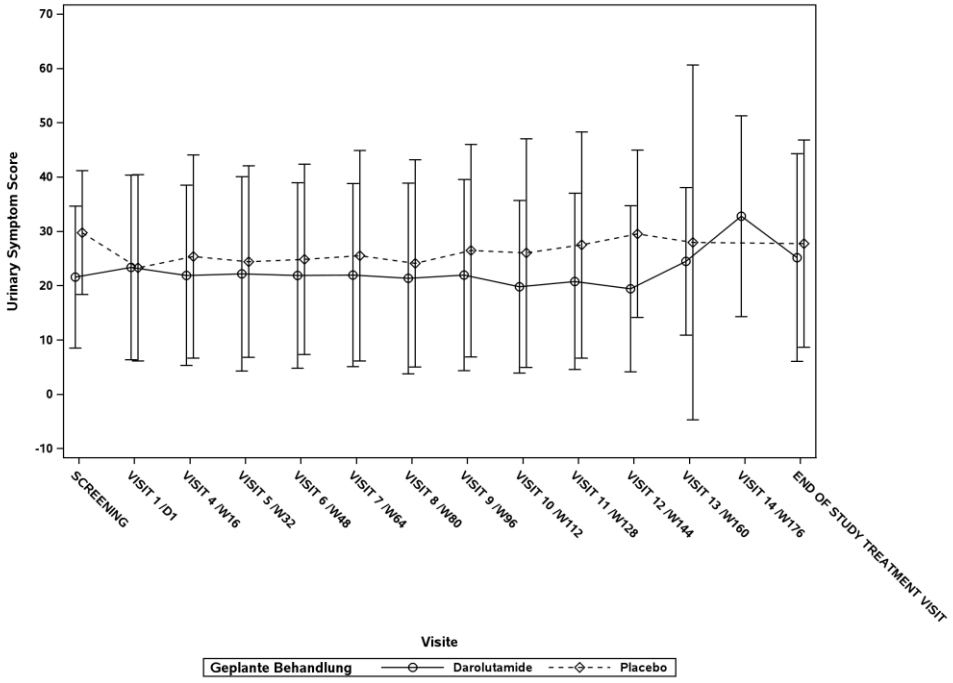


Abbildung 59: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 - Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

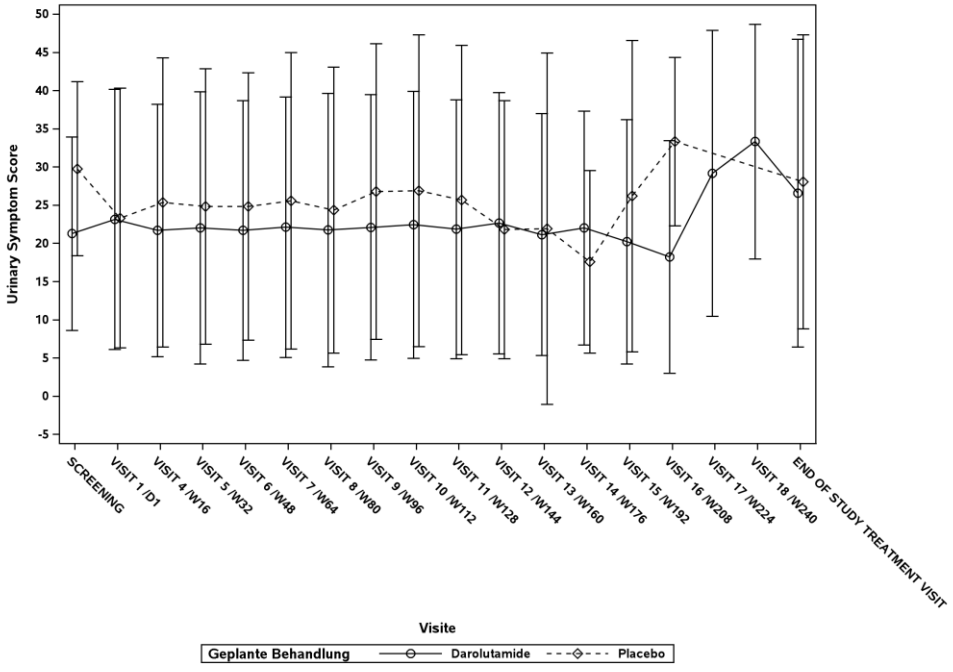


Abbildung 60: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 - Miktionsbeschwerden der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

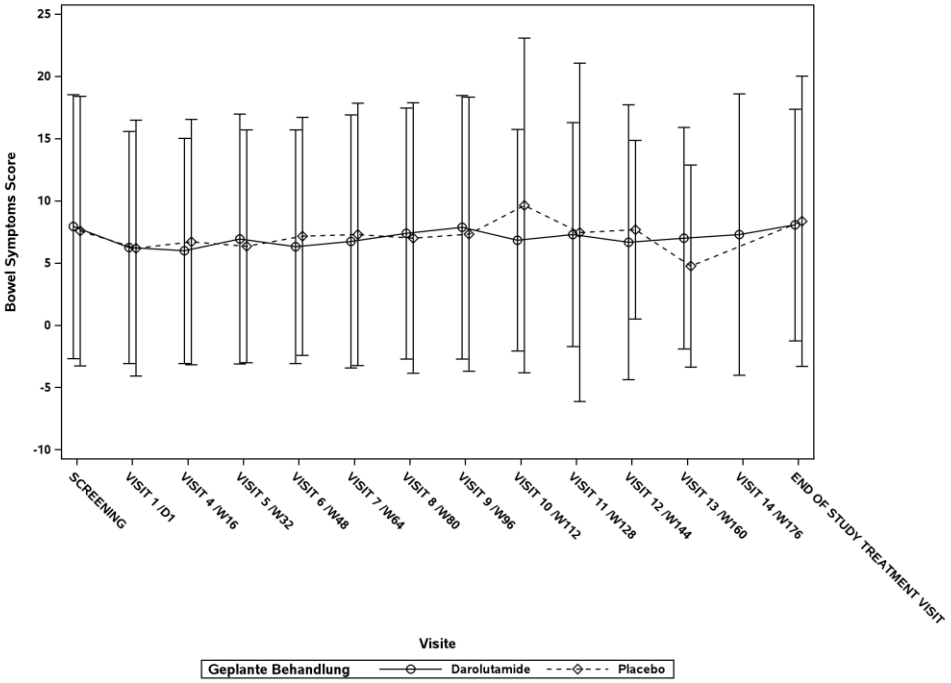


Abbildung 61: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 - Darmfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

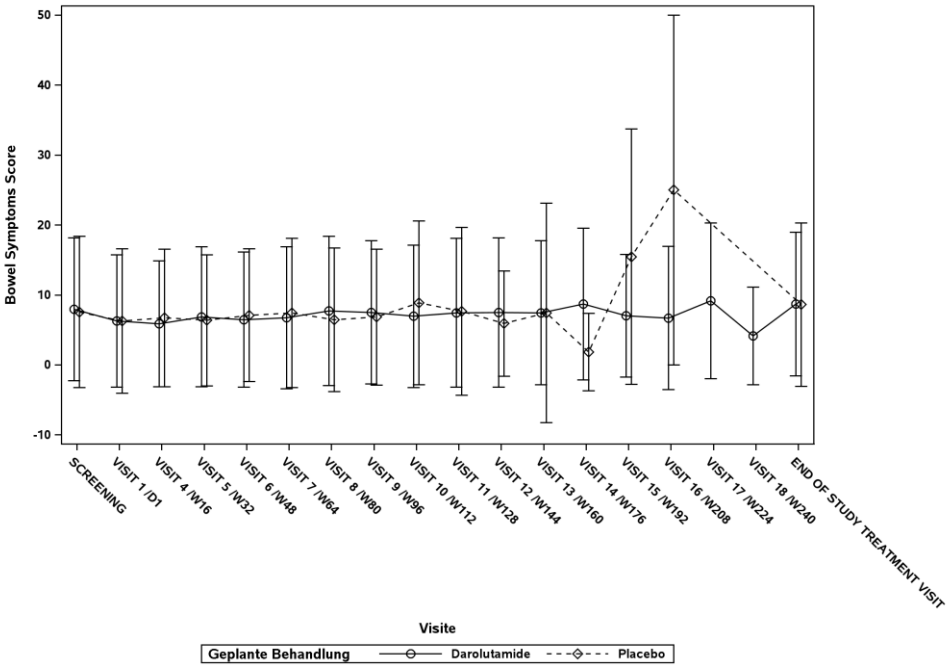


Abbildung 62: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 - Darmfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

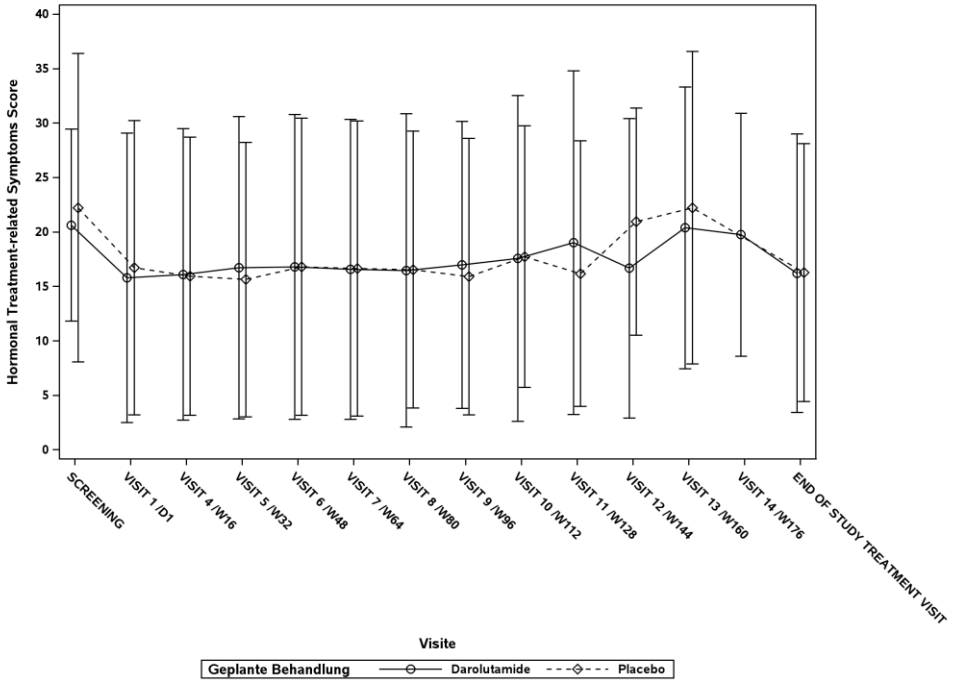


Abbildung 63: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

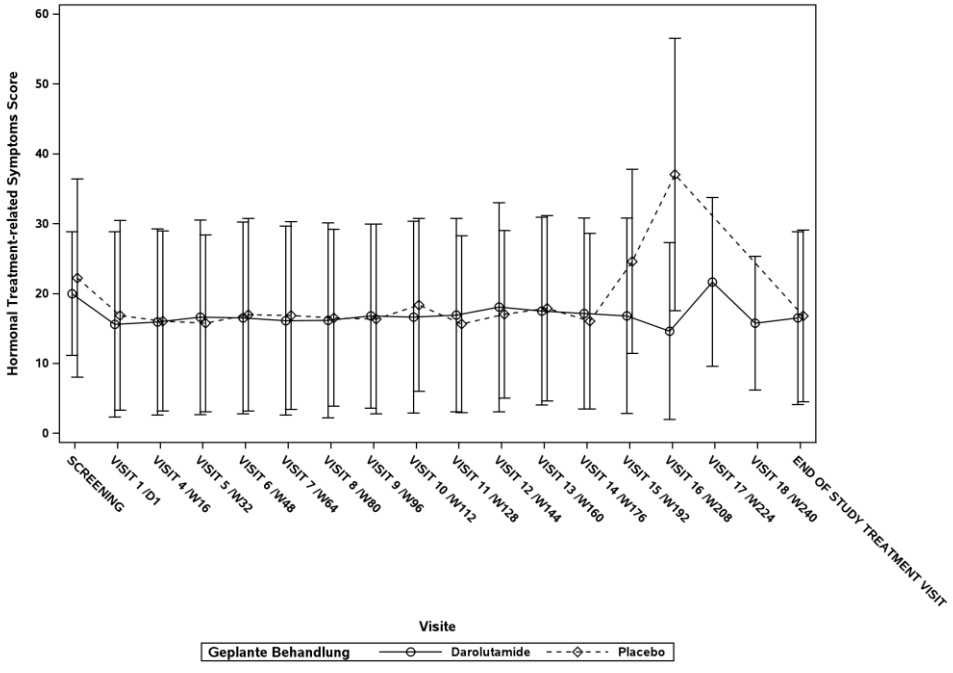


Abbildung 64: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Nebenwirkungen der Hormontherapie der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

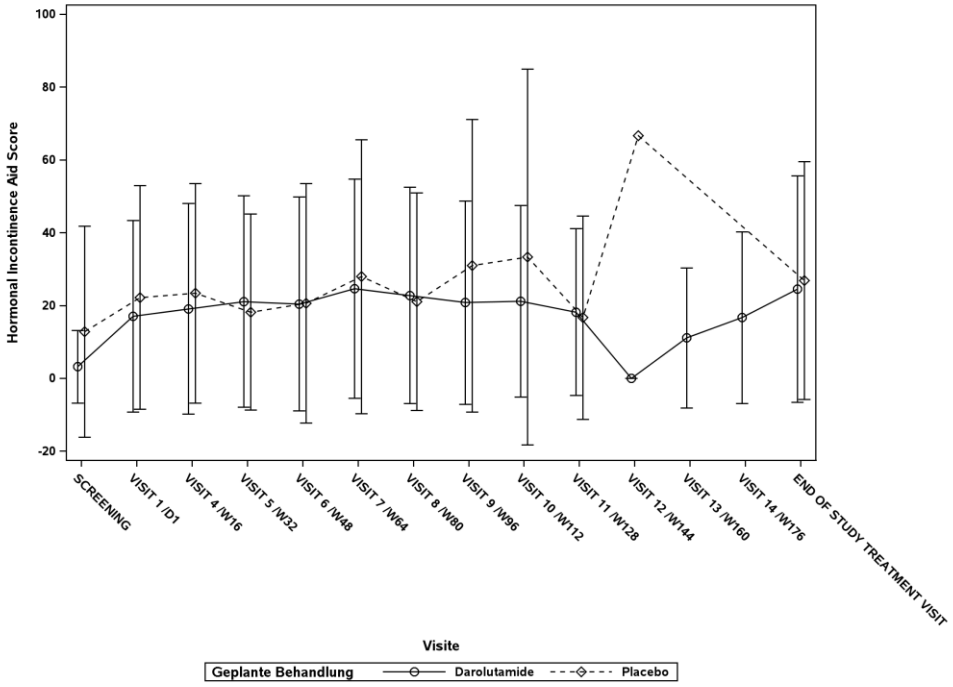


Abbildung 65: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

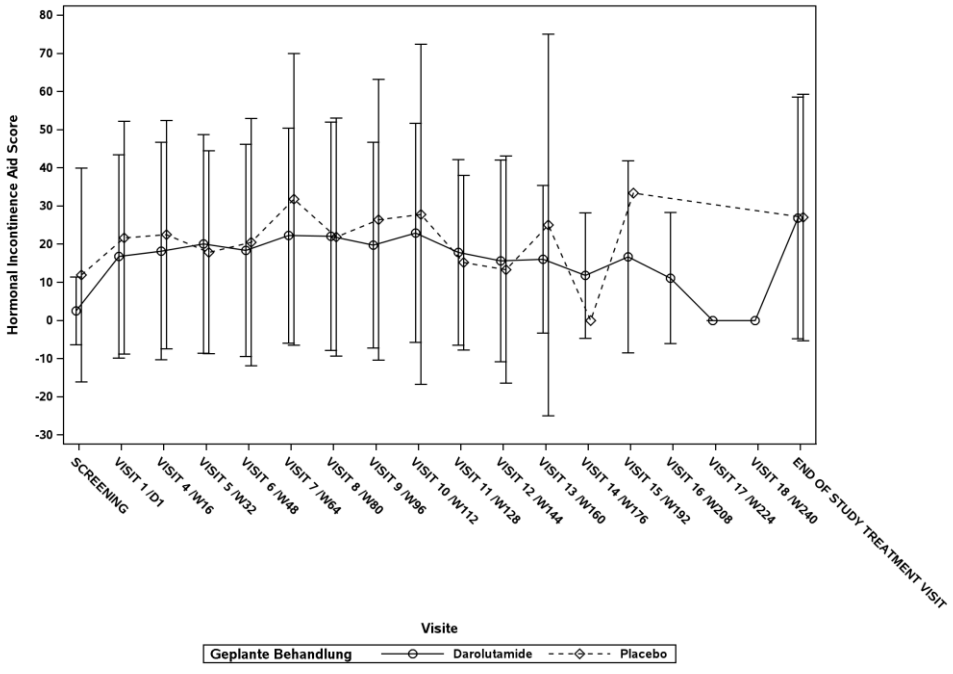


Abbildung 66: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Inkontinenzhilfe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

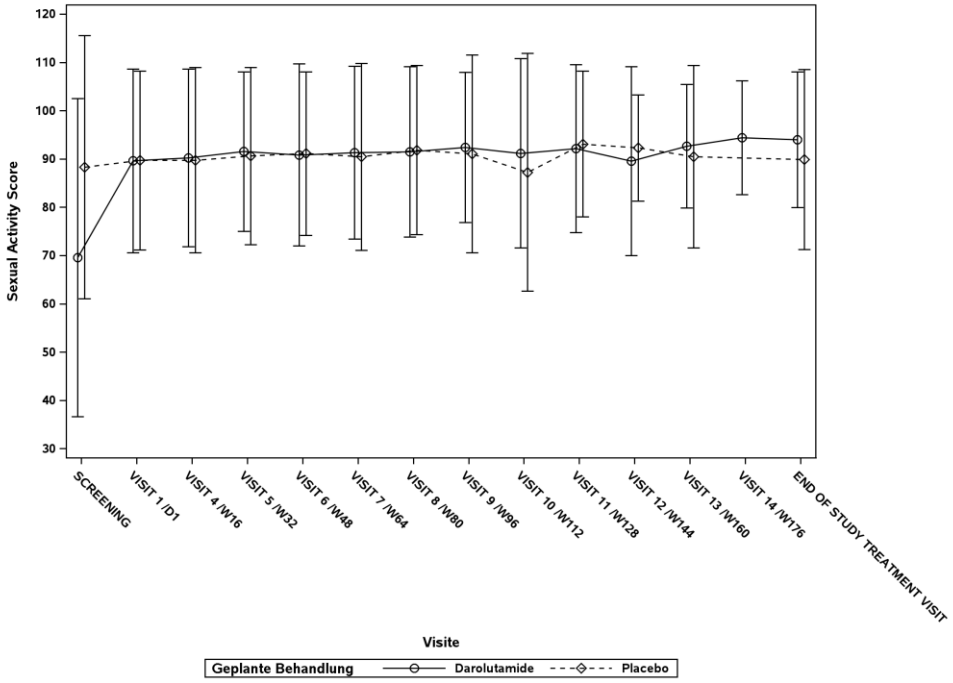


Abbildung 67: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – sexuelle Aktivität der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

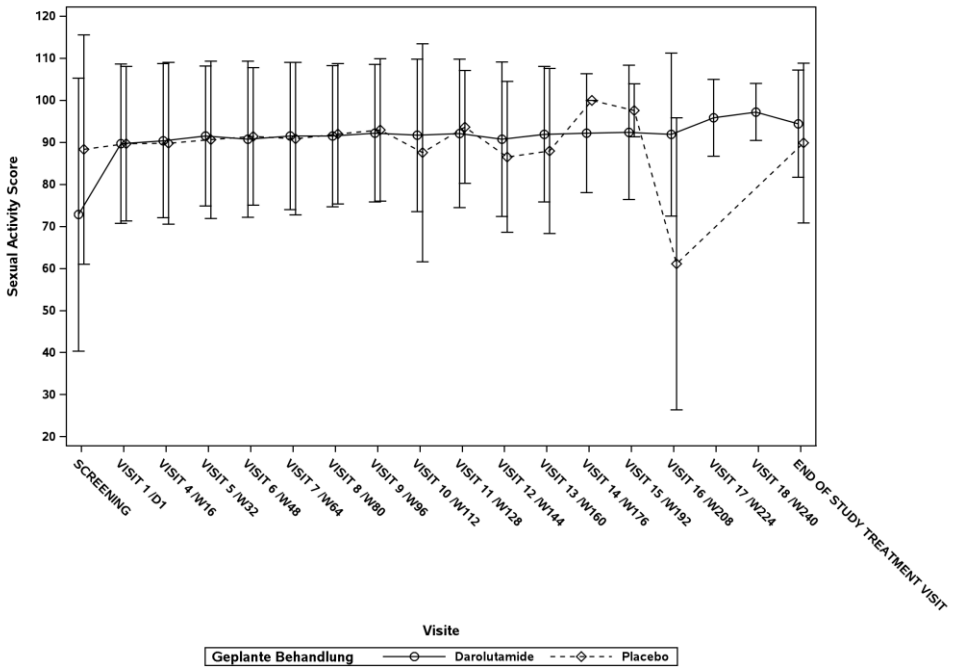


Abbildung 68: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – sexuelle Aktivität der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

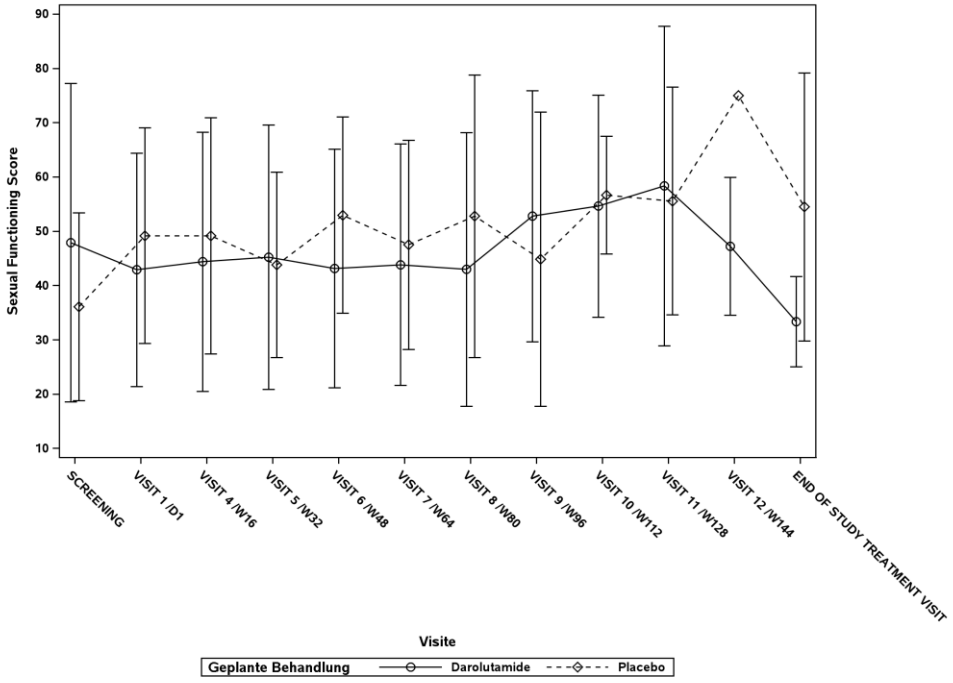


Abbildung 69: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

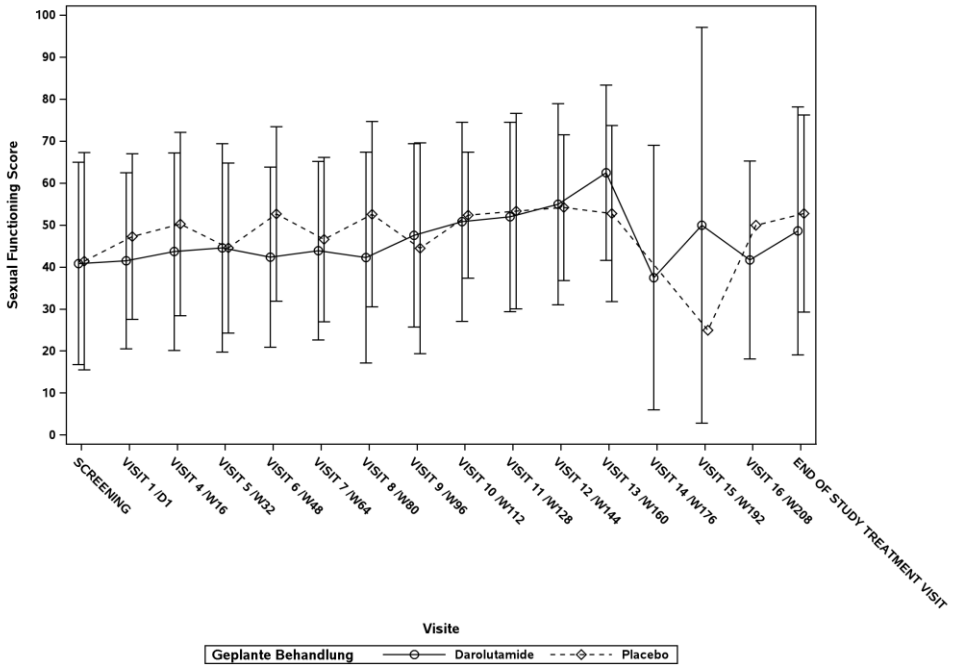


Abbildung 70: Verlaufsdarstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 – Sexualfunktion der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Mit einer Verbesserung der Miktionsbesschwerden um ≥8 Punkte nach 11,8 Monaten (95%-KI [11,1; 14,8]) in der Darolutamid-Population im Vergleich zu 18,4 Monaten (95%-KI [13,4; 25,9]) im Kontrollarm zeigte sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid (HR 0,83; 95%-KI [0,70; 0,99]; p=0,035, Tabelle 4-82, Abbildung 35).

Auch im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) von Miktionsbeschwerden (HR 0,62; 95%-KI [0,53; 0,72]; p≤0,001) sowie die Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) der Darmfunktion (HR 0,78; 95%-KI [0,66; 0,92]; p=0,003) zeigten sich zu diesem Zeitpunkt statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Patienten in der Darolutamid-Population im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-82, Abbildung 37, Abbildung 41).

Für die weiteren Subskalen ergaben sich keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm.

Anhand der MMRM-Analyse konnte bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts ein statistisch signifikanter Unterschied (p<0,001) zwischen der Darolutamid-Population und dem Kontrollarm mit Placebo im Hinblick auf Miktionsbeschwerden gemäß EORTC QLQ-PR25 zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid bestätigt werden (Tabelle 4-83, Abbildung 59). Für die weiteren Subskalen traten im Rahmen der MMRM-Analyse keine signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsgruppen auf.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid im Hinblick auf die Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) von Miktionsbeschwerden (HR 0,63; 95%-KI [0,55; 0,73]; p≤0,001) sowie die Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) der Darmfunktion (HR 0,79; 95%-KI [0,67; 0,92]; p=0,002) im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo (Tabelle 4-82, Abbildung 38, Abbildung 42).

Für die weiteren Subskalen ergaben sich keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm.

Die MMRM-Analyse der HRQoL gemäß EORTC QLQ-PR25 bestätigte zu diesem Zeitpunkt die Ergebnisse des 1. Datenschnitts. Dementsprechend konnte auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied (p<0,001) zuungunsten der Darolutamid-Population im Hinblick auf Miktionsbeschwerden im Vergleich zum Kontrollarm beobachtet werden. Für die weiteren Subskalen traten im Rahmen der MMRM-Analyse keine signifikanten Effekte zwischen den Behandlungsgruppen auf.

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

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.13 Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Folgende unerwünschte Ereignisse (UE) wurden dargestellt: • Jegliche UE • Jegliche UE nach CTCAE Grad <3 • Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3 • Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen UE (*Treatment-Emergent Adverse Event*, TEAE) • Jegliche behandlungsbedingten UE (*Treatment-Related Adverse Event*, TRAE) • Jegliche schwerwiegenden UE (SUE) • Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen SUE (*Treatment-Emergent Serious Adverse Event*, TESAE) • Jegliche behandlungsbedingten SUE (Treatment-Related Serious Adverse Event, TRSAE) • Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE • Jegliche zum Tode führenden UE **Unerwünschte Ereignisse (UE)** • Jegliche UE: Ein UE war als jegliches unerwünschtes, medizinisches Ereignis definiert, welches bei einem Studienteilnehmer in einer klinischen Studie neu aufftrat oder sich verschlechterte, aber nicht unbedingt in einem Kausalzusammenhang mit der Studien-medikation stehen musste. Ein UE kann somit jedes unbeabsichtigte und unerwünschte Zeichen (einschließlich abnormaler Laborwerte) sowie jedes Symptom oder jede Krankheit sein, welches ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert war, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand. • Jegliche UE nach CTCAE Grad <3: Ein UE nach CTCAE Grad <3 ist ein gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 21.0) und *National Cancer Institute – Common Terminology* Criteria *for Adverse Events* (NCI-CTCAE) als nicht schwerwiegend eingestuftes unerwünschtes Ereignis.

Studie	Operationalisierung
	• Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3: Ein UE nach CTCAE Grad ≥3 ist ein gemäß MedDRA und NCI-CTCAE als schwerwiegend eingestuftes unerwünschtes Ereignis. • Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen UE (TEAE): Ein TEAE war als jegliches unerwünschte Ereignis definiert, ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftrat. • Jegliche behandlungsbedingten UE (TRAE): Ein TRAE war als unerwünschtes Ereignis definiert, welches in Verbindung zur Studienmedikation oder jeglicher Studienprozedur stand. Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten des UE und der Verabreichung der Studienmedikation deuten auf einen kausalen Zusammenhang hin und die Einnahme jeglicher anderer Medikamente sowie andere therapeutische Eingriffe oder Rahmenbedingungen liefern keine ausreichende Erklärung für das Auftreten des UE. • Jegliche SUE: Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es - einen tödlichen Ausgang hatte, - lebensbedrohlich war, - zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führte, - zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führte, - zu einer kongenitalen Anomalie/einem geburtsfehler führte oder - medizinisch signifikant war. • Jegliche unter der Behandlung aufgetretenen SUE (TESAE): Ein schwerwiegendes TEAE ist als jegliches schwerwiegendes unerwünschtes, medizinisches Ereignis definiert, welches unter Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Behandlung auftrat. • Jegliche behandlungsbedingten SUE (TRSAE): Ein TRSAE war als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis definiert, welches in Verbindung zur Studienmedikation oder jeglicher Studienprozedur stand. Der zeitliche Zusammenhang zwischen dem Auftreten des SUE und der Verabreichung der Studienmedikation deuten auf einen kausalen Zusammenhang hin und die Einnahme anderer Medikamente sowie andere therapeutische Eingriffe oder Rahmenbedingungen liefern keine ausreichende Erklärung für das Auftreten des SUE. • Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE: Ein zum Therapieabbruch führendes Ereignis war definiert als jegliches schwerwiegendes oder nicht schwerwiegendes Ereignis, welches zum Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führte. • Jegliche zum Tode führenden UE: Ein zum Tode führendes UE war definiert als ein UE mit tödlichem Ausgang. Erhebung: Die Dokumentation sämtlicher UE/SUE erfolgte im elektronischen Patientenerhebungsbogen (*electronic Case Report Form*, eCRF), die ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (einschließlich der *open-label*-Behandlungsphase mit Darolutamid) auftraten. Jegliche UE oder SUE, die nach der Visite zu Behandlungsende auftraten und welche als in Verbindung zur Studienmedikation oder jeglicher Studienprozedur stehend galten, mussten ebenfalls berichtet und im eCRF dokumentiert werden. Sofern der eCRF nicht mehr verfügbar war, so mussten sämtliche TRSAE mittels Papierformular an BAYER berichtet werden. Unerwünschte Ereignisse, die in Verbindung zu Studienprozeduren standen sowie sämtliche SUE wurden hinsichtlich *Screening Failures* dokumentiert. Auswertung:

Studie	Operationalisierung
	Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß MedDRA (Version 21.0) und NCI-CTCAE (Version 4.03)-Kodierungssystem zusammengefasst. Dargestellt wurden Anzahl und prozentualer Anteil an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat. Ferner erfolgte eine Darstellung der UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT). In diesem Zusammenhang wurden UE (unabhängig vom Schweregrad) dargestellt, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm auftraten. Schwere UE mit einem CTCAE-Grad ≥3 sowie SUE wurden gemäß SOC und PT berichtet, wenn diese bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm auftraten. Zusätzlich wurden alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad dargestellt, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten. Für „Jegliche zum Therapieabbruch führende UE“ wurden zusätzlich sämtliche Abbruchgründe auf SOC- und PT-Ebene unabhängig von den Ereignisraten analysiert und deskriptiv im separaten Anhang zu Modul 4 dargestellt. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungsstrata ermittelt.

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

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

Tabelle 4-85: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Jegliche UE						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche UE (CTCAE Grad <3)						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche UE (CTCAE Grad ≥3)						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche TEAE						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche TRAE						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche SUE						

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche TESAE						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche TRSAE						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche zum Therapieabbruch						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Jegliche zum Tode führenden UE						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in der Studie verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des SAF ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ adäquat umgesetzt wurde. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-85 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

In der nachfolgenden Tabelle 4-86 werden die Ergebnisse für die Hauptkategorien des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ berichtet. Zusätzlich zu den Gesamtraten an UE erfolgt im Anschluss die Darstellung der UE nach Organsystemen und Einzelereignissen gemäß MedDRA (SOC und PT; Tabelle 4-87 bis Tabelle 4-96) jeweils nach folgenden Kriterien:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;

- schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind;
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Jegliche UE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	818 (85,7)	1,9 [1,7; 2,5]	554	444 (80,1)	2,8 [1,9; 3,6]	1,10 [0,98; 1,24] p=0,105
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	872 (91,4)	1,8 [1,6; 2,4]	554	472 (85,2)	2,7 [1,8; 3,5]	1,12 [1,00; 1,25] p=0,055
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	796 (83,4)	2,1 [1,8; 2,8]	554	433 (78,2)	3,1 [1,9; 3,8]	1,10 [0,97; 1,23 p=0,128]
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	854 (89,5)	2,0 [1,7; 2,6]	554	459 (82,9)	3,0 [1,9; 3,7]	1,12 [1,00; 1,26] **p=0,046**
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	280 (29,4)	38,5 [34,1; NB]	554	137 (24,7)	NB [NB; NB]	1,11 [0,91; 1,36] p=0,311
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	356 (37,3)	47,3 [41,8; NB]	554	169 (30,5)	NB [52,5; NB]	1,11 [0,93; 1,34] p=0,252
Jegliche TEAE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	794 (83,2)	3,9 [3,2; 4,2]	554	426 (76,9)	4,3 [3,8; 4,6]	1,12 [0,99; 1,26] p=0,065
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	857 (89,9)	3,6 [3,1; 4,1]	554	456 (82,3)	4,2 [3,7; 4,5]	1,14 [1,02; 1,28]

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,024
Jegliche TRAE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	258 (27,0)	NB [NB; NB]	554	112 (20,2)	NB [NB; NB]	1,33 [1,07; 1,67] p=**0,011**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	295 (30,9)	NB [NB; NB]	554	128 (23,1)	NB [NB; NB]	1,34 [1,09; 1,65] **p=0,006**
Jegliche SUE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	243 (25,5)	44,4 [44,4; NB]	554	118 (21,3)	NB [NB; NB]	1,10 [0,88; 1,37] p=0,419
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	313 (32,8)	NB [49,5; NB]	554	145 (26,2)	NB [52,5; NB]	1,13 [0,93; 1,38] p=0,217
Jegliche TESAE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	237 (24,8)	44,4 [44,4; NB]	554	111 (20,0)	NB [NB; NB]	1,14 [0,91; 1,43] p=0,263
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	306 (32,1)	NB [49,5; NB]	554	140 (25,3)	NB [52,5; NB]	1,15 [0,94; 1,40] p=0,182
Jegliche TRSAE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,80 [0,30; 2,12] p=0,656
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,07 [0,43; 2,66] p=0,885
Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	86 (9,0)	NB [NB; NB]	554	48 (8,7)	NB [NB; NB]	0,95 [0,67; 1,36] p=0,791
2. Datenschnitt	954	101 (10,6)	NB	554	56 (10,1)	NB	0,94

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
(15.11.2019)			[NB; NB]			[NB; NB]	[0,68; 1,31] p=0,735
Jegliche zum Tode führenden UE							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	38 (4,0)	NB [NB; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	0,98 [0,57; 1,67] 0,932
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	47 (4,9)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,01 [0,62; 1,65] p=0,969

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

4.3.1.3.1.13.1 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche UE

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Im Verlauf der Behandlung erlitten in der ARAMIS-Studie bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 85,7% der Patienten der Darolutamid-Population sowie 80,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis HR 1,10 (95%-KI [0,98; 1,24]; p=0,105; Tabelle 4-86, Abbildung 71). Trotz der Verabreichug des potenten Wirkstoffs Darolutamid kam es für die Patienten in der Darolutamid-Population zu diesem Zeitpunkt zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienpopulationen im Hinblick auf „Jegliche UE“ (91,4% in der Darolutamid-Population vs. 85,2% im Kontrollarm; HR 1,12 (95%-KI [1,00; 1,25]; p=0,055; Tabelle 4-86). Abbildung 72 bildet die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ab.

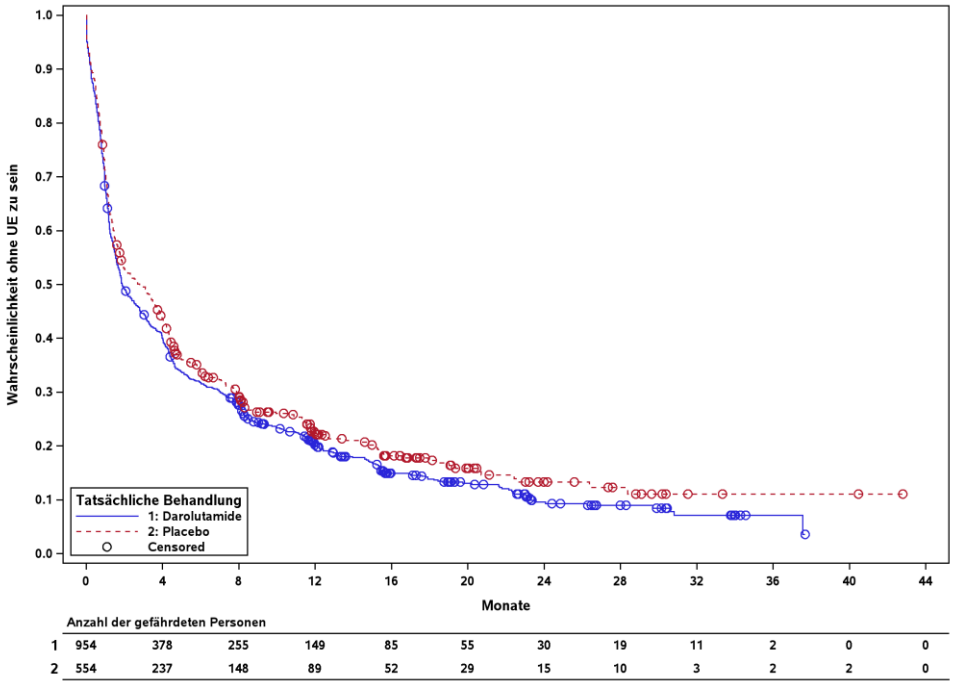


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

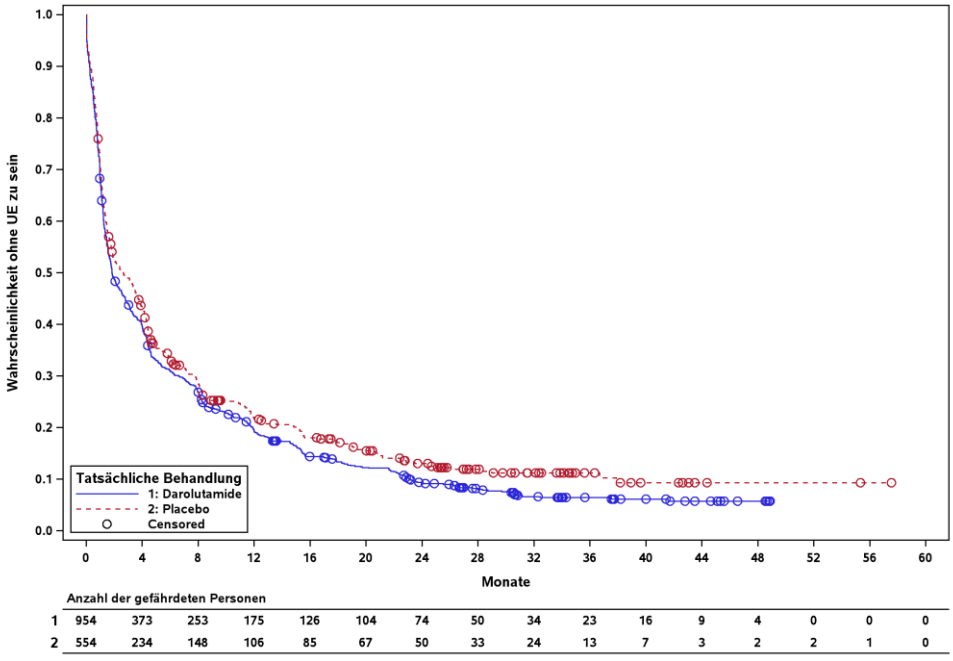


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Jegliche UE auf SOC- und PT-Ebene

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Bei der Analyse von „Jegliche UE“ auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA ergaben sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts folgende signifikanten Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-87):

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Darolutamid ergaben sich für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 0,79; 95%-KI [0,64; 0,96]; p=0,021) sowie für das Auftreten der PT Dysurie (HR 0,44; 95%-KI [0,25; 0,77]; p=0,004) und der PT„Harnretention“ (HR 0,49; 95%-KI [0,31; 0,78]; p=0,003; Tabelle 4-87).

Gleichzeitig zeigten sich für die SOC „Herzerkrankungen“ (HR 1,38: 95%-KI [1,01; 1,90]; p=0,047) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR 1,29; 95%-KI [1,03; 1,61]; p=0,028) sowie für das Auftreten der PT „Leistenhernie“ (HR 8,04; 95%-KI [1,06; 61,18]; p=0,044) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Darolutamid im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-87).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ergaben sich bei der Analyse von „Jegliche UE“ auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA folgende signifikanten Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-88).

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo ergaben sich für das Auftreten der PT „Dysurie“ (HR 0,48; 95%-KI [0,29; 0,78]; p=0,004) und der PT „Harnretention“ (HR 0,57; 95%-KI [0,38; 0,87]; p=0,008; Tabelle 4-88).

Gleichzeitig zeigten sich für die SOC „Herzerkrankungen“ (HR 1,42; 95%-KI [1,06; 1,90]; p=0,017), die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR 1,40; 95%-KI [1,14; 1,74]; p=0,002) und die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (HR 1,68; 95%-KI [1,27; 2,24]; p≤0,001) sowie für das Auftreten der PT „Schmerzen in einer Extremität“ (HR 1,65; 95%-KI [1,03; 2,65]; p=0,039) und der PT „Ermüdung“ (HR 1,47; 95%-KI [1,07; 2,03[, p=0,017) statistisch signifikante Effekte zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4-88).

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu „Jegliche UE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
SOC PT	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	236 (24,7)	44,3 [44,3; NB]	554	129 (23,3)	NB [NB; NB]	0,97 [0,78; 1,21] p=0,791
Bronchitis	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,76 [0,32; 1,82] p=0,539
Pneumonie	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	0,85 [0,41; 1,77] p=0,671
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt SOC	954	56 (5,9)	NB [NB; NB]	554	37 (6,7)	NB [NB; NB]	0,83 [0,54; 1,25] p=0,365
Nebennierenadenom	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,95 [0,35; 2,62] p=0,926
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt SOC	954	86 (9,0)	NB [NB; NB]	554	44 (7,9)	NB [NB; NB]	1,06 [0,73; 1,52] p=0,765

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Anämie	954	59 (6,2)	NB [NB; NB]	554	27 (4,9)	NB [NB; NB]	1,18 [0,75; 1,86] p=0,485
Neutropenie	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,96 [0,38; 2,41] p=0,935
Erkrankungen des Immunsystems							
Gesamt SOC	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,87 [0,40; 1,93] p=0,739
Urtikaria	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,78 [0,61; 12,69] p=0,187
Endokrine Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,51 [0,79; 15,56] p=0,099
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen							
Gesamt SOC	954	99 (10,4)	NB [NB; NB]	554	53 (9,6)	NB [NB; NB]	1,01 [0,73; 1,42] p=0,932
Appetit vermindert	954	29 (3,0)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	1,06 [0,57; 1,97]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,846
Arthralgie	954	79 (8,3)	NB [NB; NB]	554	53 (9,6)	NB [NB; NB]	0,81 [0,57; 1,15] p=0,242
Hyperkaliämie	954	18 (1,9)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	0,83 [0,40; 1,72] 0,615
Peripheres Ödem	954	40 (4,2)	NB [NB; NB]	554	17 (3,1)	NB [NB; NB]	1,33 [0,75; 2,36] 0,322
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	57 (6,0)	NB [NB; NB]	554	2,8 (5,1)	NB [NB; NB]	1,10 [0,70; 1,74] p=0,670
Depression	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,26 [0,51; 3,06] p=0,617
Schlaflosigkeit	954	26 (2,7)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,38 [0,67; 2,87] p=0,384
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt SOC	954	151 (15,8)	NB [NB; NB]	554	76 (13,7)	NB [NB; NB]	1,13 [0,86; 1,49]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,385
Benommenheit	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,36 [0,74; 2,50] p=0,316
Kopfschmerz	954	41 (4,3)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,54 [0,85; 2,79] p=0,151
Muskelschwäche	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,25 [0,42; 3,70] p=0,685
Produktprobleme							
Gesamt SOC	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	1,63 [0,45; 5,92] p=0,458
Augenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	24 (2,5)	NB [NB; NB]	554	19 (3,4)	NB [NB; NB]	0,70 [0,38; 1,28] p=0,247
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamt SOC	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,76 [0,35; 1,66] p=0,488
Herzerkrankungen							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	131 (13,7)	NB [NB; NB]	554	53 (9,6)	NB [NB; NB]	1,38 [1,01; 1,91] p=**0,047**
Angina pectoris	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,53 [0,49; 4,74] p=0,465
Arrhytmie	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,40 [0,69; 8,36] p=0,169
Bradykardie	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	5,31 [0,68; 41,51] p=0,112
Herzinsuffizienz	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,31 [0,47; 3,69] p=0,608
Koronare Herzerkrankung	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	5,18 [0,66; 40,56] p=0,117
Schmerzen im Brustkorb	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,13 [0,48; 2,65] p=0,785
Vorhofflimmern	954	23 (2,4)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,30 [0,62; 2,74] p=0,489

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gefässerkrankungen							
Gesamt SOC	954	175 (18,3)	NB [NB; NB]	554	82 (14,8)	NB [NB; NB]	1,22 [0,94; 1,59] p=0,140
Aorten-Arteriosklerose	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,33 [0,63; 2,81] p=0,460
Hypertonie	954	68 (7,1)	NB [NB; NB]	554	34 (6,1)	NB [NB; NB]	1,11 [0,73; 1,68] p=0,625
Hypotonie	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,87 [0,34; 2,25] p=0,772
Hitzewallung	954	51 (5,3)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	1,23 [0,75; 2,02] p=0,405
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,36 [0,62; 2,98] p=0,436
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt SOC	954	129 (13,5)	NB [NB; NB]	554	68 (12,3)	NB [NB; NB]	1,06 [0,79; 1,42] p=0,708

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,63 [0,58; 4,53] p=0,352
Dyspnoe	954	24 (2,5)	NB [NB; NB]	554	17 (3,1)	NB [NB; NB]	0,76 [0,41; 1,41] p=0,382
Emphysem	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,17 [0,48; 2,88] p=0,729
Husten	954	29 (3,0)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	1,33 [0,68; 2,61] p=0,405
Infektion der oberen Atemwege	954	26 (2,7)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	1,29 [0,63; 2,61] p=0,486
Influenza	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,49 [0,72; 3,08] p=0,278
Muskuloskelettale Brustschmerzen	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,11 [0,41; 2,97] p=0,835
Nasopharyngitis	954	39 (4,1)	NB [NB; NB]	554	22 (4,0)	NB [NB; NB]	0,96 [0,57; 1,62] p=0,885

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt SOC	954	286 (30,0)	NB [NB; NB]	554	151 (27,3)	NB [NB; NB]	1,09 [0,89; 1,33] p=0,400
Abdominale Schwellung	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,57 [0,50; 4,99) p=0,441
Abdominalschmerz	954	24 (2,5)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	1,15 [0,57; 2,31] p=0,694
Darmdivertikel	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,24 [0,58; 2,63] p=0,583
Diarrhoe	954	66 (6,9)	NB [NB; NB]	554	32 (5,8)	NB [NB; NB]	1,16 [0,76; 1,77] p=0,489
Dyspepsie	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,99 [0,39; 2,52] p=0,983
Erbrechen	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,77 [0,35; 1,69] p=0,518
Gastroösophageale	954	11 (1,2)	NB	554	4 (0,7)	NB	1,52 [0,48; 4,77]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Refluxerkrankung			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,475
Leistenhernie	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	8,04 [1,06; 61,18] p=**0,044**
Obstipation	954	60 (6,3)	NB [NB; NB]	554	37 (6,7)	NB [NB; NB]	0,88 [0,58; 1,32] p=0,528
Pankreassteatose	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,59 [0,57; 4,41] p=0,375
Schmerzen im Oberbauch	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	0,59 [0,27; 1,28] p=0,180
Trockener Mund	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,14 [0,39; 3,34] p=0,811
Übelkeit	954	48 (5,0)	NB [NB; NB]	554	32 (5,8)	NB [NB; NB]	0,85 [0,54; 1,33] p=0,469
Leber- und Gallenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	50 (5,2)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	1,58 [0,92; 2,72] p=0,095

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Cholelithiasis	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	1,92 [0,54; 6,90] p=0,316
Hepatische Zyste	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,08 [0,50; 2,33] p=0,842
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Gesamt SOC	954	93 (9,7)	NB [NB; NB]	554	40 (7,2)	NB [NB; NB]	1,30 [0,90; 1,89] p=0,163
Ausschlag	954	18 (1,9)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,57 [0,87; 7,61] p=0,089
Pruritus	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,77 [0,36; 1,66] p=0,506
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	285 (29,9)	40,6 [35,0; NB]	554	146 (26,4)	NB [NB; NB]	1,13 [0,92; 1,38] p=0,249
Muskuloskelettale Schmerzen	954	38 (4,0)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	1,50 [0,81; 2,78] p=0,195

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Muskelspasmen	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,29 [0,77; 6,84] p=0,136
Myalgie	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	2,16 [0,86; 5,43] p=0,101
Osteoarthritis	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,16 [0,72; 6,47] p=0,169
Rippenfraktur	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,64 [0,28; 1,48] p=0,294
Rückenschmerzen	954	89 (9,3)	NB [NB; NB]	554	55 (9,9)	NB [NB; NB]	0,87 [0,62; 1,21] p=0,407
Schmerzen in einer Extremität	954	57 (6,0)	NB [NB; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	1,52 [0,92; 2,51] p=0,102
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	227 (23,8)	NB [NB; NB]	554	155 (28,0)	NB [NB; NB]	0,79 [0,64; 0,96] p=**0,021**
Chronische Nierenerkrankung	954	12 (1,3)	NB	554	6 (1,1)	NB	1,05 [0,39; 2,79]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,926
Dysurie	954	23 (2,4)	NB [NB; NB]	554	27 (4,9)	NB [NB; NB]	0,44 [0,25; 0,77] p=**0,004**
Harninkontinenz	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	0,55 [0,26; 1,17] p=0,122
Harnretention	954	34 (3,6)	NB [NB; NB]	554	36 (6,5)	NB [NB; NB]	0,49 [0,31; 0,78] p=**0,003**
Harnwegsinfektion	954	48 (5,0)	NB [NB; NB]	554	30 (5,4)	NB [NB; NB]	0,86 [0,54; 1,36] p=0,517
Hydronephrose	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	0,51 [0,24; 1,10] p=0,088
Nephrolithiasis	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,78 [0,71; 4,46] p=0,221
Nierenzyste	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,36 [0,74; 2,48] p=0,326
Nykturie	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,78 [0,35; 1,76]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,552
Pollakisurie	954	40 (4,2)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	1,37 [0,77; 2,45] p=0,287
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamt SOC	954	50 (5,2)	NB [NB; NB]	554	38 (6,9)	NB [NB; NB]	0,70 [0,46; 1,06] p=0,092
Beckenschmerzen	954	14 (1,5]	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	0,58 [0,27; 1,22] p=0,152
Gynäkomastie	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,52 [0,64; 3,61] p=0,340
Hämaturie	954	42 (4,4)	NB [NB; NB]	554	30 (5,4)	NB [NB; NB]	0,76 [0,47; 1,21] p=0,242
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt SOC	954	247 (25,9)	NB [NB; NB]	554	111 (20,0)	NB [NB; NB]	1,29 [1,03; 1,61] p=**0,028**
Asthenie	954	37 (3,9)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,05 [0,61; 1,82]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,857
Ermüdung	954	116 (12,2)	NB [NB;NB]	554	50 (9,0)	NB [NB; NB]	1,34 [0,96; 1,86] p=0,088
Grippeähnliche Erkrankung	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,43 [0,46; 4,50] p=0,538
Periphere Schwellung	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,87 [0,36; 2,10] p=0,758
Pyrexie	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	2,21 [0,82; 5,96] p=0,116
Untersuchungen							
Gesamt SOC	954	153 (16,0)	NB [NB; NB]	554	69 (12,5)	NB [NB; NB]	1,23 [0,93; 1,64] p=0,149
AST erhöht	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,88 [0,87; 17,33] p=0,075
Gewicht erhöht	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,02 [0,43; 2,41] p=0,965

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gewicht erniedrigt	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,26 [0,69; 2,31] p=0,454
Kreatinin im Blut erhöht	954	26 (2,7)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	0,84 [0,45; 1,57] p=0,594
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt SOC	954	124 (13,0)	NB [NB; NB]	554	51 (9,2)	NB [NB; NB]	1,35 [0,97; 1,87] p=0,076
Prellung	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,14 [0,60; 7,60] p=0,238
Sturz	954	38 (4,0)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	0,85 [0,51; 1,42] p=0,530
Chirurgische und medizinische Eingriffe							
Gesamt SOC	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,85 [0,31; 2,35] p=0,755

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
NB: nicht berechenbar Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]							

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu „Jegliche UE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	303 (31,8)	NB [NB; NB]	554	149 (26,9)	NB [NB; NB]	1,09 [0,89; 1,32] p=0,410
Bronchitis	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,13 [0,53; 2,40] p=0,760
Pneumonie	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	1,40 [0,72; 2,71] p=0,326
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt SOC	954	74 (7,8)	NB [NB; NB]	554	40 (7,2)	NB [NB; NB]	0,98 [0,67;1,44]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,921
Nebennierenadenom	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,95 [0,35; 2,62] p=0,927
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt SOC	954	123 (12,9)	NB [NB; NB]	554	55 (9,9)	NB [NB; NB]	1,21 [0,88; 1,67] p=0,247
Anämie	954	86 (9,0)	NB [NB; NB]	554	35 (6,3)	NB [NB; NB]	1,34 [0,90; 2,00] p=0,145
Lymphopenie	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,01 [0,34; 2,95] p=0,992
Neutropenie	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,33 [0,59; 3,01] p=0,494
Erkrankungen des Immunsystems							
Gesamt SOC	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,84 [0,39; 1,80] p=0,653
Urtikaria	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,04 [0,67; 13,74]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,148
Endokrine Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,64 [0,76; 9,12] p=0,125
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt SOC	954	131 (13,7)	NB [56,1; NB]	554	62 (11,2)	NB [NB; NB]	1,13 [0,83; 1,53] p=0,430
Appetit vermindert	954	37 (3,9)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	1,33 [0,74; 2,40] p=0,341
Arthralgie	954	102 (10,7)	NB [NB; NB]	554	58 (10,5)	NB [NB; NB]	0,96 [0,69; 1,32] p=0,781
Diabetes mellitus	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,75 [0,28; 1,97] p=0,553
Hyperglykämie	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,14 [0,40; 3,29] p=0,804
Hyperkaliämie	954	21 (2,2)	NB [56,1; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	0,93 [0,45; 1,89]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,834
Hypokaliämie	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,19 [0,42; 3,39] p=0,739
Peripheres Ödem	954	52 (5,5)	NB [NB; NB]	554	19 (3,4)	NB [NB; NB]	1,51 [0,89; 2,56] p=0,126
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	77 (8,1)	NB [NB; NB]	554	34 (6,1)	NB [NB; NB]	1,24 [0,82; 1,85] p=0,305
Angstzustände	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,81 [0,61; 12,91] p=0,184
Depression	954	23 (2,4)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,25 [0,59; 2,64] p=0,556
Schlaflosigkeit	954	33 (3,5)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	1,36 [0,72; 2,59] p=0,347
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt SOC	954	193 (20,2)	NB [NB; NB]	554	87 (15,7)	NB [NB; NB]	1,26 [0,97; 1,62]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,079
Benommenheit	954	44 (4,6)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,69 [0,94; 3,04] p=0,082
Kopfschmerz	954	53 (5,6)	NB [NB; NB]	554	19 (3,4)	NB [NB; NB]	1,55 [0,92; 2,62] p=0,102
Muskelschwäche	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,63 [0,62; 4,23] p=0,320
Schwindel	954	9 (0,9)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,48 [0,19; 1,18] p=0,110
Produktprobleme							
Gesamt SOC	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	1,67 [0,46; 6,06] p=0,438
Augenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	33 (3,5)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	0,62 [0,37; 1,03] p=0,065
Katarakt	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,64 [0,27; 1,55]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,323
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamt SOC	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	0,75 [0,36; 1,57] p=0,446
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	164 (17,2)	NB [NB; NB]	554	63 (11,4)	NB [NB; NB]	1,42 [1,06; 1,90] **p=0,017**
Angina pectoris	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,64 [0,53; 5,04] p=0,387
Arrhytmie	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,93 [0,64; 5,82] p=0,243
Bradykardie	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,66 [0,58; 12,13] p=0,208
Herzinsuffizienz	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,26 [0,49; 3,26] p=0,629
Koronare Herzerkrankung	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	6,07 [0,79; 46,75]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,083
Schmerzen im Brustkorb	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,48 [0,66; 3,32] p=0,346
Vorhofflimmern	954	29 (3,0)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	1,20 [0,62; 2,31] p=0,588
Gefässerkrankungen							
Gesamt SOC	954	215 (22,5)	NB [NB; NB]	554	97 (17,5)	NB [NB; NB]	1,25 [0,98; 1,59] p=0,068
Aorten-Arteriosklerose	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,33 [0,63; 2,81] p=0,458
Hypertonie	954	82 (8,6)	NB [NB; NB]	554	40 (7,2)	NB [NB; NB]	1,13 [0,77; 1,65] p=0,540
Hypotonie	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,01 [0,43; 2,38] p=0,985
Hitzewallung	954	63 (6,6)	NB [NB; NB]	554	27 (4,9)	NB [NB; NB]	1,29 [0,82; 2,02] p=0,273

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,43 [0,66; 3,11] p=0,366
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt SOC	954	155 (16,2)	NB [NB; NB]	554	80 (14,4)	NB [NB; NB]	1,06 [0,81; 1,39] p=0,663
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,77 [0,64; 4,88] p=0,272
Dyspnoe	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	19 (3,4)	NB [NB; NB]	0,90 [0,51; 1,59] p=0,709
Emphysem	954	18 (1,9)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,41 [0,59; 3,39] p=0,438
Husten	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,19 [0,64; 2,19] p=0,589
Infektion der oberen Atemwege	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	1,45 [0,77; 2,75] p=0,251
Influenza	954	35 (3,7)	NB	554	11 (2,0)	NB	1,71 [0,87; 3,37]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,123
Muskuloskelettale Brustschmerzen	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,52 [0,60; 3,88] p=0,377
Nasopharyngitis	954	53 (5,6)	NB [NB; NB]	554	27 (4,9)	NB [NB; NB]	1,08 [0,68; 1,73] p=0,732
Pulmonale Verkalkung	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	1,78 [0,49; 6,49] p=0,382
Pulmonale Raumforderung	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,80 [0,30; 2,11] p=0,655
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt SOC	954	340 (35,6)	NB [48,4; NB]	554	180 (32,5)	NB [45,9; NB]	1,07 [0,89; 1,28] p=0,459
Abdominale Schwellung	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,04 [0,67; 6,19] p=0,211
Abdominalschmerz	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,19 [0,64; 2,21] p=0,577

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Darmdivertikel	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,28 [0,61; 2,72] p=0,513
Diarrhoe	954	84 (8,8)	NB [NB; NB]	554	42 (7,6)	NB [NB; NB]	1,10 [0,76; 1,59] p=0,624
Dyspepsie	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,96 [0,42; 2,19] p=0,932
Erbrechen	954	18 (1,9)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	0,83 [0,40; 1,72] p=0,615
Gastroösophageale Refluxerkrankung	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,73 [0,63; 4,73] p=0,285
Leistenhernie	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	4,03 [0,92; 17,73] p=0,065
Obstipation	954	76 (8,0)	NB [NB; NB]	554	44 (7,9)	NB [NB; NB]	0,93 [0,64; 1,34] p=0,688
Pankreassteatose	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,73 [0,63; 4,77] p=0,289

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Schmerzen im Oberbauch	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	0,50 [0,24; 1,03] p=0,061
Trockener Mund	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,05 [0,39; 2,83] p=0,929
Übelkeit	954	60 (6,3)	NB [NB; NB]	554	37 (6,7)	NB [NB; NB]	0,90 [0,60; 1,36] p=0,621
Zahnschmerzen	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,85 [0,59; 5,78] p=0,288
Leber- und Gallenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	57 (6,0)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,59 [0,95; 2,65] p=0,075
Cholelithiasis	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,09 [0,59; 7,40] p=0,255
Hepatische Zyste	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,98 [0,46; 2,06] p=0,953
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	118 (12,4)	NB [NB; NB]	554	53 (9,6)	NB [NB; NB]	1,22 [0,88; 1,69] p=0,234
Ausschlag	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,90 [0,76; 4,76] p=0,169
Pruritus	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	0,65 [0,32; 1,31] p=0,227
Trockene Haut	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,67 [0,58; 12,25] p=0,205
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	343 (36,0)	NB [53,7; NB]	554	170 (30,7)	NB [NB; NB]	1,16 [0,96; 1,40] p=0,116
Ischiasschmerz	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,75 [0,28; 1,99] p=0,565
Knochenschmerzen	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,79 [0,32; 1,93] p=0,600
Leistenschmerzen	954	10 (1,0)	NB	554	7 (1,3)	NB	0,78 [0,30; 2,07]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,619
Muskuloskelettale Schmerzen	954	44 (4,6)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	1,50 [0,84; 2,66] p=0,167
Muskelspasmen	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,68 [0,92; 7,84] p=0,072
Myalgie	954	25 (2,6)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,68 [0,78; 3,62] p=0,187
Nackenschmerzen	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,81 [0,33; 1,99] p=0,645
Osteoarthritis	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,41 [0,62; 3,17] p=0,411
Rippenfraktur	954	25 (2,6)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	0,97 [0,50; 1,91] p=0,939
Rückenschmerzen	954	108 (11,3)	NB [NB; NB]	554	63 (11,4)	NB [NB; NB]	0,93 [0,68; 1,27] p=0,630
Schmerzen in einer Extremität	954	68 (7,1)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	1,65 [1,03; 2,65]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,039
Schüttelfrost	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,01 [0,55; 7,36] p=0,291
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	298 (31,2)	NB [52,3; NB]	554	185 (33,4)	NB [52,5; NB]	0,84 [0,70; 1,01] p=0,067
Akute Nierenerkrankung	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,67 [0,27; 1,68] p=0,398
Chronische Nierenerkrankung	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,19 [0,49; 2,89] p=0,706
Dysurie	954	30 (3,1)	NB [NB; NB]	554	32 (5,8)	NB [NB; NB]	0,48 [0,29; 0,78] **p=0,004**
Harninkontinenz	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	17 (3,1)	NB [NB; NB]	0,62 [0,32; 1,20] p=0,155
Harnretention	954	49 (5,1)	NB [NB; NB]	554	43 (7,8)	NB [NB; NB]	0,57 [0,38; 0,87] **p=0,008**

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Harnwegsinfektion	954	64 (6,7)	NB [NB; NB]	554	38 (6,9)	NB [NB; NB]	0,89 [0,59; 1,33] p=0,568
Harnwegsobstruktion	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,80 [0,34; 1,84] p=0,594
Hydronephrose	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	0,72 [0,37; 1,39] p=0,325
Harndrang	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,05 [0,36; 3,10] p=0,927
Nephrolithiasis	954	24 (2,5)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,61 [0,72; 3,60] p=0,244
Nierenversagen	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,99 [0,37; 2,63] p=0,977
Nierenzyste	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,36 [0,74; 2,49] p=0,323
Nykturie	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,17 [0,55; 2,48] p=0,686

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Pollakisurie	954	50 (5,2)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,34 [0,80; 2,26] p=0,267
Proteinurie	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,96 [0,41; 2,25] p=0,932
Zystitis	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,68 [0,27; 1,73] p=0,417
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamt SOC	954	68 (7,1)	NB [NB; NB]	554	46 (8,3)	NB [NB; NB]	0,77 [0,53; 1,12] p=0,177
Beckenschmerzen	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	0,64 [0,32; 1,31] p=0,221
Gynäkomastie	954	25 (2,6)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,71 [0,77; 3,79] p=0,190
Hämaturie	954	62 (6,5)	NB [NB; NB]	554	37 (6,7)	NB [NB; NB]	0,89 [0,59; 1,34] p=0,569
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,28 [0,65; 8,02] p=0,198
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt SOC	954	299 (31,3)	NB [NB; NB]	554	123 (22,2)	NB [NB; NB]	1,40 [1,14; 1,74] **p=0,002**
Asthenie	954	43 (4,5)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	1,07 [0,64; 1,79] p=0,803
Ermüdung	954	137 (14,4)	NB [NB; NB]	554	53 (9,6)	NB [NB; NB]	1,47 [1,07; 2,03] **p=0,017**
Grippeähnliche Erkrankung	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,98 [0,66; 5,99] p=0,225
Periphere Schwellung	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,98 [0,44; 2,20] p=0,962
Pyrexie	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,66 [0,70; 3,94] p=0,254
Untersuchungen							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	203 (21,3)	NB [NB; NB]	554	95 (17,1)	NB [NB; NB]	1,16 [0,91; 1,48] p=0,243
ALT erhöht	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,98 [0,37; 2,61] p=0,964
AST erhöht	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,80 [0,72; 4,48] p=0,205
Bilirubin im Blut erhöht	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,86 [0,88; 16,91] p=0,073
Gewicht erhöht	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,14 [0,54; 2,42] p=0,729
Gewicht erniedrigt	954	54 (5,7)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,18 [0,73; 1,91] p=0,500
Kreatinin im Blut erhöht	954	36 (3,8)	NB [NB; NB]	554	19 (3,4)	NB [NB; NB]	0,96 [0,55; 1,67] p=0,879
Leukozyten im Blut verringert	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	1,97 [0,53; 7,22] p=0,309

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Neutrophilenzahl verringert	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,27 [0,73; 14,71] p=0,123
Thrombozytenzahl verringert	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,55 [0,48; 5,02] p=0,467
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt SOC	954	192 (20,1)	NB [NB; NB]	554	63 (11,4)	NB [NB; NB]	1,68 [1,27; 2,24] **p≤0,001**
Gliederschmerzen	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	6,19 [0,80; 48,23] p=0,082
Prellung	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,43 [0,82; 7,14] p=0,108
Sturz	954	58 (6,1)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	1,08 [0,69; 1,70] p=0,727
Unfall	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,11 [0,58; 7,62] p=0,257
Chirurgische und medizinische Eingriffe							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,70 [0,62; 4,62] p=0,300

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

4.3.1.3.1.13.2 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche UE nach CTCAE Grad <3

1. Datenschnitt: 03.09.2018

In der ARAMIS-Studie traten „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts in beiden Studienpopulationen vergleichbar häufig auf (83,4% in der Darolutamid-Population vs. 78,2% im Kontrollarm, HR 1,10 (95%-KI [0,97; 1,23]; p=0,128; Tabelle 4-86). Abbildung 73 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ mit 854 (89,5%) Patienten mit Ereignis in der Darolutamid-Population und 459 (82,9%) Patienten mit Ereignis im Kontrollarm ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid (HR 1,1; 95%-KI [1,00; 1,26]; p=0,046; Tabelle 4-86).

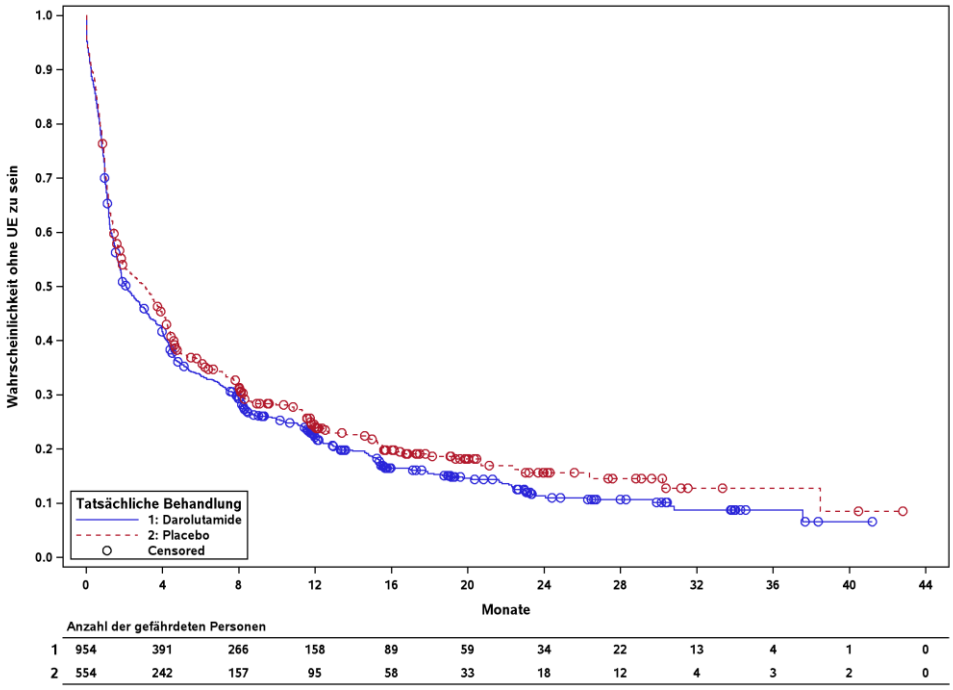


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

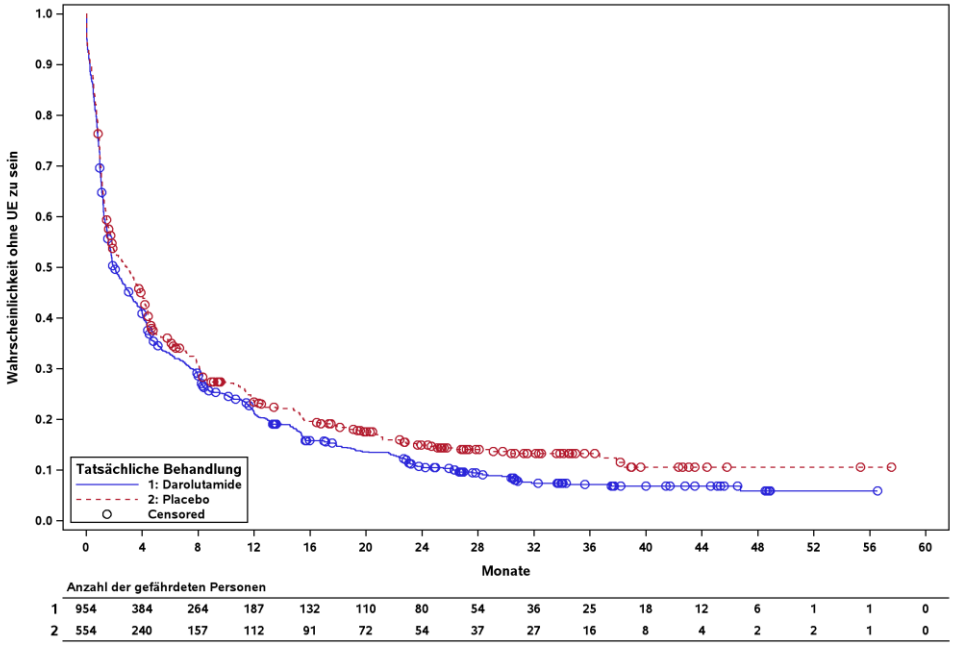


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Jegliche UE nach CTCAE Grad <3 auf SOC- und PT-Ebene

Für „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ traten sowohl zum Zeitpunkt des 1. als auch des 2. Datenschnitts keine Ereignisse nach den vom G-BA vorgegebenen Kriterien für die Darstellung auf SOC- und PT-Ebene auf.

4.3.1.3.1.13.3 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3

1. Datenschnitt: 03.09.2018

„Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ traten in der ARAMIS-Studie zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts in beiden Studienpopulationen mit 29,4% in der Darolutamid-Population vs. 24,7% im Kontrollarm vergleichbar häufig auf (HR 1,11; 95%-KI [0,91; 1,36]; p=0,311; Tabelle 4-86). Abbildung 75 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Studienpopulationen hinsichtlich des Endpunktes „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ (HR 1,11; 95%-KI [0,93; 1,364]; p=0,252; Tabelle 4-86). Abbildung 76 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

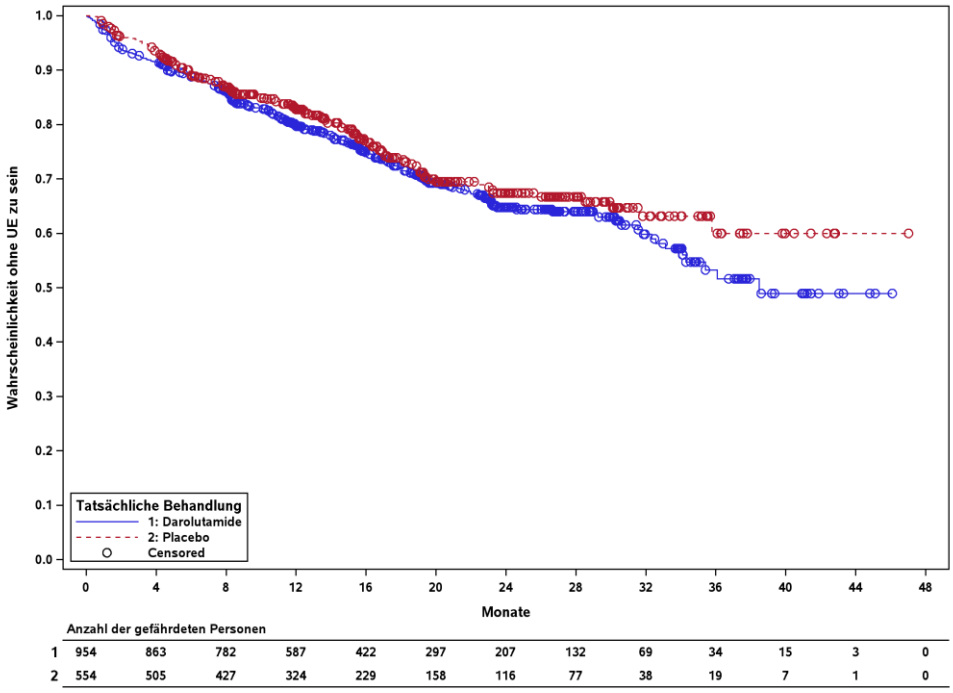


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

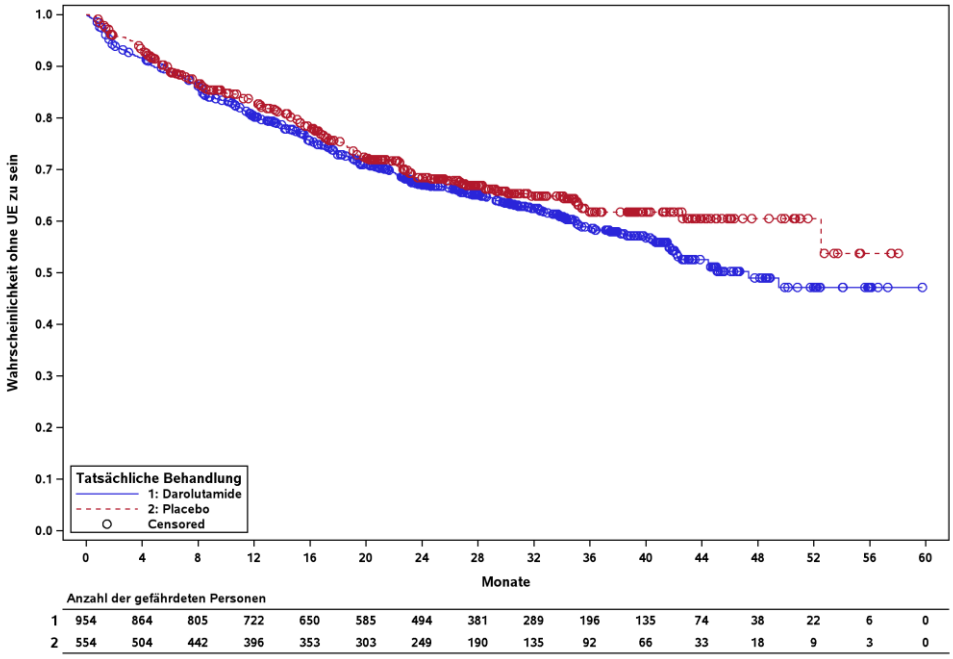


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3 auf SOC- und PT-Ebene

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ traten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts keine Ereignisse nach den vom G-BA vorgegebenen Kriterien für die Darstellung auf SOC- und PT-Ebene auf.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigten sich bei der Analyse von „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA keine signifikanten Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-89).

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	58 (6,1)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,27 [0,79; 2,04] p=0,330
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	62 (6,5)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,62 [0,98; 2,68] p=0,062
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	65 (6,8)	NB [NB; NB]	554	46 (8,3)	NB [NB; NB]	0,69 [0,48; 1,01) p=0,058

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

4.3.1.3.1.13.4 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche TEAE

1. Datenschnitt: 03.09.2018

In beiden Studienpopulationen der ARAMIS-Studie traten „Jegliche TEAE“ mit 83,2% in der Darolutamid-Population vs. 76,91% im Kontrollarm zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vergleichbar häufig auf (HR 1,12; 95%-KI [0,99; 1,26]; p=0,065; Tabelle 4-86). Abbildung 77 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigte sich hinsichtlich des Endpunktes „Jegliche TEAE“ mit 857 (89,9%) Patienten mit Ereignis in der Darolutamid-Population und 456 (82,3%) Patienten mit Ereignis im Kontrollarm ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid (HR 1,14; 95%-KI [1,02; 1,28]; p=0,024; Tabelle 4-86). Abbildung 78 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

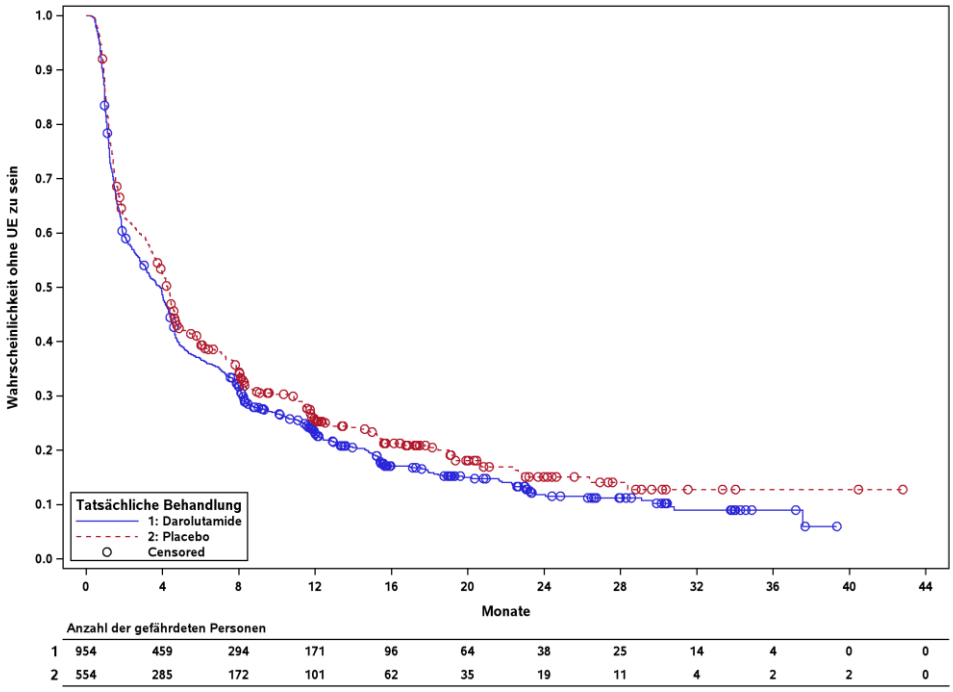


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

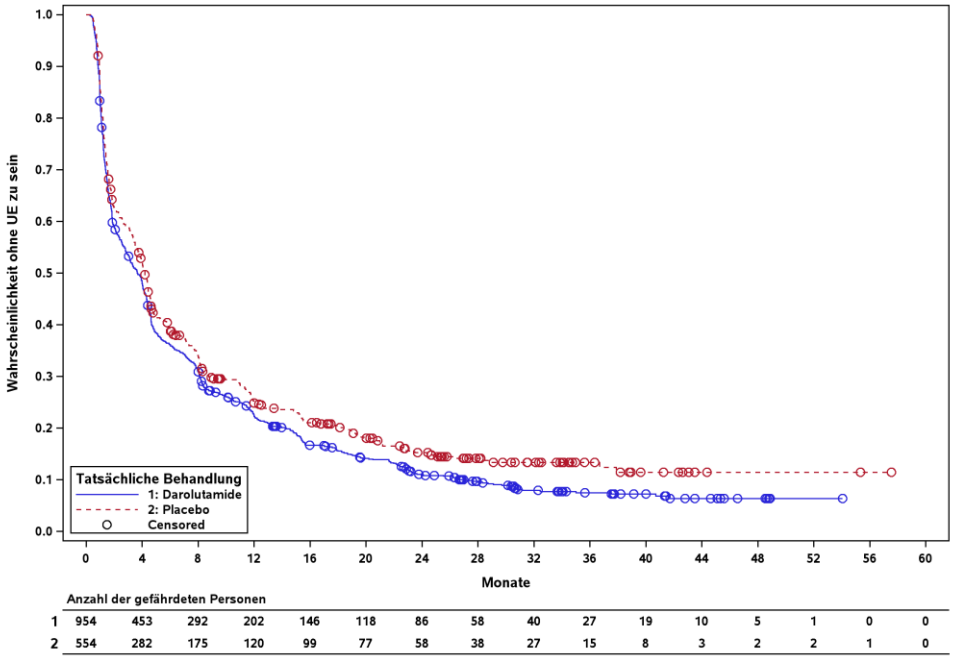


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Jegliche TEAE auf SOC- und PT-Ebene

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Bei der Analyse von „Jegliche TEAE“ auf SOC- und PT-Ebene nach MedDRA ergaben sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts folgende signifikanten Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-90):

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Darolutamid ergaben sich für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 0,74; 95%-KI [0,59; 0,91]; p=0,006) sowie für das Auftreten der PT „Dysurie“ (HR 0,42; 95%-KI [0,23; 0,74]; p=0,003), der PT „Harnretention“ (HR 0,47; 95%-KI [0,29; 0,76]; p=0,002) und der PT „Hydronephrose“ (HR 0,39; 95%-KI [0,17; 0,89]; p=0,025; Tabelle 4-90).

Gleichzeitig zeigten sich für die SOC „Herzerkrankungen“ (HR 1,55; 95%-KI [1,08; 2,21]; p=0,017), die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR 1,36; 95%-KI [1,08; 1,72]; p=0,009), die SOC „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (HR 1,44; 95%-KI [1,02; 2,02]; p=0,038) sowie für das Auftreten der PT „Schmerzen in einer Extremität“ (HR 1,71; 95%-KI [1,00; 2,92]; p=0,048) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Darolutamid im Verlgeich zu Placebo (Tabelle 4-90).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ergaben sich bei der Analyse von „Jegliche TEAE“ auf SOC- und PT-Ebene nach MedDRA folgende signifikanten Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-91).

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Darolutamid im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der SOC „Augenerkrankungen“ (HR 0,54; 95%-KI [0,32; 0,91]; p=0,021) und der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 0,81; 95%-KI [0,67; 0,98]; p=0,029) sowie dem Auftreten der PT „Dysurie“ (HR 0,44; 95%-KI [0,27; 0,73]; p=0,002) und der PT „Harnretention“ (HR 0,56; 95%-KI [0,37; 0,85]; p=0,006; Tabelle 4-91).

Gleichzeitig traten statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Darolutamid-Population in Bezug auf die SOC „Herzerkrankungen“ (HR 1,59; 95%-KI [1,15; 2,18]; p=0,005), die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR 1,47; 95%-KI [1,19; 1,83]; p≤0,001) und die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriff bedingte Komplikationene“ (HR 1,75; 95%-KI [1,30; 2,35]; p≤0,001) sowie dem Auftreten der PT „Schmerzen in einer Extremität“ (HR 1,75; 95%-KI [1,07; 2,87]; p=0,025) und der PT „Ermüdung“ (HR 1,49; 95%-KI [1,08; 2,06]; p=0,014) auf (Tabelle 4-91).

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu „Jegliche TEAE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	227 (23,8)	44,3 [44,3; NB]	554	120 (21,7)	NB [NB; NB]	1,01 [0,81; 1,26] p=0,954
Bronchitis	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,70 [0,29; 1,70] p=0,426
Pneumonie	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,94 [0,44; 1,97] p=0,860
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt SOC	954	48 (5,0)	NB [NB; NB]	554	26 (4,7)	NB [NB; NB]	0,98 [0,61; 1,58] p=0,924
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt SOC	954	75 (7,9)	NB [NB; NB]	554	37 (6,7)	NB [NB; NB]	1,09 [0,74; 1,62) p=0,660
Anämie	954	53 (5,6)	NB [NB; NB]	554	25 (4,5)	NB [NB; NB]	1,14 [0,71; 1,83] p=0,592

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Neutropenie	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,37 [0,49; 3,85] p=0,549
Erkrankungen des Immunsystems							
Gesamt SOC	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,27 [0,49; 3,31] p=0,626
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt SOC	954	95 (10,0)	NB [NB; NB]	554	49 (8,8)	NB [NB; NB]	1,05 [0,74; 1,48] p=0,783
Appetit vermindert	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	1,03 [0,55; 1,91] p=0,932
Arthralgie	954	77 (8,1)	NB [NB; NB]	554	51 (9,2)	NB [NB; NB]	0,82 [0,58; 1,17] p=0,277
Hyperkaliämie	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,96 [0,42; 2,16] p=0,914
Peripheres Ödem	954	39 (4,1)	NB [NB; NB]	554	17 (3,1)	NB [NB; NB]	1,31 [0,74; 2,31] p=0,361

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	57 (6,0)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	1,10 [0,70; 1,74] p=0,670
Depression	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,26 [0,51; 3,06] p=0,617
Schlaflosigkeit	954	26 (2,7)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,38 [0,67; 2,87] p=0,384
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt SOC	954	147 (15,4)	NB [NB; NB]	554	74 (13,4)	NB [NB; NB]	1,13 [0,85; 1,49] p=0,407
Benommenheit	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	1,46 [0,79; 2,73] p=0,230
Kopfschmerz	954	37 (3,9)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	1,49 [0,80; 2,76] p=0,206
Muskelschwäche	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,25 [0,42; 3,70] p=0,685

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Augenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	19 (3,4)	NB [NB; NB]	0,58 [0,31; 1,09] p=0,091
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamt SOC	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,70 [0,32; 1,56] p=0,385
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	113 (11,8)	NB [NB; NB]	554	41 (7,4)	NB [NB; NB]	1,55 [1,08; 2,21] p=**0,017**
Angina pectoris	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,52 [0,49; 4,73] p=0,468
Arrhytmie	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,40 [0,69; 8,36] p=0,169
Bradykardie	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	5,31 [0,68; 41,51] p=0,112

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Herzinsuffizienz	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,31 [0,47; 3,69] p=0,608
Koronare Herzerkrankung	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	5,18 [0,66; 40,56] p=0,117
Schmerzen im Brustkorb	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,06 [0,45; 2,52] p=0,893
Vorhofflimmern	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,53 [0,68; 3,44] p=0,305
Gefässerkrankungen							
Gesamt SOC	954	152 (15,9)	NB [NB; NB]	554	68 (12,3)	NB [NB; NB]	1,25 [0,94; 1,67] p=0,127
Hypertonie	954	63 (6,6)	NB [NB; NB]	554	29 (5,2)	NB [NB; NB]	1,20 [0,77; 1,86] p=0,423
Hypotonie	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,79 [0,30; 2,08] p=0,633
Hitzewallung	954	50 (5,2)	NB	554	23 (4,2)	NB	1,21 [0,74; 1,98]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,454
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt SOC	954	119 (12,5)	NB [NB; NB]	554	54 (9,7)	NB [NB; NB]	1,22 [0,88; 1,69] p=0,226
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,45 [0,45; 4,63] p=0,535
Dyspnoe	954	24 (2,5)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	0,86 [0,45; 1,65] p=0,653
Emphysem	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,55 [0,56; 11,68] p=0,226
Husten	954	29 (3,0)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	1,45 [0,72; 2,91] p=0,294
Infektion der oberen Atemwege	954	25 (2,6)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,49 [0,69; 3,19] p=0,309
Influenza	954	27 (2,8)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,60 [0,75; 3,42] p=0,222

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Muskuloskelettale Brustschmerzen	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,92 [0,33; 2,56] p=0,879
Nasopharyngitis	954	36 (3,8)	NB [NB; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	0,91 [0,53; 1,57] p=0,740
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt SOC	954	276 (28,9)	NB [41,5; NB]	554	141 (25,5)	NB [NB; NB]	1,12 [0,91; 1,37] p=0,277
Abdominale Schwellung	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,57 [0,50; 4,99] p=0,441
Abdominalschmerz	954	24 (2,5)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	1,15 [0,57; 2,31] p=0,693
Darmdivertikel	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,80 [0,30; 2,11] p=0,651
Diarrhoe	954	66 (6,9)	NB [NB; NB]	554	31 (5,6)	NB [NB; NB]	1,20 [0,78; 1,84] p=0,402
Dyspepsie	954	11 (1,2)	NB	554	7 (1,3)	NB	0,90 [0,35; 2,34]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,832
Erbrechen	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,85 [0,38; 1,90] p=0,699
Gastroösophageale Refluxerkrankung	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,52 [0,48; 4,77] p=0,475
Leistenhernie	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	6,10 [0,79; 47,30] p=0,083
Obstipation	954	60 (6,3)	NB [NB; NB]	554	34 (6,1)	NB [NB; NB]	0,96 [0,63; 1,46] p=0,841
Schmerzen im Oberbauch	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	0,54 [0,25; 1,20] p=0,131
Trockener Mund	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,14 [0,39; 3,34] p=0,811
Übelkeit	954	48 (5,0)	NB [NB; NB]	554	32 (5,8)	NB [NB; NB]	0,85 [0,54; 1,33] p=0,469
Leber- und Gallenerkrankungen							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	31 (3,2)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,76 [0,86; 3,59] p=0,124
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Gesamt SOC	954	90 (9,4)	NB [NB; NB]	554	40 (7,2)	NB [NB; NB]	1,25 [0,86; 1,82] p=0,234
Ausschlag	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,41 [0,81; 7,19] p=0,114
Pruritus	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,77 [0,36; 1,66] p=0,506
Skelettmuskulatur-, Bindesgewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	270 (28,3)	NB [40,2; NB]	554	135 (24,4)	NB [NB; NB]	1,14 [0,93; 1,41] p=0,209
Muskuloskelettale Schmerzen	954	37 (3,9)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	1,86 [0,95; 3,65] p=0,072
Muskelspasmen	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,29 [0,77; 6,84] p=0,136

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Myalgie	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,69 [0,65; 4,35] p=0,280
Osteoarthritis	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,69 [0,78; 9,31] p=0,118
Rippenfraktur	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,72 [0,29; 1,79] p=0,482
Rückenschmerzen	954	84 (8,8)	NB [NB; NB]	554	50 (9,0)	NB [NB; NB]	0,90 [0,63; 1,28] p=0,560
Schmerzen in einer Extremität	954	55 (5,8)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	1,71 [1,00; 2,92] p=**0,048**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	198 (20,8)	NB [NB; NB]	554	140 (25,3)	NB [NB; NB]	0,74 [0,59; 0,91] p=**0,006**
Dysurie	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	26 (4,7)	NB [NB; NB]	0,42 [0,23; 0,74] p=**0,003**
Harninkontinenz	954	14 (1,5)	NB	554	12 (2,2)	NB	0,60 [0,28; 1,29]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,189
Harnretention	954	33 (3,5)	NB [NB; NB]	554	36 (6,5)	NB [NB; NB]	0,47 [0,29; 0,76] p=**0,002**
Harnwegsinfektion	954	47 (4,9)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	0,90 [0,56; 1,44] p=0,670
Hydronephrose	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	0,39 [0,17; 0,89] p=**0,025**
Nephrolithiasis	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,93 [0,63; 5,88] p=0,250
Nykturie	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,78 [0,35; 1,76] p=0,552
Pollakisurie	954	38 (4,0)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	1,30 [0,72; 2,34] p=0,378
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamt SOC	954	46 (4,8)	NB [NB; NB]	554	35 (6,3)	NB [NB; NB]	0,69 [0,45; 1,07] p=0,101

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Beckenschmerzen	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	0,53 [0,24; 1,19] p=0,124
Gynäkomastie	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,69 [0,67; 4,24] p=0,265
Hämaturie	954	41 (4,3)	NB [NB; NB]	554	27 (4,9)	NB [NB; NB]	0,81 [0,50; 1,32] p=0,391
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt SOC	954	244 (25,6)	NB [NB; NB]	554	104 (18,8)	NB [NB; NB]	1,36 [1,08; 1,72] p=**0,009**
Asthenie	954	36 (3,8)	NB [NB; NB]	554	19 (3,4)	NB [NB; NB]	1,08 [0,62; 1,89] p=0,788
Ermüdung	954	115 (12,1)	NB [NB;NB]	554	48 (8,7)	NB [NB; NB]	1,38 [0,98; 1,93] p=0,064
Grippeähnliche Erkrankung	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,30 [0,41; 4,14] p=0,660
Periphere Schwellung	954	13 (1,4)	NB	554	7 (1,3)	NB	1,00 [0,40; 2,50]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,994
Pyrexie	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	2,21 [0,82; 5,96] p=0,116
Untersuchungen							
Gesamt SOC	954	144 (15,1)	NB [NB; NB]	554	63 (11,4)	NB [NB; NB]	1,26 [0,94; 1,70] p=0,124
AST erhöht	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	7,41 [0,97; 56,90] p=0,054
Gewicht erhöht	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,08 [0,44; 2,69] p=0,864
Gewicht erniedrigt	954	34 (3,6)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	1,54 [0,79; 2,97] p=0,202
Kreatinin im Blut erhöht	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	0,81 [0,41; 1,58] p=0,529
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt SOC	954	119 (12,5)	NB [NB; NB]	554	46 (8,3)	NB [NB; NB]	1,44 [1,02; 2,02]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=**0,038**
Prellung	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,19 [0,71; 14,26] p=0,129
Sturz	954	36 (3,8)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	0,84 [0,50; 1,42] p=0,508
Chirurgische und medizinische Eingriffe							
Gesamt SOC	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,02 [0,35; 3,02] p=0,965

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu „Jegliche TEAE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	296 (31,0)	NB [NB; NB]	554	140 (25,3)	NB [NB; NB]	1,14 [0,93; 1,39] p=0,205
Bronchitis	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,07 [0,50; 2,29] p=0,864
Pneumonie	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	1,53 [0,77; 3,03] p=0,228
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt SOC	954	66 (6,9)	NB [NB; NB]	554	29 (5,2)	NB [NB; NB]	1,17 [0,76; 1,82] p=0,473
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt SOC	954	112 (11,7)	NB [NB; NB]	554	46 (8,3)	NB [NB; NB]	1,32 [0,93; 1,87] p=0,117
Anämie	954	80 (8,4)	NB [NB; NB]	554	31 (5,6)	NB [NB; NB]	1,42 [0,93; 2,16] p=0,103

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Lymphopenie	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,01 [0,34; 2,95] p=0,992
Neutropenie	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,80 [0,73; 4,47] p=0,204
Erkrankungen des Immunsystems							
Gesamt SOC	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,16 [0,47; 2,85] p=0,749
Urtikaria	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,78 [0,61; 12,72] p=0,187
Endokrine Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	5,59 [0,72; 43,31] p=0,100
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt SOC	954	127 (13,3)	NB [NB; NB]	554	58 (10,5)	NB [NB; NB]	1,17 [0,86; 1,60] p=0,327
Appetit vermindert	954	36 (3,8)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	1,30 [0,72; 2,35]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,391
Arthralgie	954	100 (10,5)	NB [NB; NB]	554	56 (10,1)	NB [NB; NB]	0,97 [0,70; 1,35] p=0,854
Hyperglykämie	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,14 [0,40; 3,29] p=0,804
Hyperkaliämie	954	20 (2,1)	NB [56,1; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,15 [0,52; 2,53] p=0,735
Hypokaliämie	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,19 [0,42; 3,38] p=0,746
Peripheres Ödem	954	51 (5,3)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	1,57 [0,91; 2,68] p=0,103
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	76 (8,0)	NB [NB; NB]	554	33 (6,0)	NB [NB; NB]	1,26 [0,83; 1,90] p=0,273
Angstzustände	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,81 [0,61; 12,91] p=0,184

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Depression	954	23 (2,4)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,25 [0,59; 2,64] p=0,556
Schlaflosigkeit	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	1,32 [0,69; 2,52] p=0,396
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt SOC	954	189 (19,8)	NB [NB; NB]	554	85 (15,3)	NB [NB; NB]	1,25 [0,97; 1,62] p=0,085
Benommenheit	954	44 (4,6)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	1,81 [0,99; 3,31] p=0,054
Kopfschmerz	954	50 (5,2)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	1,53 [0,89; 2,63] p=0,121
Muskelschwäche	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,63 [0,62; 4,23] p=0,320
Schwindel	954	8 (0,8)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,42 [0,17; 1,07] p=0,069
Augenerkrankungen							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	29 (3,0)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	0,54 [0,32; 0,91] **p=0,021**
Katarakt	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,64 [0,27; 1,55] p=0,323
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamt SOC	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	0,70 [0,33; 1,48] p=0,353
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	149 (15,6)	NB [NB; NB]	554	51 (9,2)	NB [NB; NB]	1,59 [1,15; 2,18] **p=0,005**
Angina pectoris	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,64 [0,53; 5,03] p=0,389
Arrhytmie	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,93 [0,64; 5,82] p=0,243
Bradykardie	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,66 [0,58; 12,13] p=0,208

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Herzinsuffizienz	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,26 [0,49; 3,26] p=0,629
Koronare Herzerkrankung	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	6,07 [0,79; 46,75] p=0,083
Schmerzen im Brustkorb	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,41 [0,62; 3,19] p=0,407
Vorhofflimmern	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	1,34 [0,67; 2,70] p=0,409
Gefässerkrankungen							
Gesamt SOC	954	192 (20,1)	NB [NB; NB]	554	83 (15,0)	NB [NB; NB]	1,28 [0,99; 1,66] p=0,062
Hypertonie	954	77 (8,1)	NB [NB; NB]	554	35 (6,3)	NB [NB; NB]	1,20 [0,80; 1,78] p=0,382
Hypotonie	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,94 [0,39; 2,25] p=0,888
Hitzewallung	954	62 (6,5)	NB	554	27 (4,9)	NB	1,27 [0,80; 1,99]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,307
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt SOC	954	144 (15,1)	NB [NB; NB]	554	67 (12,1)	NB [NB; NB]	1,17 [0,88; 1,57] p=0,284
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,62 [0,51; 5,11] p=0,412
Dyspnoe	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	17 (3,1)	NB [NB; NB]	1,01 [0,56; 1,81] p=0,986
Emphysem	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,40 [0,77; 15,09] p=0,107
Husten	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	1,27 [0,68; 2,39] p=0,456
Infektion der oberen Atemwege	954	34 (3,6)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	1,64 [0,83; 3,25] p=0,153
Influenza	954	34 (3,6)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,83 [0,90; 3,71] p=0,095

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Muskuloskelettale Brustschmerzen	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,34 [0,52; 3,47] p=0,547
Nasopharyngitis	954	51 (5,3)	NB [NB; NB]	554	26 (4,7)	NB [NB; NB]	1,08 [0,67; 1,74] p=0,749
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt SOC	954	329 (34,5)	NB [52,3; NB]	554	171 (30,9)	NB [45,9; NB]	1,09 [0,90; 1,31] p=0,384
Abdominale Schwellung	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,04 [0,67; 6,19] p=0,211
Abdominalschmerz	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,19 [0,64; 2,21] p=0,577
Darmdivertikel	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,87 [0,34; 2,26] p=0,778
Diarrhoe	954	84 (8,8)	NB [NB; NB]	554	41 (7,4)	NB [NB; NB]	1,13 [0,77; 1,64] p=0,536
Dyspepsie	954	15 (1,6)	NB	554	9 (1,6)	NB	0,90 [0,39; 2,06]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	p=0,799
Erbrechen	954	18 (1,9)	NB [NB; NB]	554	11 (2,0)	NB [NB; NB]	0,91 [0,43; 1,92] p=0,796
Gastroösophageale Refluxerkrankung	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,73 [0,63; 4,73] p=0,285
Leistenhernie	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,09 [0,68; 13,93] p=0,143
Obstipation	954	76 (8,0)	NB [NB; NB]	554	41 (7,4)	NB [NB; NB]	1,00 [0,68; 1,46] p=0,995
Schmerzen im Oberbauch	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	0,50 [0,24; 1,03] p=0,059
Trockener Mund	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,05 [0,39; 2,83] p=0,929
Übelkeit	954	60 (6,3)	NB [NB; NB]	554	37 (6,7)	NB [NB; NB]	0,90 [0,60; 1,36] p=0,621
Zahnschmerzen	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,55 [0,48; 4,98]

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,462
Leber- und Gallenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	40 (4,2)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	1,83 [0,96; 3,51] p=0,067
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Gesamt SOC	954	114 (11,9)	NB [NB; NB]	554	53 (9,6)	NB [NB; NB]	1,17 [0,85; 1,63] p=0,339
Ausschlag	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,80 [0,72; 4,52] p=0,212
Pruritus	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	0,65 [0,32; 1,31] p=0,227
Trockene Haut	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,67 [0,58; 12,25] p=0,205
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	329 (34,5)	NB [53,7; NB]	554	160 (28,9)	NB [NB; NB]	1,17 [0,97; 1,42] p=0,099
Ischiasschmerz	954	10 (1,0)	NB	554	7 (1,3)	NB	0,75

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	[0,28; 1,99] p=0,565
Knochenschmerzen	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,90 [0,35; 2,29] p=0,825
Leistenschmerzen	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,78 [0,30; 2,07] p=0,619
Muskuloskelettale Schmerzen	954	43 (4,5)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	1,80 [0,97; 3,36] p=0,064
Muskelspasmen	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,68 [0,92; 7,84] p=0,072
Myalgie	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,46 [0,67; 3,20] p=0,339
Nackenschmerzen	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,93 [0,36; 2,37] p=0,877
Osteoarthritis	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,52 [0,65; 3,60] p=0,336
Rippenfraktur	954	24 (2,5)	NB	554	11 (2,0)	NB	1,09

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
			[NB; NB]			[NB; NB]	[0,54; 2,24] p=0,804
Rückenschmerzen	954	102 (10,7)	NB [NB; NB]	554	57 (10,3)	NB [NB; NB]	0,97 [0,70; 1,34] p=0,842
Schmerzen in einer Extremität	954	66 (6,9)	NB [NB; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	1,75 [1,07; 2,87] **p=0,025**
Schüttelfrost	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,06 [0,67; 14,04] 0,151
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	270 (28,3)	NB [NB; NB]	554	170 (30,7)	NB [52,5; NB]	0,81 [0,67; 0,98] **p=0,029**
Akute Nierenerkrankung	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,67 [0,27; 1,68] p=0,398
Chronische Nierenerkrankung	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,03 [0,39; 2,75] p=0,952
Dysurie	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	32 (5,8)	NB [NB; NB]	0,44 [0,27; 0,73] **p=0,002**

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Harninkontinenz	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	0,63 [0,32; 1,24] p=0,182
Harnretention	954	48 (5,0)	NB [NB; NB]	554	43 (7,8)	NB [NB; NB]	0,56 [0,37; 0,85] **p=0,006**
Harnwegsinfektion	954	63 (6,6)	NB [NB; NB]	554	35 (6,3)	NB [NB; NB]	0,95 [0,63; 1,44] p=0,814
Harnwegsobstruktion	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,79 [0,34; 1,84] p=0,591
Hydronephrose	954	18 (1,9)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	0,61 [0,31; 1,21] p=0,156
Harndrang	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,05 [0,36; 3,10] p=0,927
Nephrolithiasis	954	18 (1,9)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,59 [0,63; 4,01] p=0,330
Nierenversagen	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,90 [0,33; 2,43] p=0,832

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Nykturie	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,17 [0,55; 2,48] p=0,686
Pollakisurie	954	48 (5,0)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,29 [0,76; 2,17] p=0,345
Proteinurie	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,96 [0,41; 2,25] p=0,932
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamt SOC	954	64 (6,7)	NB [NB; NB]	554	43 (7,8)	NB [NB; NB]	0,78 [0,53; 1,14] p=0,198
Beckenschmerzen	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	0,61 [0,29; 1,28] p=0,192
Gynäkomastie	954	24 (2,5)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,87 [0,81; 4,36] p=0,145
Hämaturie	954	61 (6,4)	NB [NB; NB]	554	34 (6,1)	NB [NB; NB]	0,94 [0,62; 1,44] p=0,782
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	1,71 [0,47; 6,23] p=0,415
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt SOC	954	294 (30,8)	NB [NB; NB]	554	116 (20,9)	NB [NB; NB]	1,47 [1,19; 1,83] **p≤0,001**
Asthenie	954	41 (4,3)	NB [NB; NB]	554	22 (4,0)	NB [NB; NB]	1,07 [0,63; 1,82] 0,793
Ermüdung	954	136 (14,3)	NB [NB; NB]	554	52 (9,4)	NB [NB; NB]	1,49 [1,08; 2,06] **p=0,014**
Grippeähnliche Erkrankung	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,85 [0,61; 5,62] p=0,281
Periphere Schwellung	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,04 [0,44; 2,42] p=0,935
Pyrexie	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,94 [0,77; 4,86] p=0,157
Untersuchungen							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	190 (19,9)	NB [NB; NB]	554	89 (16,1)	NB [NB; NB]	1,15 [0,89; 1,48] p=0,286
ALT erhöht	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,98 [0,37; 2,61] p=0,964
AST erhöht	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,80 [0,72; 4,48] p=0,205
Bilirubin im Blut erhöht	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,86 [0,88; 16,91] p=0,073
Gewicht erhöht	954	21 (2,2)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,20 [0,55; 2,64] p=0,641
Gewicht erniedrigt	954	51 (5,3)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,34 [0,80; 2,26] p=0,263
Kreatinin im Blut erhöht	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	17 (3,1)	NB [NB; NB]	0,94 [0,52; 1,69] p=0,835
Leukozyten im Blut verringert	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	1,97 [0,53; 7,22] p=0,309

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Neutrophilenzahl verringert	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,27 [0,73; 14,71] p=0,123
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt SOC	954	186 (19,5)	NB [NB; NB]	554	59 (10,6)	NB [NB; NB]	1,75 [1,30; 2,35] **p≤0,001**
Verletzung der Gliedmaßen	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	6,19 [0,80; 48,23] p=0,082
Prellung	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	3,22 [0,95; 10,88] p=0,060
Sturz	954	56 (5,9)	NB [NB; NB]	554	27 (4,9)	NB [NB; NB]	1,08 [0,68; 1,72] p=0,734
Unfall	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,11 [0,58; 7,62] p=0,257
Chirurgische und medizinische Eingriffe							
Gesamt SOC	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,70 [0,62; 4,62] p=0,300

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population). b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell. NB: nicht berechenbar Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]							

4.3.1.3.1.13.5 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche TRAE

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Hinsichtlich des Auftretens von „Jegliche TRAE“ zeigte sich in der ARAMIS-Studie zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts ein signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms (27,0% in der Darolutamid-Population vs. 20,2% im Kontrollarm, HR 1,33 (95%-KI [1,07; 1,67]; p=0,011; Tabelle 4-86). Abbildung 79 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigte sich in Bezug auf „Jegliche TRAE“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Kontrollarms (30,9% in der Darolutamid-Population vs. 23,1% im Kontrollarm, HR 1,34 (95%-KI [1,09; 1,65]; p=0,006; Tabelle 4-86). Abbildung 80 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

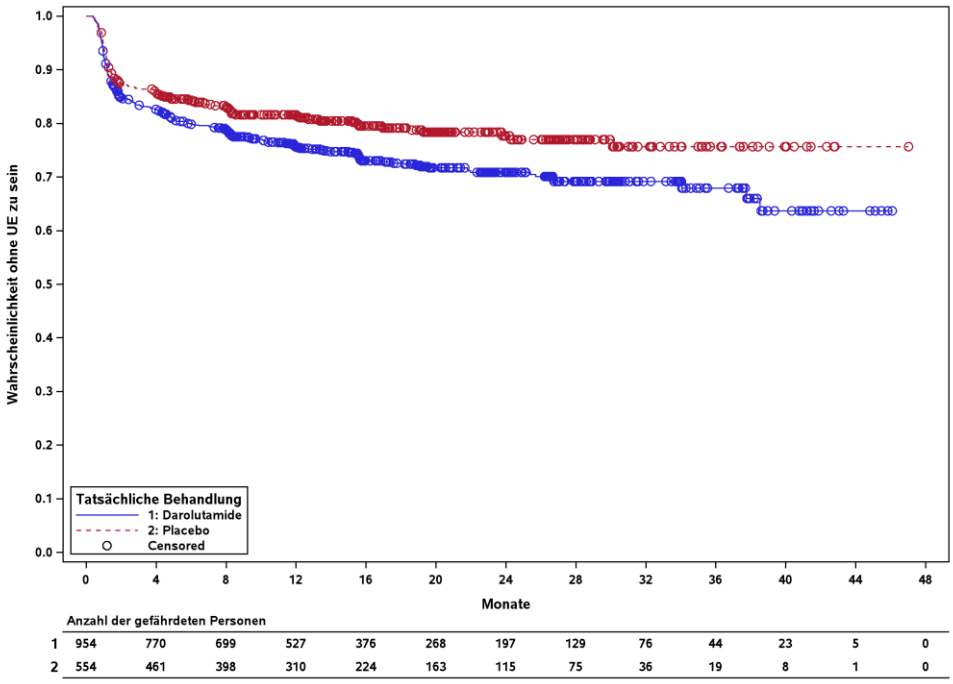


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TRAE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

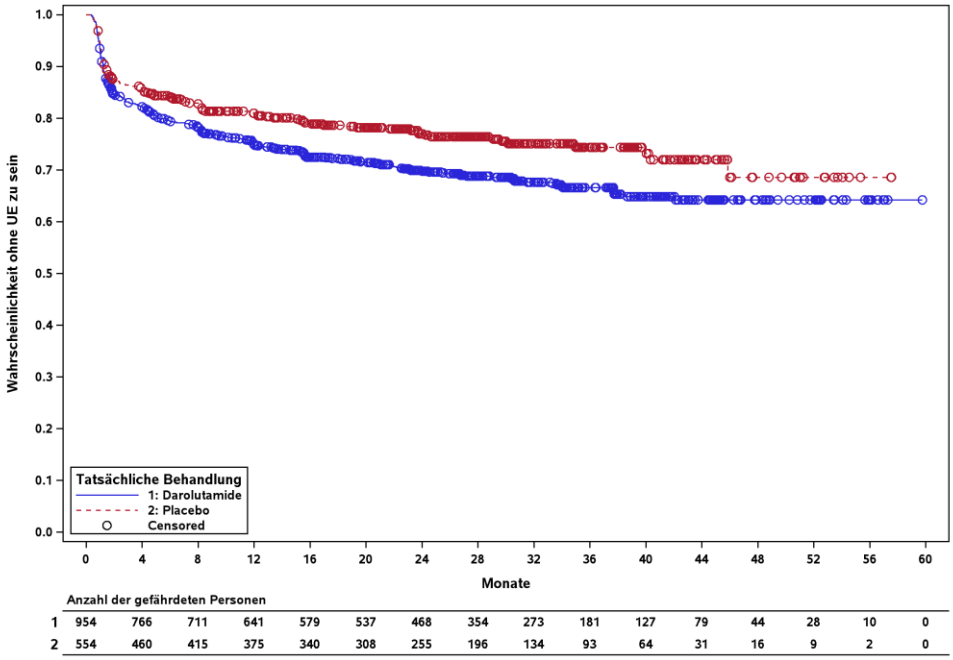


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TRAE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Jegliche TRAE auf SOC- und PT-Ebene

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Bei der Analyse von „Jegliche TRAE“ auf SOC- und PT-Ebene nach MedDRA ergaben sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts folgende signifikanten Effekte zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-92):

SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR 1,51; 95%-KI [1,01; 2,26]; p=0,044) sowie die SOC „Untersuchungen“ (HR 3,71; 95%-KI [1,44; 9,54]; p=0,007) und das Auftreten der PT „Ermüdung“ (HR 1,65; 95%-KI [1,03; 2,63]; p=0,036; Tabelle 4-92).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid hinsichtlich der SOC „Gefäßerkrankungen“ (HR 1,81; 95%-KI [1,12; 2,93]; p=0,015), der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (HR 2,21; 95%-KI [1,10; 4,46]; p=0,026), der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR 1,55; 95%-KI [1,06; 2,27]; p=0,024) und der SOC „Untersuchungen“ (HR 1,97; 95%-KI [1,01; 3,86]; p=0,048) sowie dem Auftreten der PT „Ermüdung“ (HR 1,64; 95%-KI [1,05; 2,55]; p=0,09; Tabelle 4-93).

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu „Jegliche TRAE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
SOC PT	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt SOC	954	17 (1,8)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,35 [0,79; 7,01] p=0,125
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt SOC	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,68 [0,75; 3,80] p=0,209
Appetit vermindert	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,54 [0,59; 4,02] p=0,383
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt SOC	954	31 (3,2)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,19 [0,64; 2,21] p=0,575
Benommenheit	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,57 [0,50; 4,94] p=0,441
Kopfschmerz	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,85 [0,60; 5,70] p=0,281

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,33 [0,42; 4,24] p=0,632
Gefässerkrankungen							
Gesamt SOC	954	59 (6,2)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,66 [1,00; 2,76] p=0,051
Hypertonie	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,46 [0,46; 4,59] p=0,517
Hitzewallung	954	36 (3,8)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,32 [0,72; 2,41] p=0,366
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt SOC	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,76 [0,60; 12,66] p=0,190
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt SOC	954	61 (6,4)	NB [NB; NB]	554	37 (6,7)	NB [NB; NB]	0,94 [0,63; 1,42] p=0,784

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Diarrhoe	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,94 [0,41; 2,15] p=0,883
Obstipation	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,13 [0,39; 3,32] p=0,819
Übelkeit	954	24 (2,5)	NB [NB; NB]	554	17 (3,1)	NB [NB; NB]	0,82 [0,44; 1,52] p=0,525
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Gesamt SOC	954	34 (3,6)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,99 [0,98; 4,04] p=0,058
Skelettmuskulatur-, Bindesgewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	27 (2,8)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,62 [0,78; 3,37] p=0,193
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,03 [0,38; 2,79] p=0,950
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,41 [0,55; 3,62] p=0,471
Gynäkomastie	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,62 [0,76; 9,05] p=0,129
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt SOC	954	86 (9,0)	NB [NB; NB]	554	33 (6,0)	NB [NB; NB]	1,51 [1,01; 2,26] p=**0,044**
Ermüdung	954	68 (7,1)	NB [NB;NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,65 [1,03; 2,63] p=**0,036**
Untersuchungen							
Gesamt SOC	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	3,71 [1,44; 9,54] p=**0,007**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

Tabelle 4-93: Ergebnisse zu „Jegliche TRAE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
SOC PT	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt SOC	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,51 [0,85; 7,41] p=0,095
Anämie	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,73 [0,59; 12,58] p=0,197
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt SOC	954	24 (2,5)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,82 [0,82; 4,08] p=0,144
Appetit vermindert	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,64 [0,63; 4,25] p=0,312
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt SOC	954	37 (3,9)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,40 [0,77; 2,56] p=0,272
Benommenheit	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,72 [0,55; 5,34] p=0,349

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Kopfschmerz	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,66 [0,60; 4,58] p=0,328
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,75 [0,58; 5,34] p=0,324
Gefässerkrankungen							
Gesamt SOC	954	71 (7,4)	NB [NB; NB]	554	22 (4,0)	NB [NB; NB]	1,81 [1,12; 2,93] **p=0,015**
Hypertonie	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,01 [0,67; 6,05] p=0,217
Hitzewallung	954	45 (4,7)	NB [NB; NB]	554	17 (3,1)	NB [NB; NB]	1,45 [0,83; 2,54] p=0,190
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt SOC	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	2,84 [0,62; 13,03] p=0,179
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	66 (6,9)	NB [NB; NB]	554	45 (8,1)	NB [NB; NB]	0,84 [0,57; 1,22] p=0,355
Diarrhoe	954	16 (1,7)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	0,67 [0,32; 1,40] p=0,285
Obstipation	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,98 [0,39; 2,50] p=0,970
Trockener Mund	954	10 (1,0)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,95 [0,34; 2,61] p=0,918
Übelkeit	954	26 (2,7)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	0,83 [0,45; 1,52] p=0,543
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes							
Gesamt SOC	954	37 (3,9)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	2,21 [1,10; 4,46] **p=0,026**
Skelettmuskulatur-, Bindesgewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt SOC	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	1,58 [0,81; 3,07] p=0,182

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	1,22 [0,49; 2,99] p=0,671
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamt SOC	954	27 (2,8)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	2,02 [0,88; 4,65] p=0,097
Gynäkomastie	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	2,57 [0,87; 7,57] p=0,087
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt SOC	954	97 (10,2)	NB [NB; NB]	554	37 (6,7)	NB [NB; NB]	1,55 [1,06; 2,27] **p=0,024**
Asthenie	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,85 [0,34; 2,10] p=0,728
Ermüdung	954	75 (7,9)	NB [NB;NB]	554	27 (4,9)	NB [NB; NB]	1,64 [1,05; 2,55] **p=0,029**
Untersuchungen							

Studie ARAMIS **SOC** **PT**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gesamt SOC	954	39 (4,1)	NB [NB; NB]	554	11 (0,2)	NB [NB; NB]	1,97 [1,01; 3,86] **p=0,048**
AST erhöht	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	2,01 [0,56; 7,26] p=0,286

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

4.3.1.3.1.13.6 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche SUE

1. Datenschnitt: 03.09.2018

„Jegliche SUE“ traten in der ARAMIS-Studie zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts in beiden Studienpopulationen mit 25,5% in der Darolutamid-Population vs. 21,3% im Kontrollarm vergleichbar häufig auf (HR 1,10; 95%-KI [0,88; 1,37]; p=0,419; Tabelle 4-86). Abbildung 81 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigte sich kein Unterschied zwischen den Studienpopulationen hinsichtlich des Auftretens von „Jegliche SUE“ (HR 1,13; 95%-KI [0,93; 1,38]; p=0,217; Tabelle 4-86). Abbildung 82 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

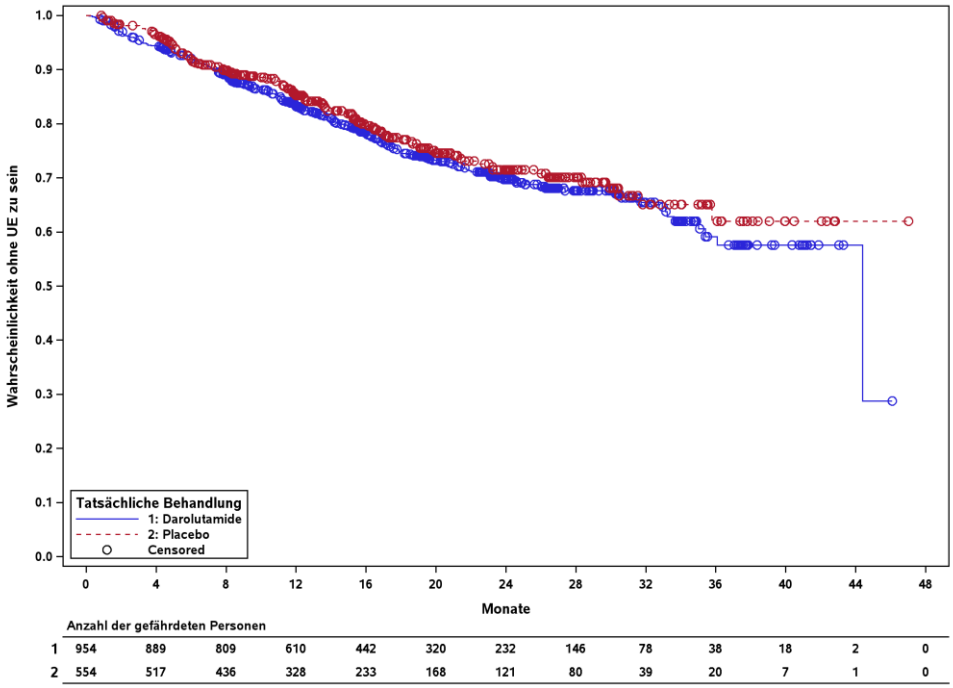


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche SUE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

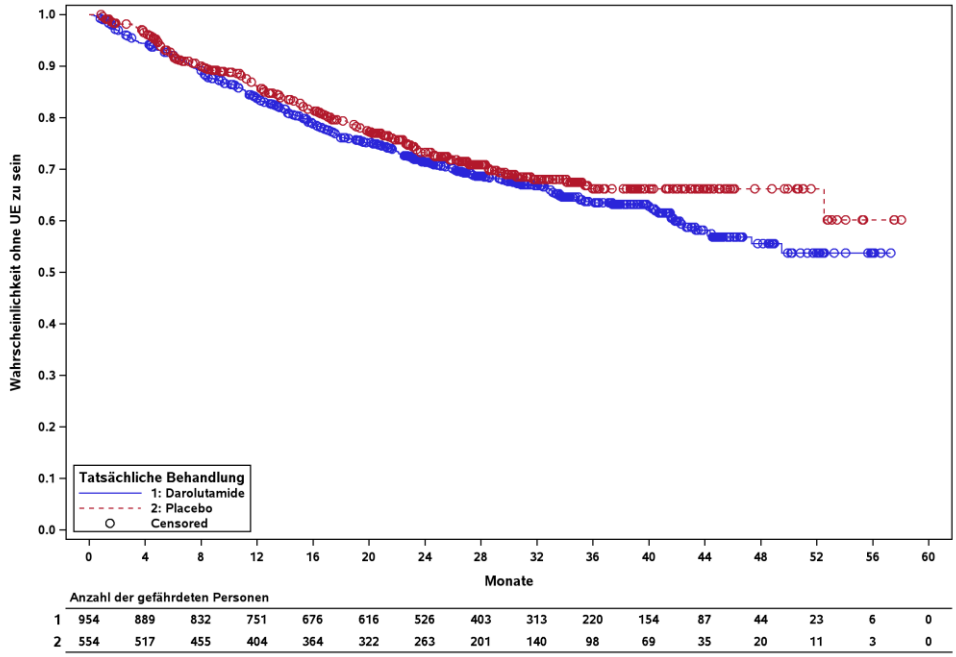


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche SUE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Jegliche SUE auf SOC- und PT-Ebene

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Bei der Analyse von „Jegliche SUE“ auf SOC- und PT-Ebene nach MedDRA ergab sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 0,57; 95%-KI [0,37; 0,87]; p=0,009) ein signifikanter Effekt zugunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-94).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigte sich bei der Analyse von „Jegliche SUE“ auf SOC- und PT-Ebene nach MedDRA ebenfalls ein signifikanter Effekt zugunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 0,66; 95%-KI [0,46; 0,96]; p=0,029; Tabelle 4-95).

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Jegliche SUE“ auf SOC-Ebene der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt 03.09.2018)

Endpunkt Studie	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	53 (5,6)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,44 [0,86; 2,41] p=0,166
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	45 (4,7)	NB [NB; NB]	554	40 (7,2)	NB [NB; NB]	0,57 [0,37; 0,87] **p=0,009**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

Tabelle 4-95: Ergebnisse für „Jegliche SUE“ auf SOC-Ebene der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt 15.11.2019)

Endpunkt Studie	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	59 (6,2)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	1,34 [0,82; 2,17] p=0,241
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	66 (6,9)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,45 [0,91; 2,32] p=0,118
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	67 (7,0)	NB	554	49 (8,8)	NB	0,66

Endpunkt Studie	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI]	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert[b]
			[NB; NB]			[54,0; NB]	[0,46; 0,96] **p=0,029**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

4.3.1.3.1.13.7 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche TESAE

1. Datenschnitt: 03.09.2018

In der ARAMIS-Studie traten „Jegliche TESAE“ mit 24,8% in der Darolutamid-Population und 20,0% im Kontrollarm bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vergleichbar häufig auf (HR 1,14; 95%-KI [0,91; 1,43]; p=0,263; Tabelle 4-86). Abbildung 83 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitunkt des 2. Datenschnitts traten „Jegliche TESAE“ mit 32,1% in der Darolutamid-Population und 25,3% im Kontrollarm vergleichbar häufig auf (HR 1,15; 95%-KI [0,94; 1,40]; p=0,182; Tabelle 4-86). Abbildung 84 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

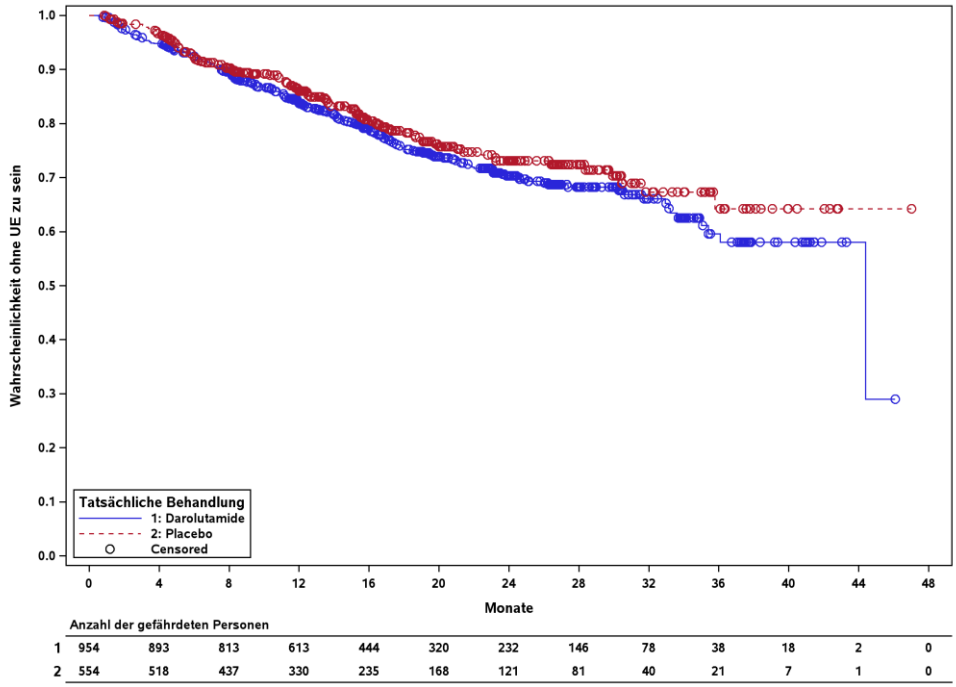


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TESAE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

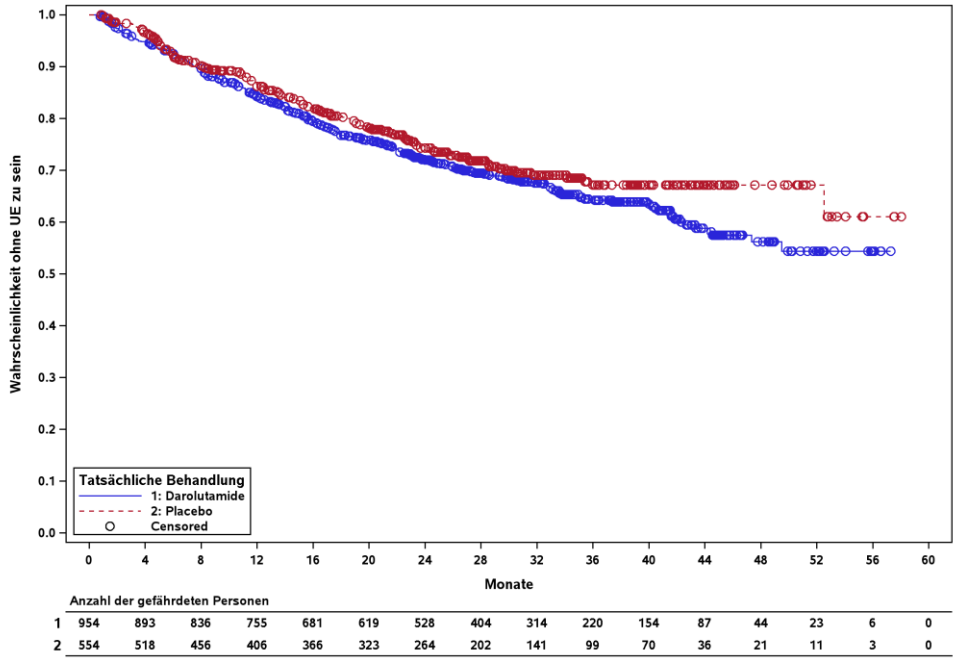


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TESAE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Jegliche TESAE auf SOC- und PT-Ebene

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Bei der Analyse von „Jegliche TESAE“ auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA ergab sich ein signifikanter Effekt zugunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 0,54; 95%-KI [0,35; 0,83]; p=0,005; siehe Tabelle 4-96).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts bestätigte sich der signifikante Effekt zugunsten von Darolutamid für „Jegliche TESAE“ hinsichtlich der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 0,64; 95%-KI [0,44; 0,93]; p=0,020; siehe Tabelle 4-97).

Tabelle 4-96: Ergebnisse für „Jegliche TESAE“ gemäß SOC der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
SOC PT	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	51 (5,3)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	1,55 [0,90; 2,65] p=0,111
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	43 (4,5)	NB [NB; NB]	554	40 (7,2)	NB [NB; NB]	0,54 [0,35; 0,83] p=**0,005**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Jegliche TESAE“ gemäß SOC der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
SOC PT	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt SOC	954	57 (6,0)	NB [NB; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	1,42 [0,86; 2,35] 0,170
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	65 (6,8)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	1,49 [0,93; 2,41] 0,098
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt SOC	954	65 (6,8)	NB [NB; NB]	554	49 (8,8)	NB [54,0; NB]	0,64 [0,44; 0,93] **0,020**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

4.3.1.3.1.13.8 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche TRSAE

1. Datenschnitt: 03.09.2018

„Jegliche TRSAE“ traten in der ARAMIS-Studie mit 1,0% in der Darolutamid-Population und 1,3% im Kontrollarm bis zum 1. Datenschnitt nur sehr selten auf. Dabei zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (HR 0,80; 95%-KI [0,30; 2,12]; p=0,656; Tabelle 4-86). Abbildung 85 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren insgesamt mit 1,5% der Patienten in der Darolutamid-Population und 1,3% der Patienten im Kontrollarm nur sehr wenige TRSAE aufgetreten. Dabei zeigte sich mit einem HR von 1,07 (95%-KI [0,43; 2,66]; p=0,885) kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-86,

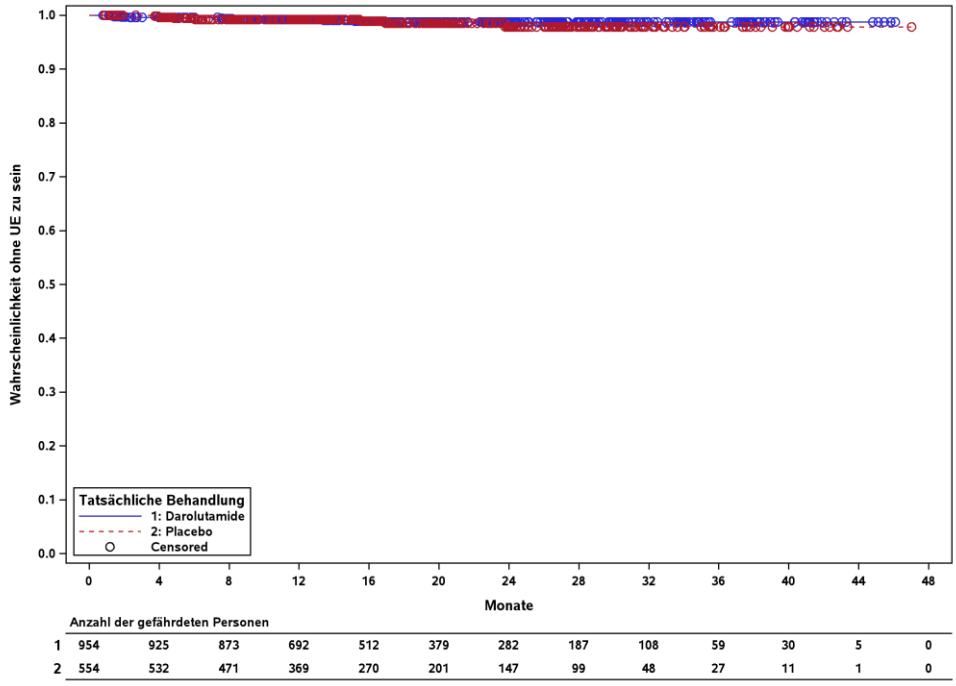


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TRSAE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

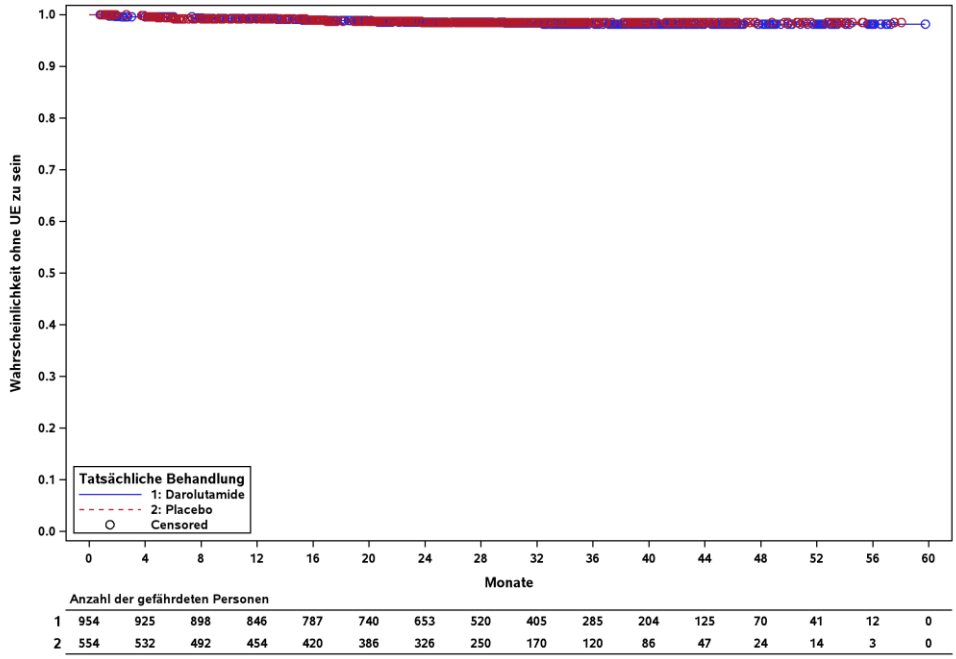


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TRSAE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Jegliche TRSAE auf SOC- und PT-Ebene

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Für „Jegliche TRSAE“ traten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts keine Ereignisse nach den vom G-BA vorgegebenen Kriterien für die Darstellung auf SOC- und PT-Ebene auf.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts traten hinsichtlich „Jegliche TESAE“ keine Ereignisse nach den vom G-BA vorgegebenen Kriterien für die Darstellung auf SOC- und PT-Ebene auf.

4.3.1.3.1.13.9 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Jegliche zum Therapieabbruch führenden Ereignisse traten in der ARAMIS-Studie zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts mit 9,0% in der Darolutamid-Population vs. 8,7% im Kontrollarm bis zum 1. Datenschnitt vergleichbar häufig auf (HR 0,95; 95%-KI [0,67; 1,36]; p=0,791; Tabelle 4-86). Abbildung 87 bildet die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ab.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts war der Anteil an Patienten mit einem zum Therapieabbruch führenden UE gegenüber dem 1. Datenschnitt mit 10,6% der Patienten in der Darolutamid-Population und 10,1% der Patienten im Kontrollarm nur geringfügig angestiegen. Auch hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR 0,94; 95%-KI [0,68; 1,31]; p=0,735; Tabelle 4-86). Abbildung 88 bildet die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve ab.

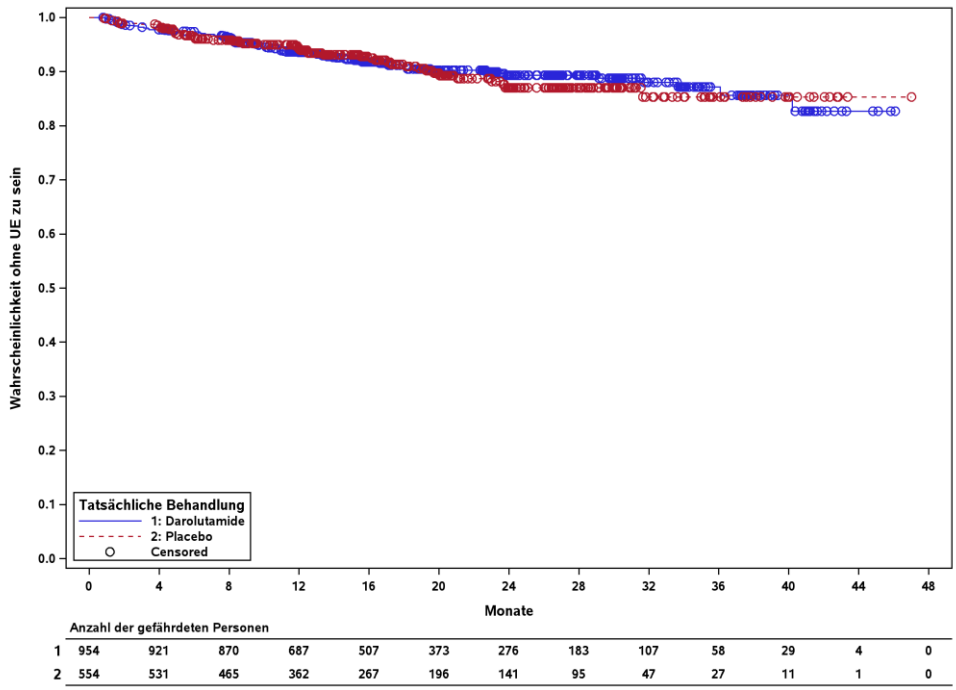


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

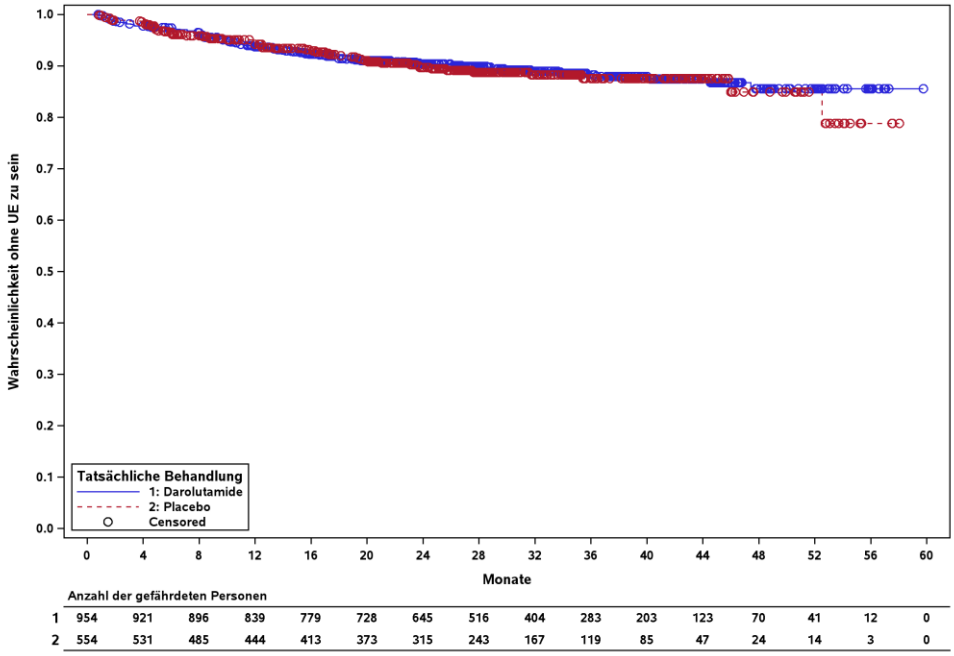


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE auf SOC- und PT-Ebene

1. Datenschnitt: 03.09.2018

In der Analyse von „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“ auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA ergeben sich keine signifikanten Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zu Placebo (siehe Tabelle 4-98).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts traten keine signifikanten Effekte zugunsten bzw. zuungunsten der Gabe von Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo hinsichtlich zum Therapieabbruch führender UE auf (Tabelle 4-99).

Tabelle 4-98: Ergebnisse für „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“ gemäß SOC und PT der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
SOC PT	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	11 (1,2)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,69 [0,28; 1,73] p=0,430
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt SOC	954	12 (1,3)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,28 [0,73; 14,68] p=0,121
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt SOC	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,73 [0,31; 1,71) p=0,471

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

Tabelle 4-99: Ergebnisse für „Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE“ auf SOC-Ebene in aus ARAMIS (2. Datenschnitt 15.11.2019)

Endpunkt **Studie**	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI]**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt SOC	954	15 (1,6)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,95 [0,40; 2,24] p=0,901
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt SOC	954	9 (0,9)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,46 [0,19; 1,13] p=0,090
Herzerkrankungen							
Gesamt SOC	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	0,69 [0,31; 1,57] p=0,380
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt SOC	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	3,40 [0,77; 15,14] p=0,108

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

4.3.1.3.1.13.10 Sicherheit und Verträglichkeit – Jegliche zum Tode führenden UE

1. Datenschnitt: 03.09.2018

In der ARAMIS-Studie traten „Jegliche zum Tode führenden UE“ mit 4,0% in der Darolutamid-Population und 3,8% im Kontrollarm vergleichbar häufig bis zum 1. Datenschnitt auf (HR 0,98; 95%-KI [0,57; 1,67]; p=0,932; Tabelle 4-86). Abbildung 89 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Der Anteil an Patienten mit einem zum Tode führenden UE war bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts im Vergleich zum 1. Datenschnitt mit 4,9% der Patienten in der Darolutamdi-Population und 4,3% der Patienten im Kontrollarm nur geringfügig angestiegen. Dabei traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf (HR 1,01; 95%-KI [0,62; 1,65]; p=0,969; Tabelle 4-86). Abbildung 90 zeigt die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve.

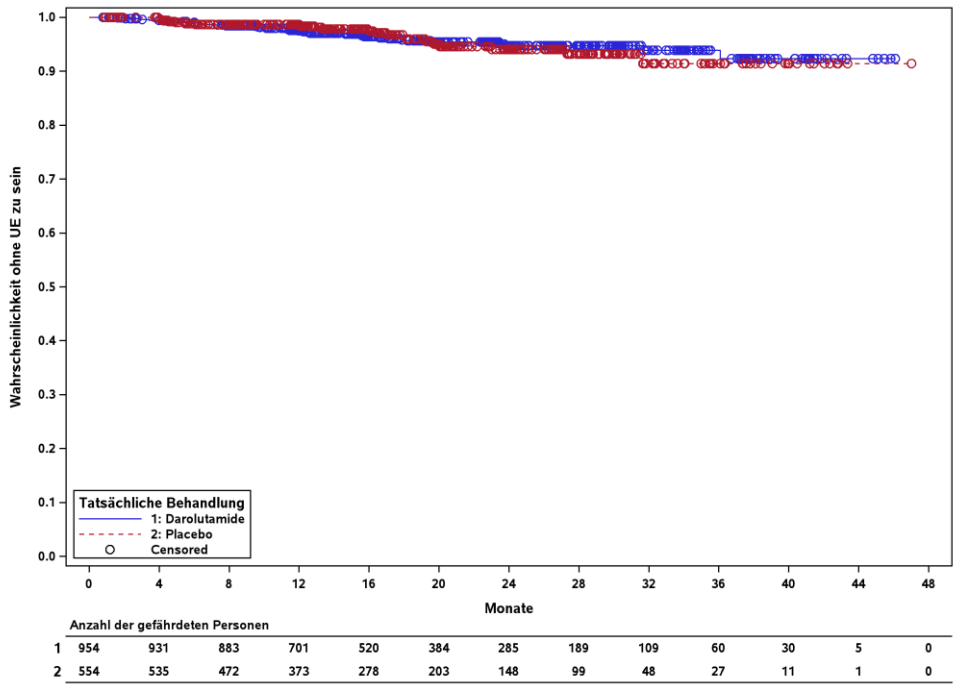


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche zum Tode führenden UE“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

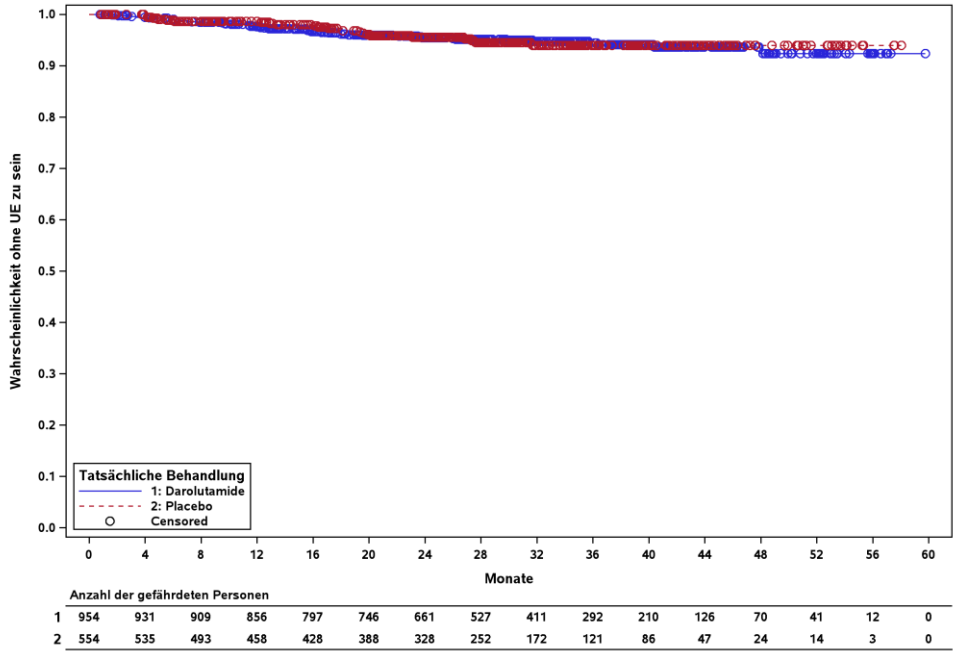


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche zum Tode führenden UE“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Jegliche zum Tode führenden UE auf SOC- und PT-Ebene

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Für „Jegliche zum Tode führenden UE“ traten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts keine Ereignisse nach den vom G-BA vorgegebenen Kriterien für die Darstellung auf SOC- und PT-Ebene auf.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts traten keine zum Tode führenden UE nach den vom G-BA vorgegebenen Kriterien für die Darstellung auf SOC- und PT-Ebene auf.

4.3.1.3.1.14 Sicherheit und Verträglichkeit - UE von besonderem Interesse (AESI)

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von „UE von besonderem Interesse (AESI)“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Gemäß des statistischen Analyseplans wurden seitens BAYER gesondert bestimmte unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (*treatment-emergent adverse of special topics*) präspezifiziert und prospektiv erhoben [Bayer AG 2018b]. Diese wurden im Rahmen der Analysen des vorliegenden Dossiers als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) getrennt ausgewertet und betrachtet. Operationalisierung

Studie	Operationalisierung
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren definiert als UE, welche aufgrund der vorliegenden klinischen Erfahrungen dafür bekannt sind, dass sie häufiger in Verbindung mit Androgenrezeptor-Inhibitoren der zweiten Generation auftreten können. Diese basieren auf der MedDRA-Klassifikation, Version 21.0, wobei die meisten AESI auf den *Standardised MedDRA Queries* (SMQ) beruhen. Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden AESI betrachtet: • Knochenfraktur • Sturz • Krampfanfall • Ermüdung • Gewicht erniedrigt • Pneumonie und Pneumonitis • Diabetes mellitus und Hyperglykämie • Niereninsuffizienz • Auschlag • Benommenheit • zerebrale Ischämie <u>Erhebung:</u> Die Dokumentation sämtlicher AESI erfolgte im elektronischen Patientenerhebungsbogen (*electronic Case Report Form*, eCRF), die ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (einschließlich der *open-label*-Behandlungsphase mit Darolutamid) auftraten. Jegliche AESI, die nach der Visite zu Behandlungsende auftraten und welche als in Verbindung zur Studienmedikation oder jeglicher Studienprozedur stehend galten, mussten ebenfalls berichtet und im eCRF dokumentiert werden. <u>Auswertung:</u> Dargestellt wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, bei denen ein AESI auftrat. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards stratifiziert nach den Randomisierungsstrata ermittelt. Ferner erfolgte eine Darstellung der AESI nach CTCAE Grad <3, entsprechend einem gemäß MedDRA (Version 21.0) und NCI-CTCAE als nicht schwerwiegend eingestuften unerwünschten Ereignisses sowie nach CTCAE Grad ≥3, entsprechend einem gemäß MedDRA (Version 21.0) und NCI-CTCAE als schwerwiegend eingestuften unerwünschten Ereignisses. Die Auswertung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (SAF). Die SAF-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.

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

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

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
UE von besonderem Interesse (AESI)						
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI)“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des SAF ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI)“ adäquat umgesetzt wurde. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI)“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-85 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse (AESI): Knochenfraktur							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	45 (4,7)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,01 [0,62; 1,66] p=0,966
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	84 (8,8)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	1,57 [1,02; 2,41]

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
							p=0,039
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Knochenfraktur							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	40 (4,2)	NB [NB; NB]	554	21 (3,8)	NB [NB; NB]	1,04 [0,61; 1,76] p=0,898
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	76 (8,0)	NB [NB; NB]	554	25 (4,5)	NB [NB; NB]	1,60 [1,02; 2,52] **p=0,042**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Knochenfraktur							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	9 (0,9)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	0,94 [0,31; 2,81] p=0,911
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	1,09 [0,41; 2,86] p=0,866
UE von besonderem Interesse (AESI): Sturz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	42 (4,4)	NB [NB; NB]	554	27 (4,9)	NB [NB; NB]	0,83 [0,51; 1,35] p=0,464
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	68 (7,1)	NB [NB; NB]	554	31 (5,6)	NB [NB; NB]	1,16 [0,76; 1,78] p=0,488
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Sturz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	34 (3,6)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	0,77 [0,45; 1,29] p=0,320
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	60 (6,3)	NB [NB; NB]	554	28 (5,1)	NB [NB; NB]	1,14 [0,73; 1,79] p=0,567
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Sturz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	8 (0,8)	NB [NB; NB]	554	4 (0,7)	NB [NB; NB]	1,04 [0,31; 3,45] p=0,953
2. Datenschnitt	954	10 (1,0)	NB	554	5 (0,9)	NB	1,02

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
(15.11.2019)			[NB; NB]			[NB; NB]	[0,35; 3,00] p=0,966
UE von besonderem Interesse (AESI): Krampfanfall							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,03 [0,09; 11,37] p=0,982
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	3 (0,3)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,47 [0,15; 14,20] p=0,737
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Krampfanfall							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,03 [0,09; 11,37] p=0,982
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,01 [0,09; 11,17] p=0,993
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Krampfanfall							
1. Datenschnitt (03.09.2018)*****	--	--	--	--	--	--	--
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	1 (0,1)	NB [NB; NB]	554	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB
UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	153 (16,0)	NB [NB; NB]	554	66 (11,9)	NB [NB; NB]	1,35 [1,01; 1,80] **p=0,045**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	181 (19,0)	NB [NB; NB]	554	75 (13,5)	NB [NB; NB]	1,39 [1,06; 1,83] **p=0,017**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ermüdung							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	150 (15,7)	NB [NB; NB]	554	63 (11,4)	NB [NB; NB]	1,39 [1,03; 1,86] **p=0,030**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	177 (18,6)	NB [NB; NB]	554	72 (13,0)	NB [NB; NB]	1,43 [1,08; 1,88]

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
							p=0,012
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ermüdung							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	7 (0,7)	NB [NB; NB]	554	6 (1,1)	NB [NB; NB]	0,64 [0,22; 1,92] p=0,432
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	8 (0,8)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,61 [0,22; 1,69] p=0,342
UE von besonderem Interesse (AESI): Gewicht erniedrigt							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,26 [0,69; 2,31] p=0,454
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	54 (5,7)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,18 [0,73; 1,91] p=0,500
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Gewicht erniedrigt							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	1,26 [0,69; 2,31] p=0,454
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	54 (5,7)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,18 [0,73; 1,91] p=0,500
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Gewicht erniedrigt							
1. Datenschnitt (03.09.2018)*	--	--	--	--	--	--	--
2. Datenschnitt (15.11.2019)*	--	--	--	--	--	--	--
UE von besonderem Interesse (AESI): Pneumonie und Pneumonitis							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	31 (3,2)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	1,30 [0,68; 2,48] p=0,433
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	42 (4,4)	NB [NB; NB]	554	13 (2,3)	NB [NB; NB]	1,73 [0,93; 3,23] p=0,085

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Pneumonie und Pneumonitis							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	19 (2,0)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,16 [0,52; 2,56] p=0,720
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	1,50 [0,73; 3,09] p=0,275
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Pneumonie und Pneumonitis							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,50 [0,54; 4,18] p=0,434
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	18 (1,9)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	1,90 [0,70; 5,12] p=0,206
UE von besonderem Interesse (AESI): Diabetes mellitus und Hyperglykämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	23 (2,4)	NB [NB; NB]	554	12 (2,2)	NB [NB; NB]	1,01 [0,50; 2,04] p=0,973
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	35 (3,7)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	1,14 [0,63; 2,06] p=0,664
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	20 (2,1)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	1,16 [0,53; 2,55] p=0,711
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	32 (3,4)	NB [NB; NB]	554	14 (2,5)	NB [NB; NB]	1,18 [0,63; 2,22] p=0,608
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	5 (0,5)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	0,90 [0,21; 3,76] p=0,882
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	7 (0,7)	NB [NB; NB]	554	3 (0,5)	NB [NB; NB]	1,22 [0,31; 4,73]

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
							p=0,774
UE von besonderem Interesse (AESI): Niereninsuffizienz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	16 (2,9)	NB [NB; NB]	0,91 [0,49; 1,69] p=0,770
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	41 (4,3)	NB [NB; NB]	554	19 (3,4)	NB [NB; NB]	1,09 [0,63; 1,88] p=0,761
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Niereninsuffizienz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	28 (2,9)	NB [NB; NB]	554	15 (2,7)	NB [NB; NB]	0,98 [0,52; 1,83] p=0,944
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	41 (4,3)	NB [NB; NB]	554	18 (3,2)	NB [NB; NB]	1,15 [0,66; 2,01] p=0,616
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Niereninsuffizienz							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	3 (0,3)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	0,74 [0,12; 4,44] p=0,742
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	4 (0,4)	NB [NB; NB]	554	2 (0,4)	NB [NB; NB]	0,97 [0,18; 5,33] p=0,976
UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	29 (3,0)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	3,27 [1,26; 8,46] **p=0,015**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	37 (3,9)	NB [NB; NB]	554	10 (1,8)	NB [NB; NB]	2,09 [1,04; 4,22] **p=0,039**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	27 (2,8)	NB [NB; NB]	554	5 (0,9)	NB [NB; NB]	3,02 [1,16; 7,87] **p=0,023**
2. Datenschnitt	954	35 (3,7)	NB	554	10 (1,8)	NB	1,97

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
(15.11.2019)			[NB; NB]			[NB; NB]	[0,97; 3,99] p=0,060
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ausschlag							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	0 (0,0)	NB [NB; NB]	NB
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	3 (0,3)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,66 [0,17; 16,01] p=0,660
UE von besonderem Interesse (AESI): Benommenheit							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	44 (4,6)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	1,13 [0,68; 1,87] p=0,647
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	53 (5,6)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,25 [0,77; 2,03] p=0,366
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Benommenheit							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	44 (4,6)	NB [NB; NB]	554	23 (4,2)	NB [NB; NB]	1,13 [0,68; 1,87] p=0,647
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	53 (5,6)	NB [NB; NB]	554	24 (4,3)	NB [NB; NB]	1,25 [0,77; 2,03] p=0,366
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Benommenheit							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,09 [0,10; 11,99] p=0,946
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	2 (0,2)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	1,10 [0,10; 12,13] p=0,939
UE von besonderem Interesse (AESI): zerebrale Ischämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	13 (1,4)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	0,91 [0,37; 2,21] p=0,834
2. Datenschnitt	954	19 (2,0)	NB	554	10 (1,8)	NB	0,99

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
(15.11.2019)			[NB; NB]			[NB; NB]	[0,46; 2,13] p=0,981
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: zerebrale Ischämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	6 (0,6)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	4,05 [0,47; 34,95] p=0,203
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	6 (0,6)	NB [NB; NB]	554	1 (0,2)	NB [NB; NB]	3,53 [0,42; 29,46] p=0,245
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	8 (0,8)	NB [NB; NB]	554	7 (1,3)	NB [NB; NB]	0,59 [0,21; 1,64] p=0,312
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	14 (1,5)	NB [NB; NB]	554	9 (1,6)	NB [NB; NB]	0,78 [0,34; 1,80] p=0,554

* Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

Ermüdung war das häufigste AESI zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts. Dieses Ereignis trat bei 153 (16,0%) Patienten im Darolutamid-Arm sowie bei 66 (11,9%) Patienten im Kontrollarm auf (Tabelle 4-102). Das Risiko betrug 1,35 und war mit einem p-Wert von 0,045 statistisch signifikant zugunsten des Kontrollarms. Bei der Betrachtung des AESI nach CTCAE Graden bestätigte sich der signifikante Unterschied (p=0,030) lediglich für die gemäß MedDRA und NCI-CTCAE als nicht schwerwiegend eingestuften UE mit CTCAE Grad <3. Für 29 (3,0%) Patienten unter Behandlung mit Darolutamid und 5 (0,9%) Patienten im Kontrollarm wurde das AESI Ausschlag dokumentiert. Das Risiko betrug 3,27 und war mit einem p-Wert von 0,015 signifikant geringer im Kontrollarm. Der signifikante Unterschied (p=0,023) bestätigte sich nur für das AESI nach CTCAE Grad <3. Für alle weiteren AESI zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts trat das AESI Ermüdung am häufigsten auf (Darolutamid: 181 [19,0%] Patienten vs. Kontrollarm: 75 [13,5] Patienten; Tabelle 4-102). Das Risiko war mit einem HR von 1,39 (95%-KI [1,06; 1,83]; p=0,017) statistisch signifikant zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid. Der signifikante Unterschied (p=0,012) bestätigte sich auch hier nur für die nicht schwerwiegenden UE mit CTCAE Grad <3. Darüber hinaus hatten zu diesem Zeitpunkt mehr Patienten in der Darolutamid-Population eine Knochenfraktur erlitten (p=0,039) und wiesen einen Ausschlag (p=0,039) auf. Der signifikante Unterschied für das AESI Knochenfraktur bestätigte sich für die mit CTCAE Grad <3 eingestuften Ereignisse. Für alle weiteren AESI zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

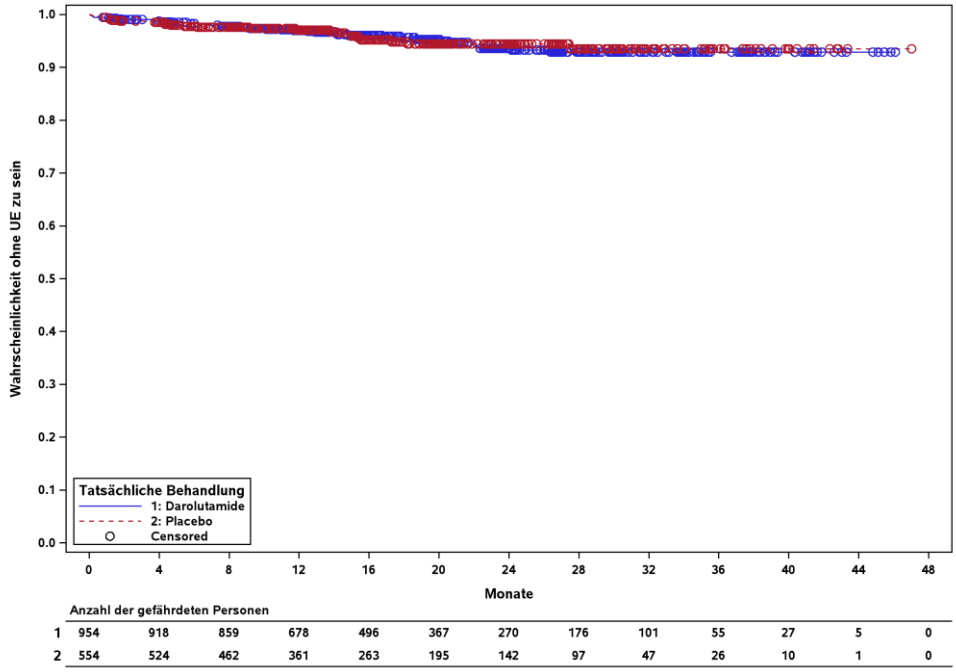


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

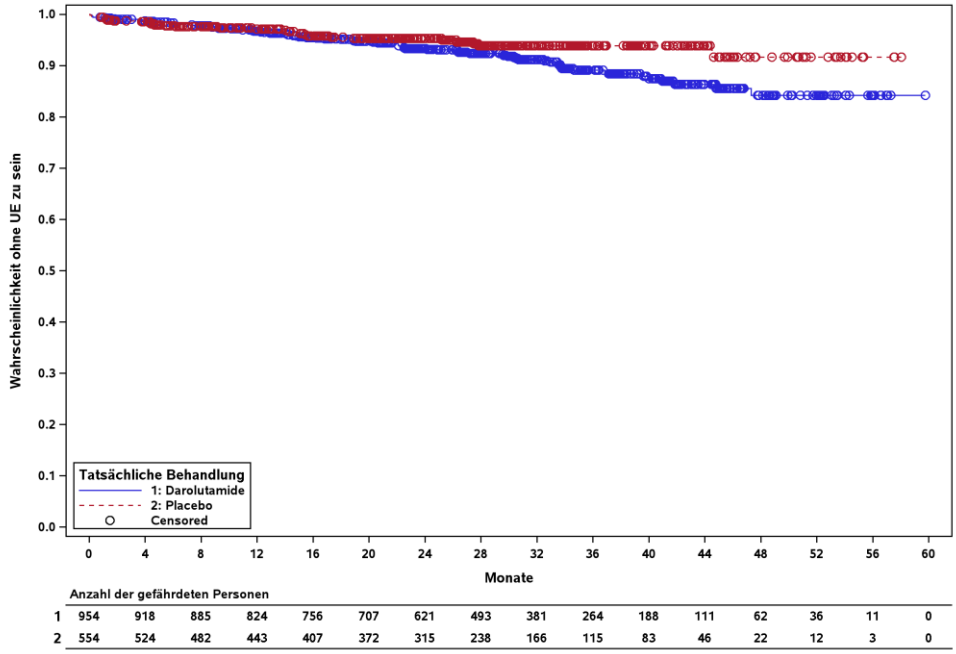


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

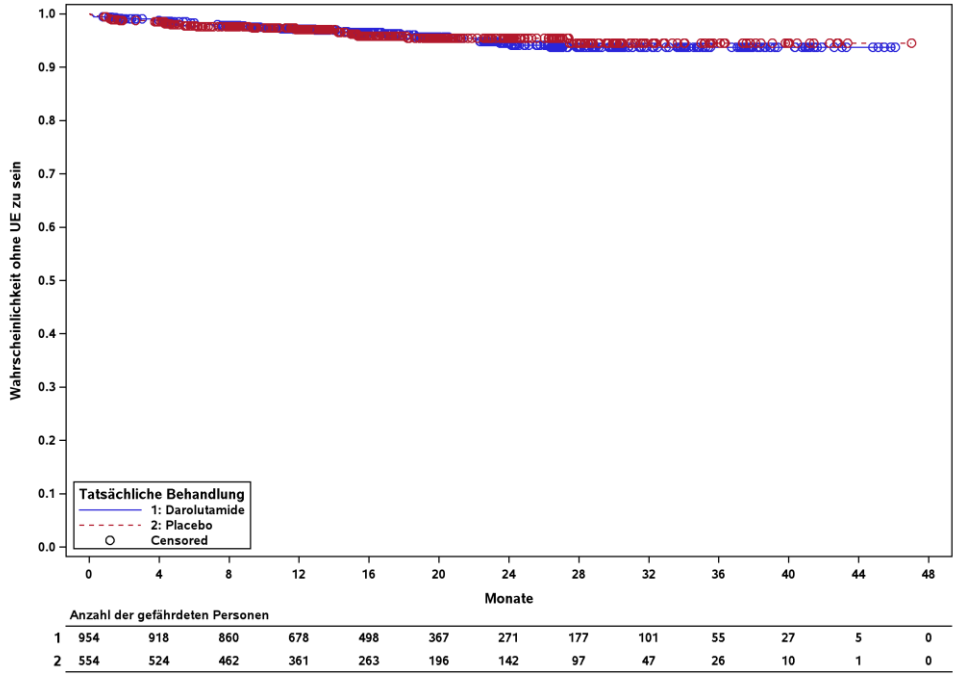


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

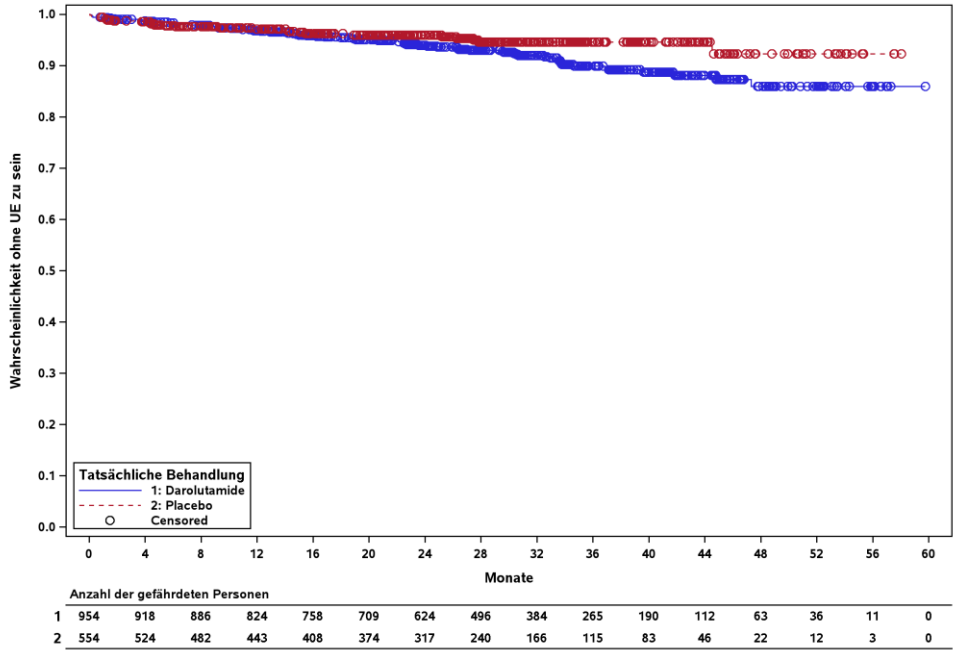


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

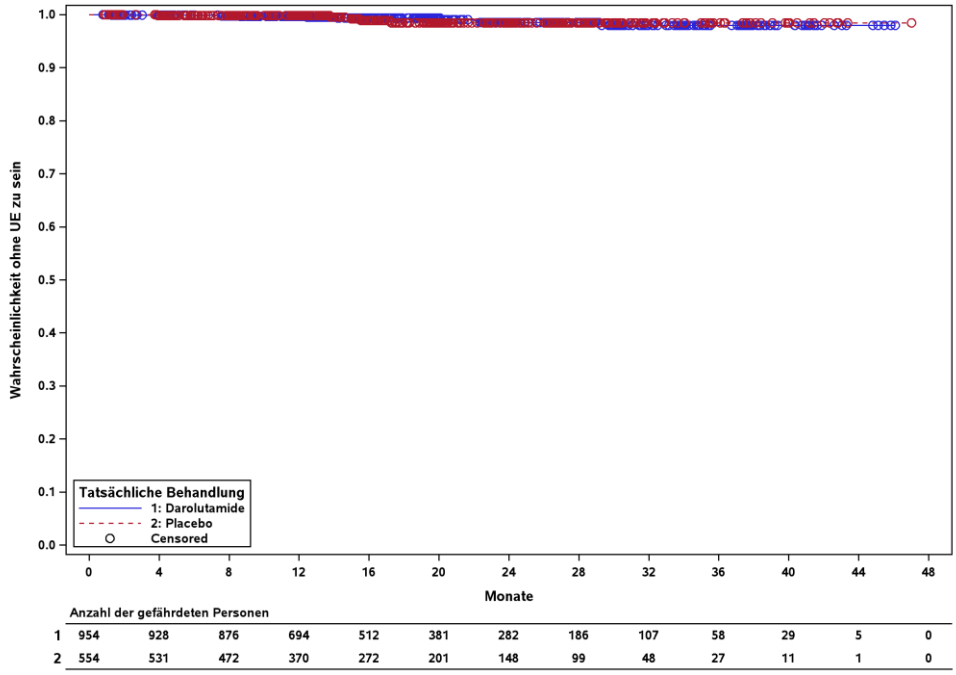


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

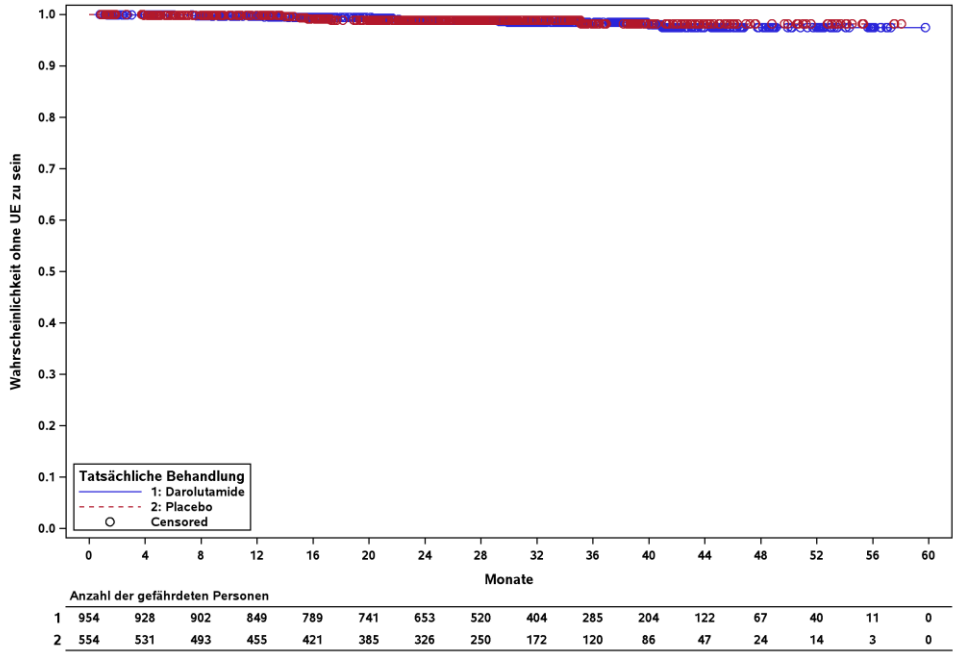


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Knochenfraktur“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

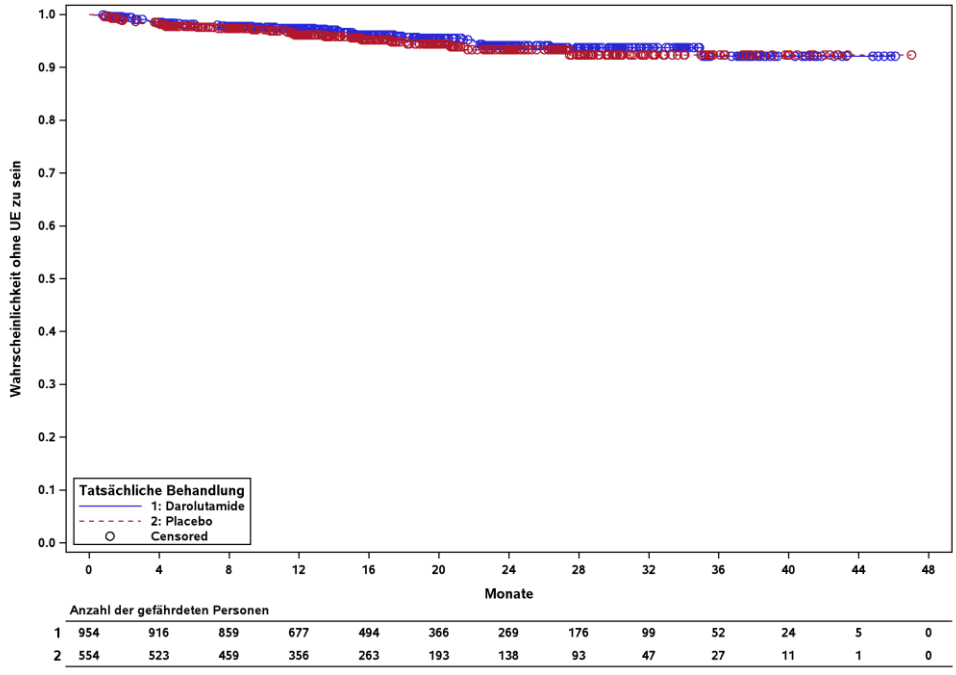


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Sturz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

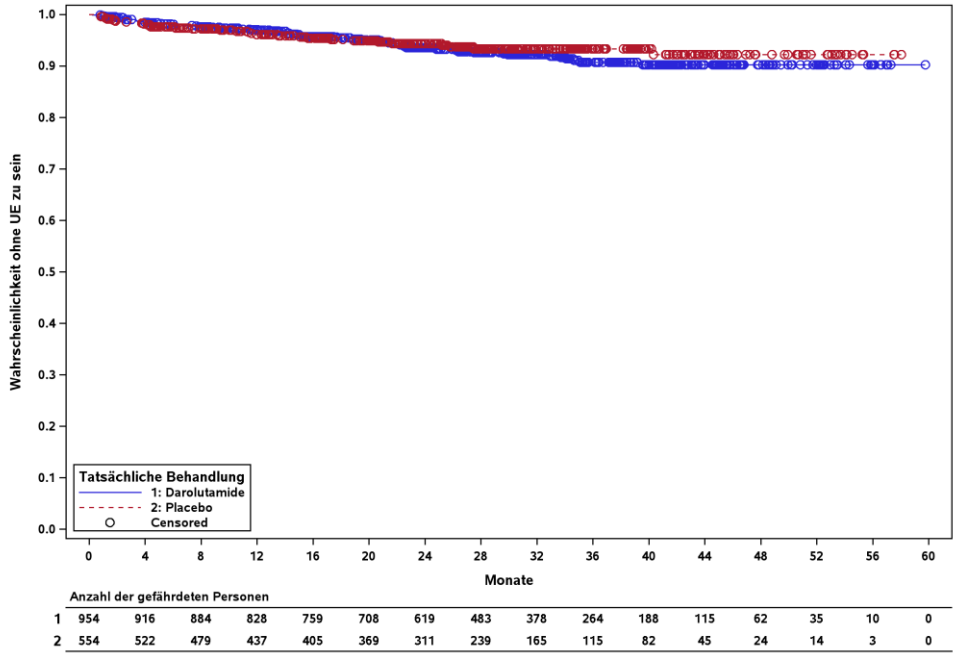


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Sturz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

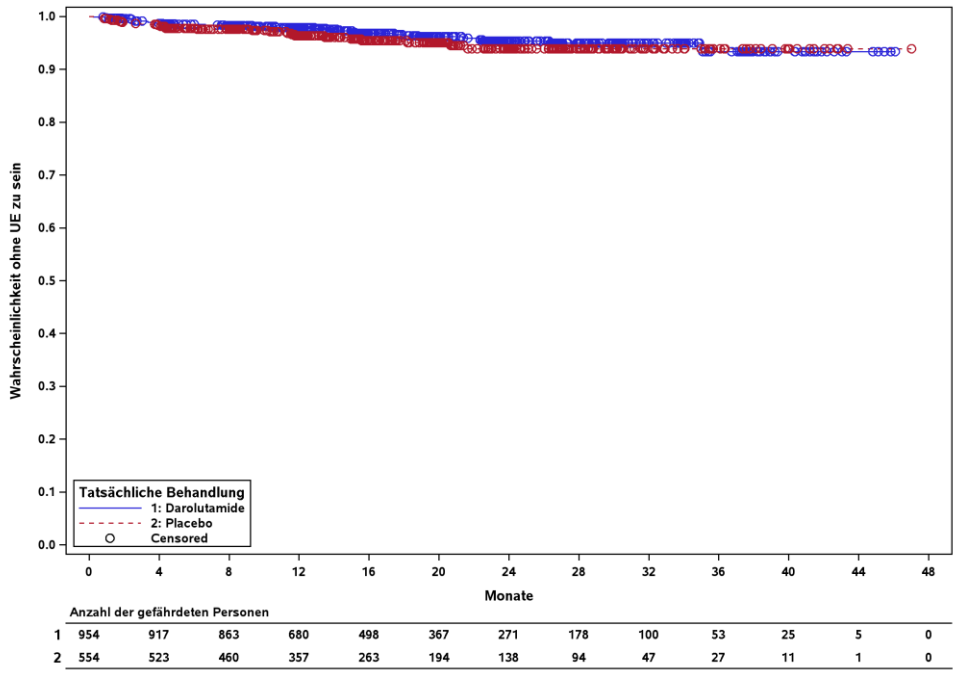


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Sturz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

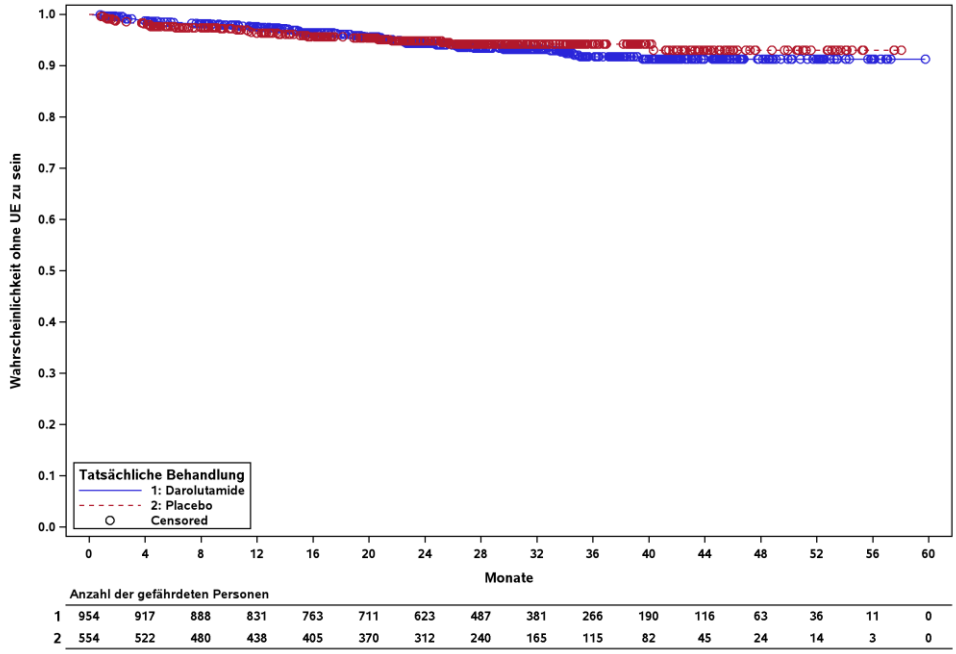


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Sturz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

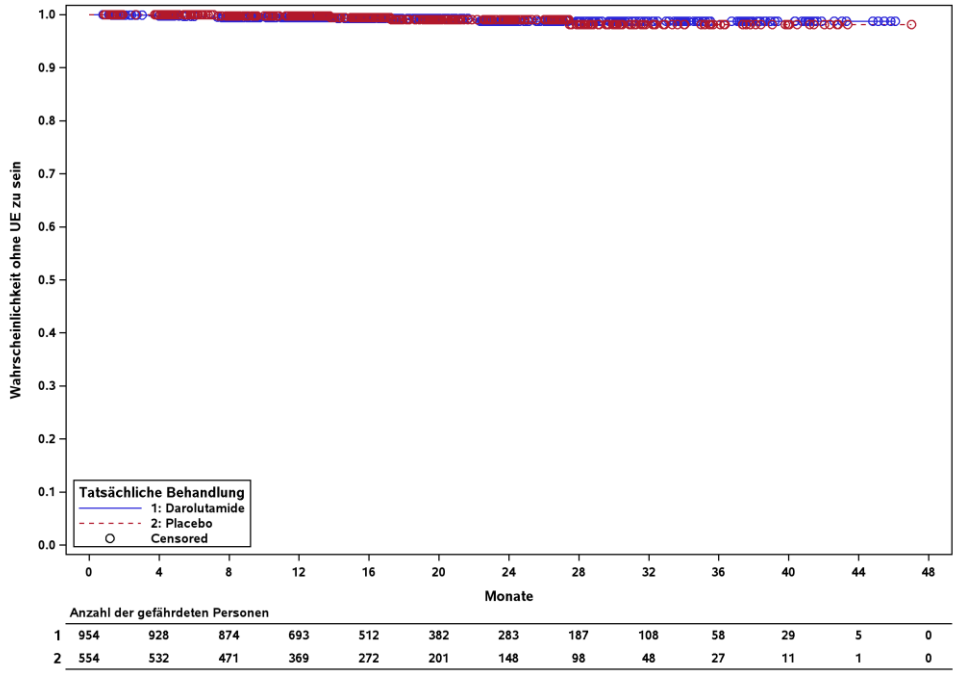


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Sturz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

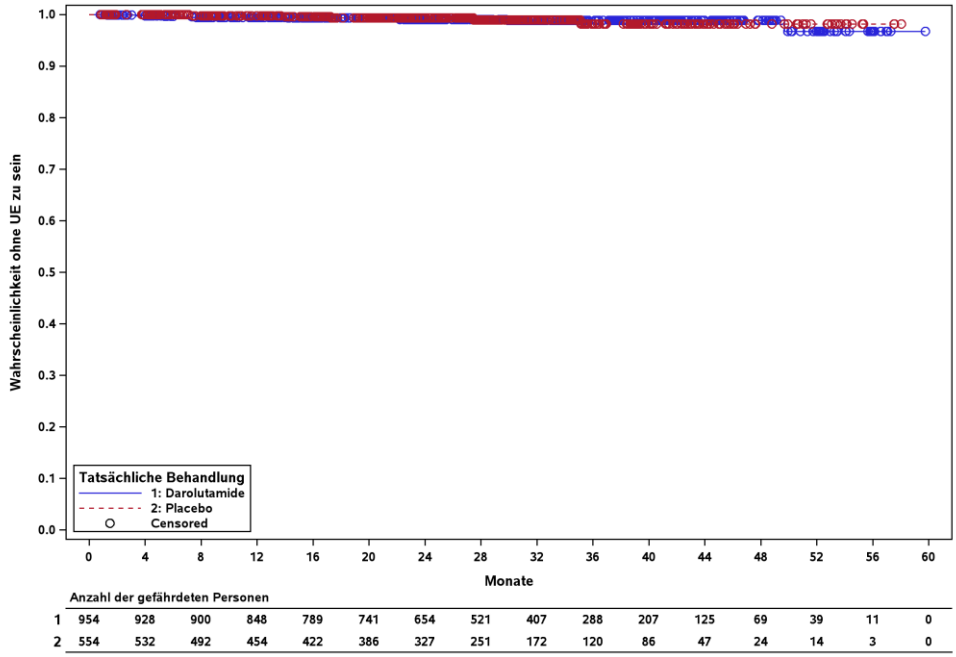


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Sturz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

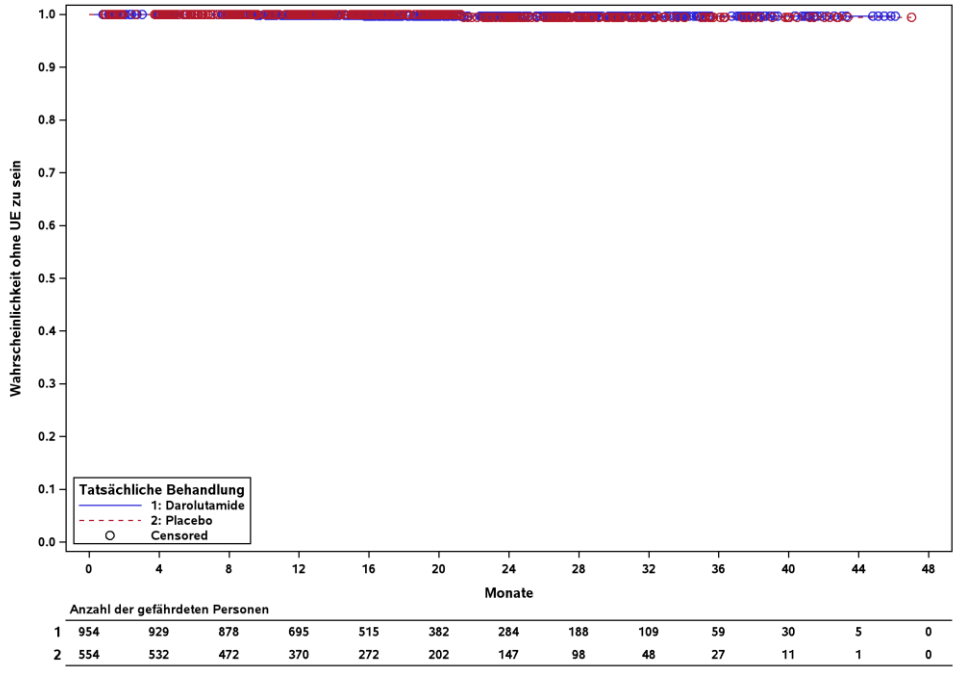


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Krampfanfall“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

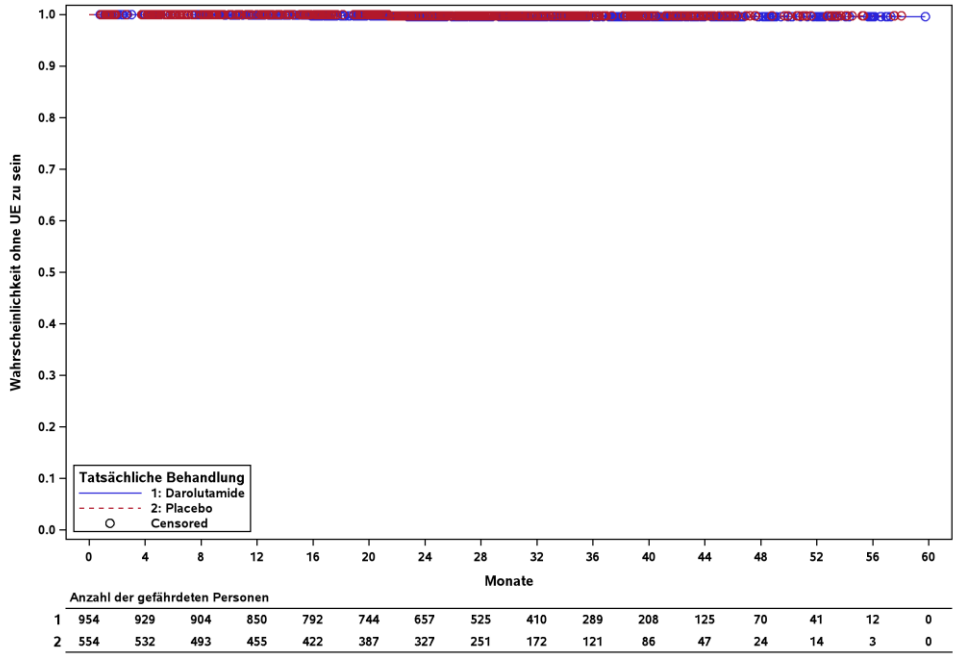


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Krampfanfall“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

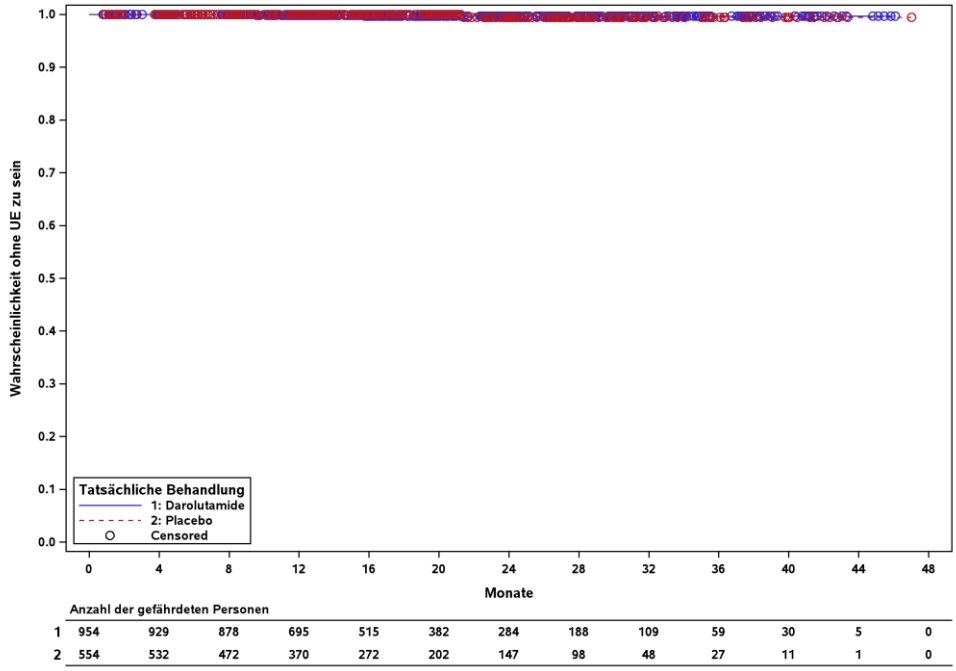


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Krampfanfall“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

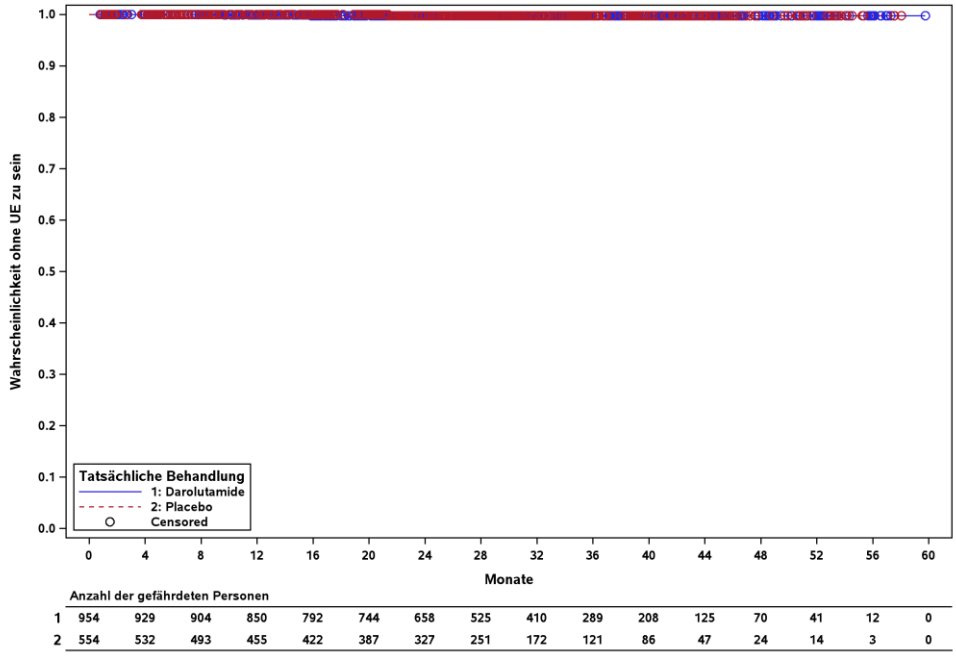


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Krampfanfall“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

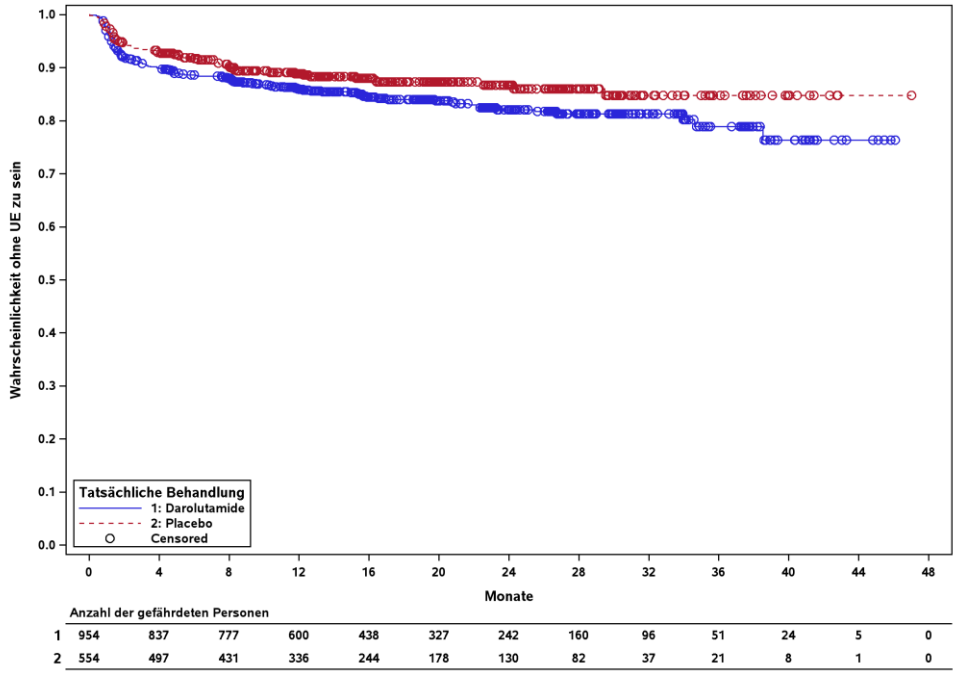


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

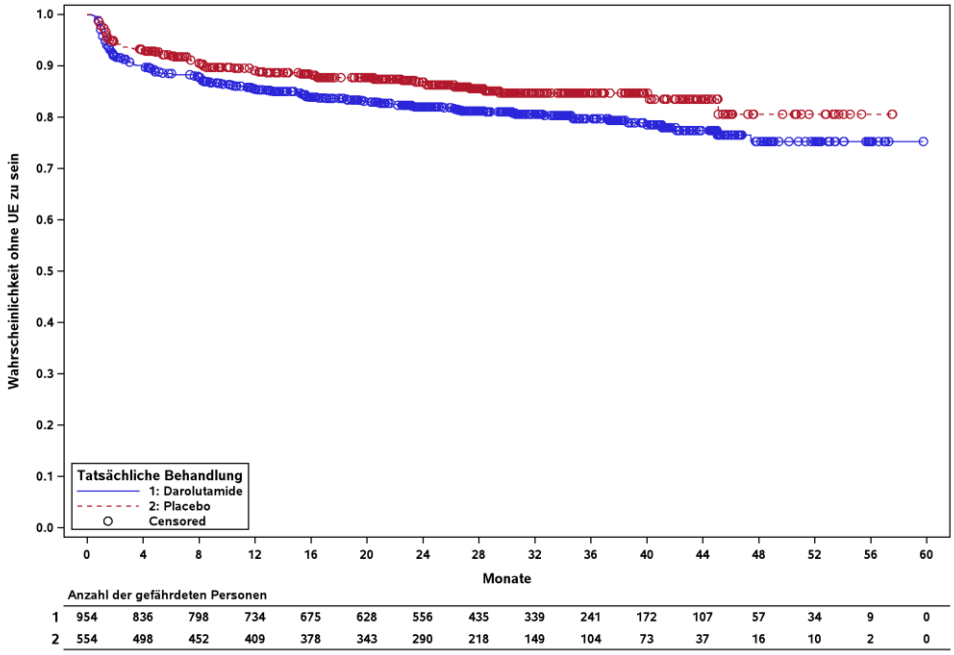


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

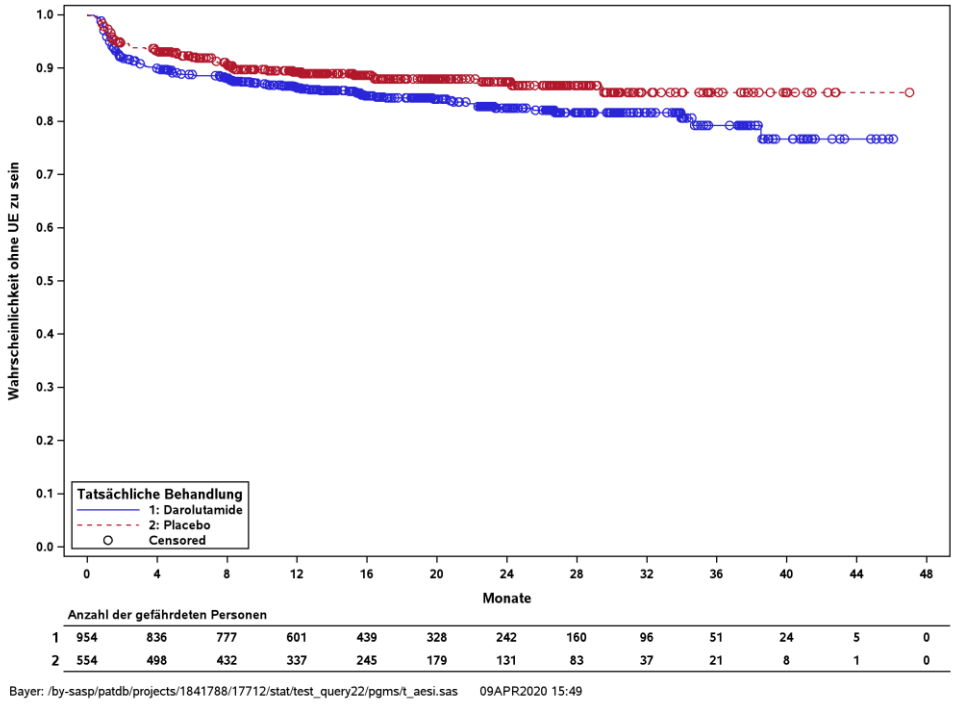


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ermüdung“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

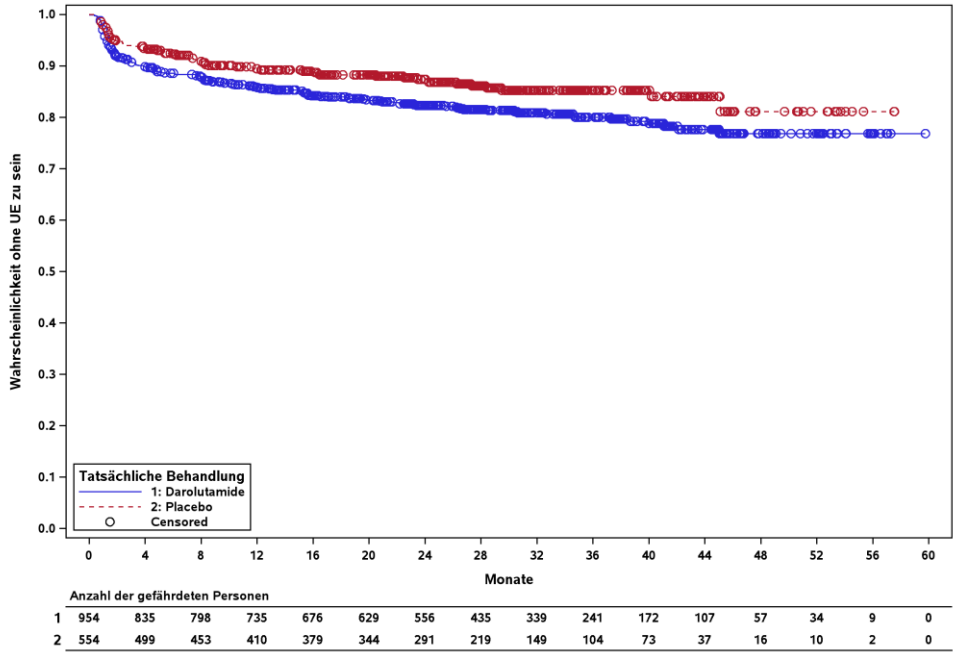


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ermüdung“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

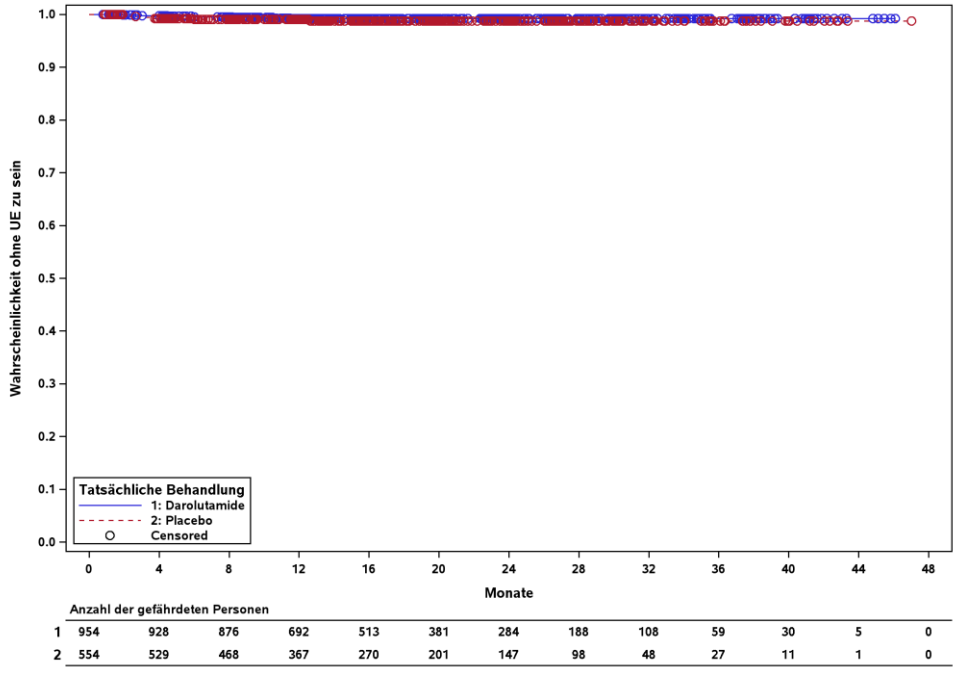


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ermüdung“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

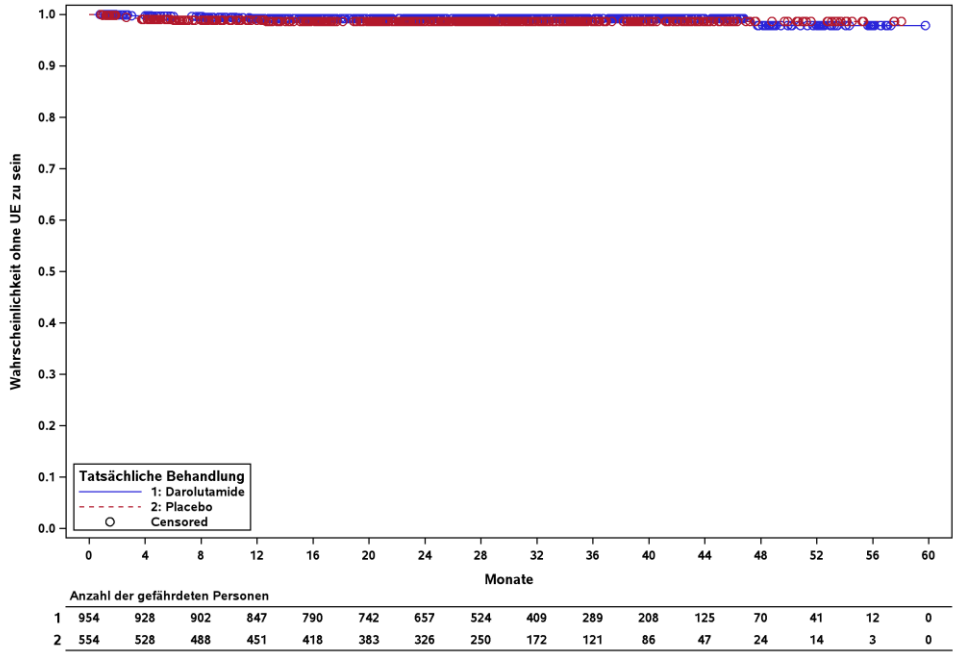


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ermüdung“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

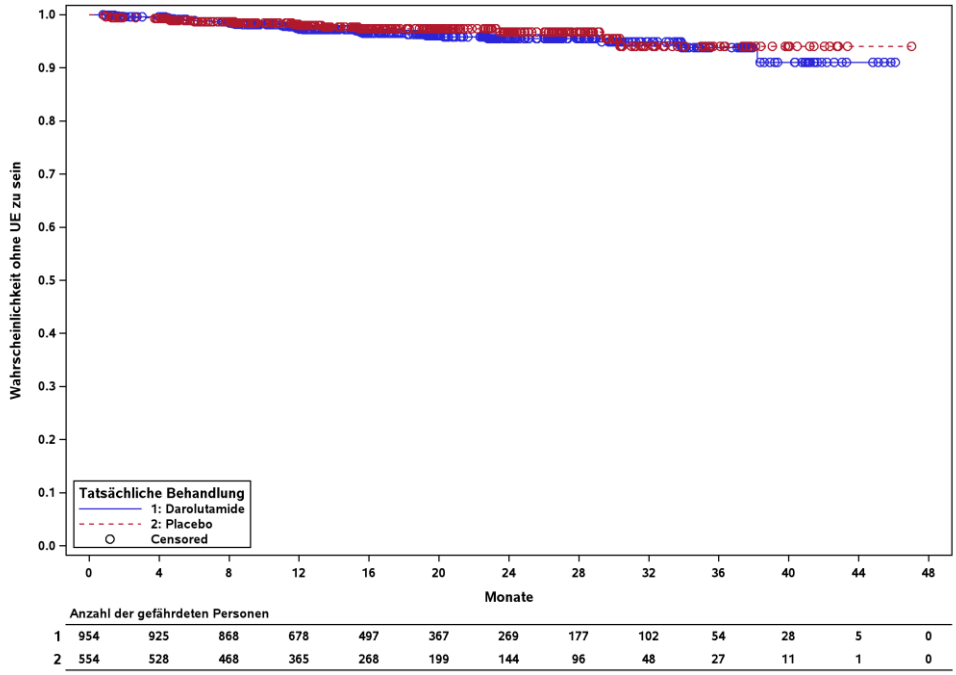


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Gewicht erniedrigt“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

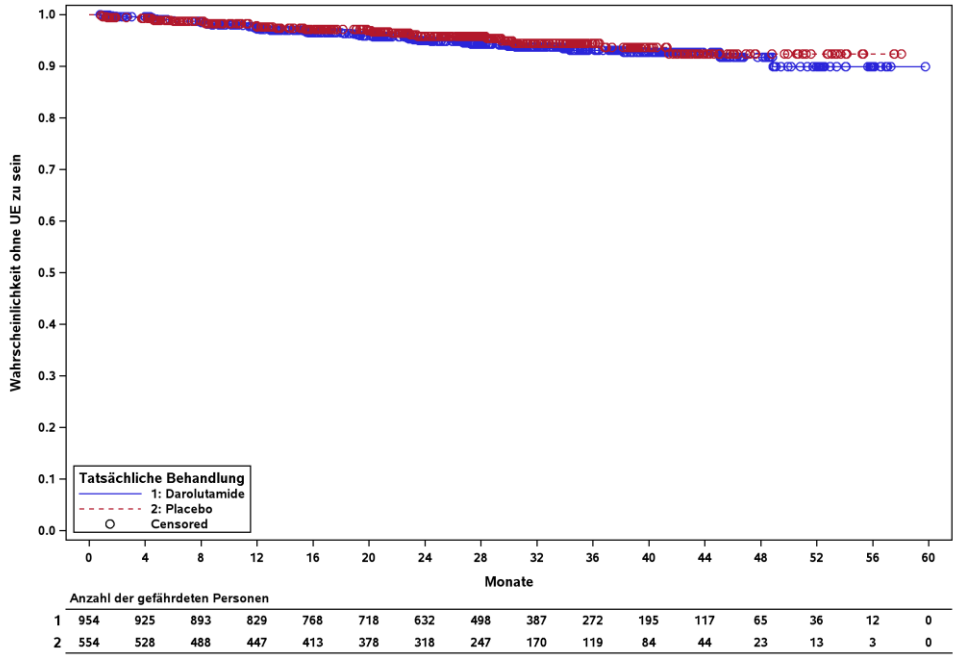


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Gewicht erniedrigt“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

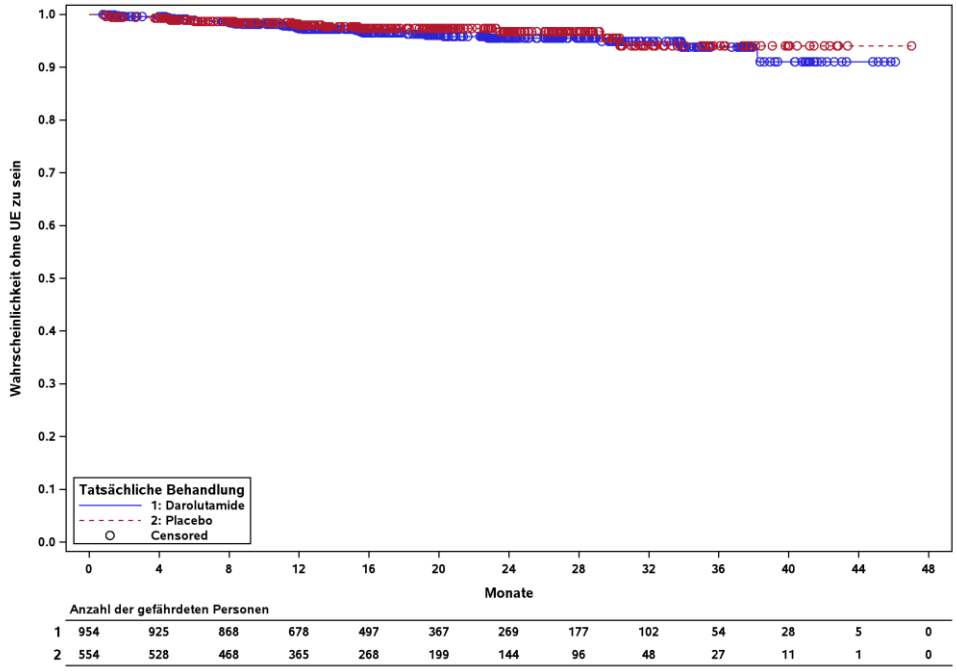


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Gewicht erniedrigt“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

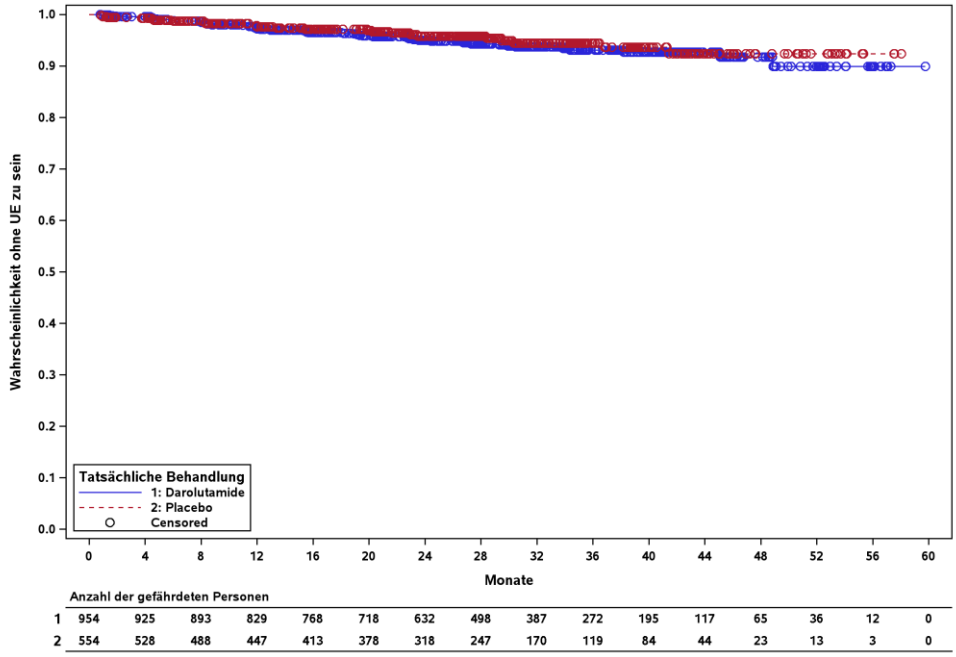


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Gewicht erniedrigt“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

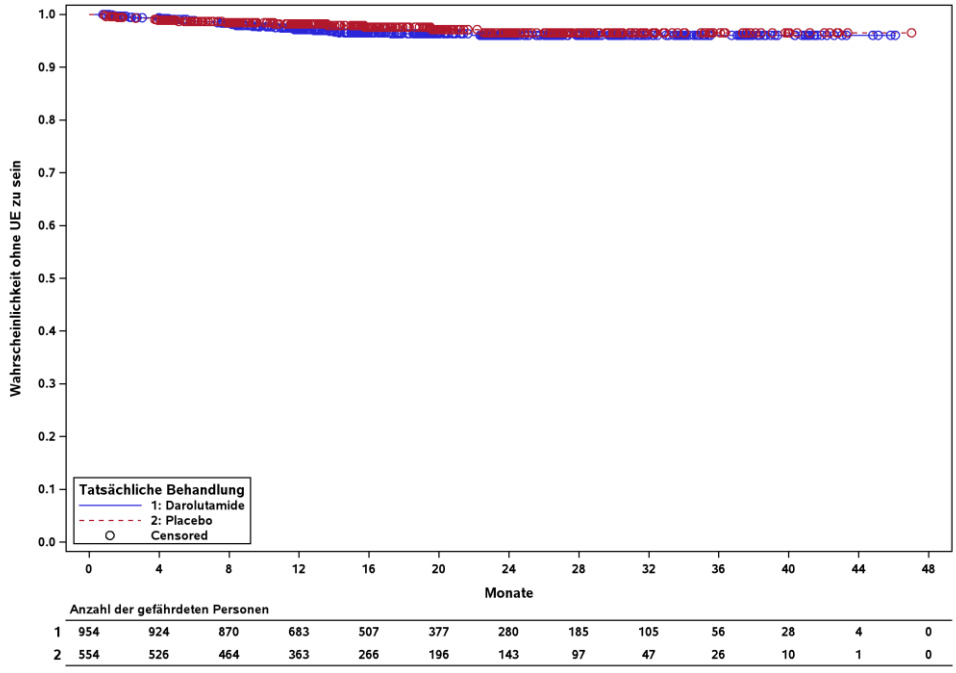


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

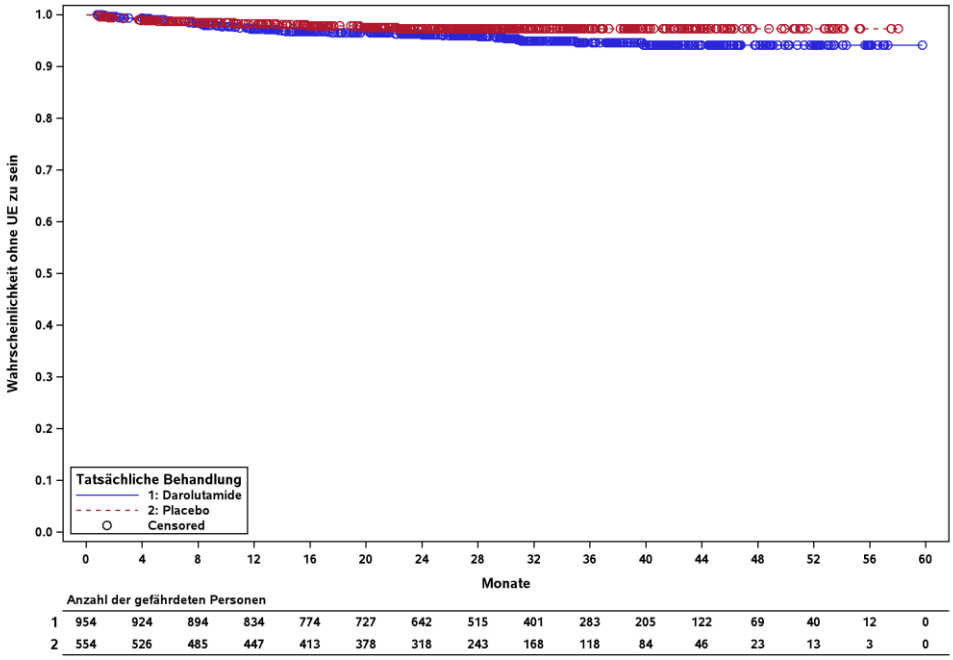


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

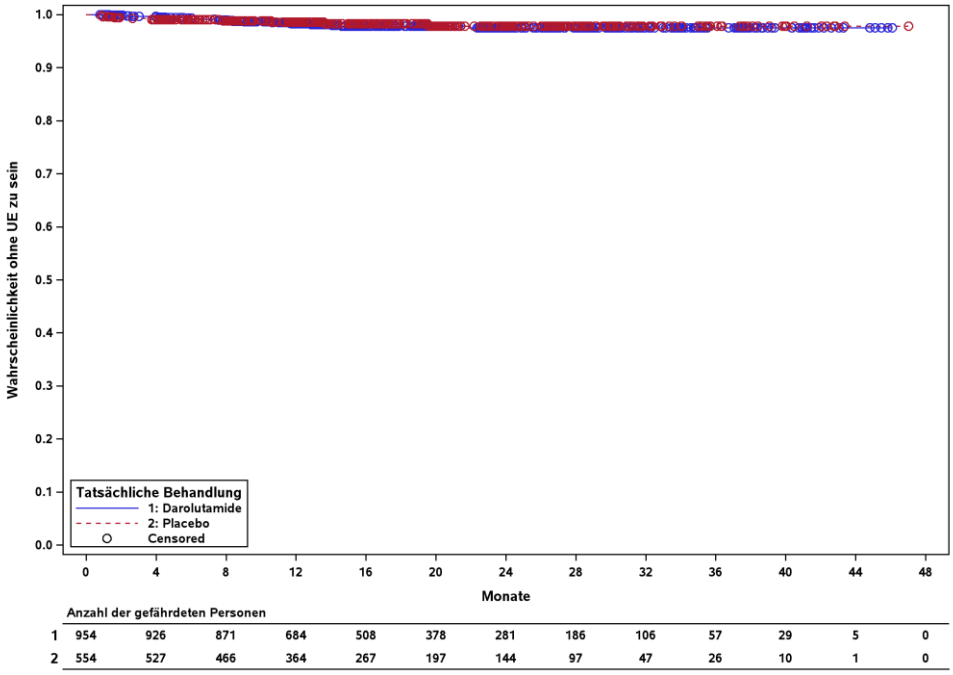


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

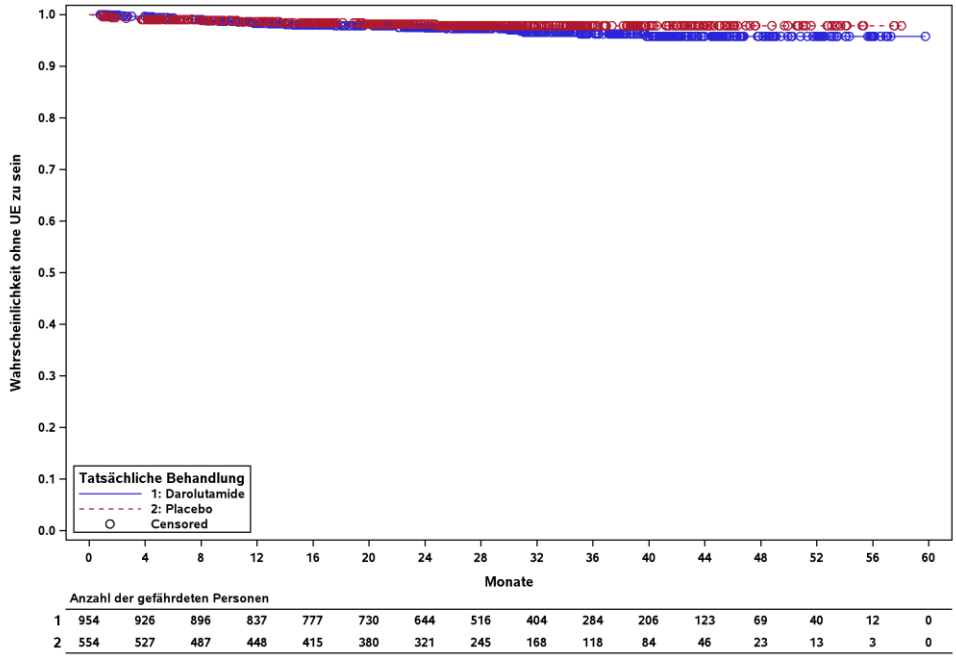


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

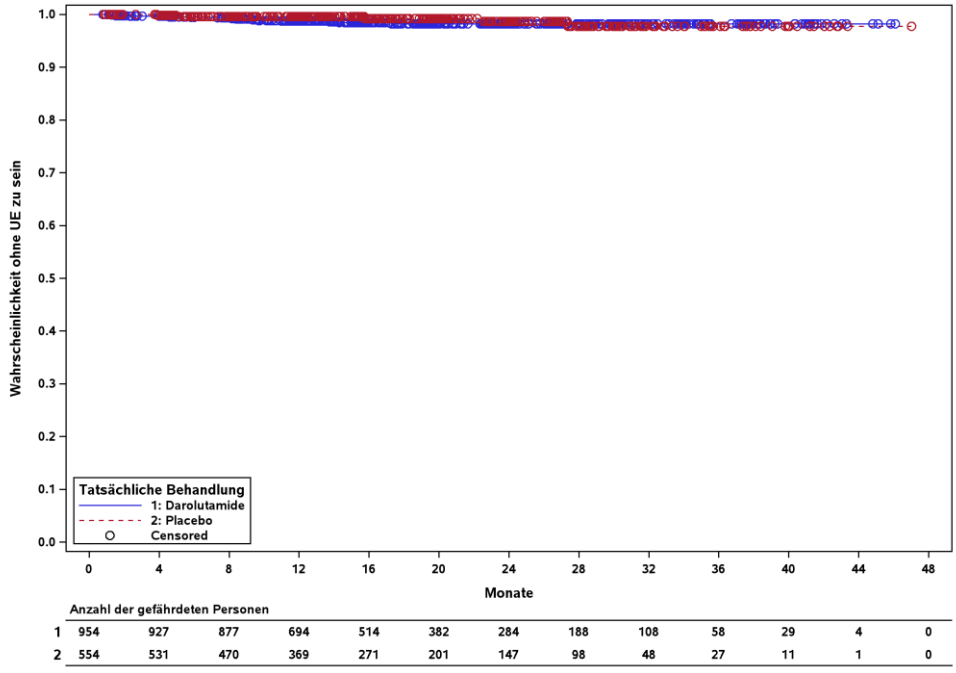


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

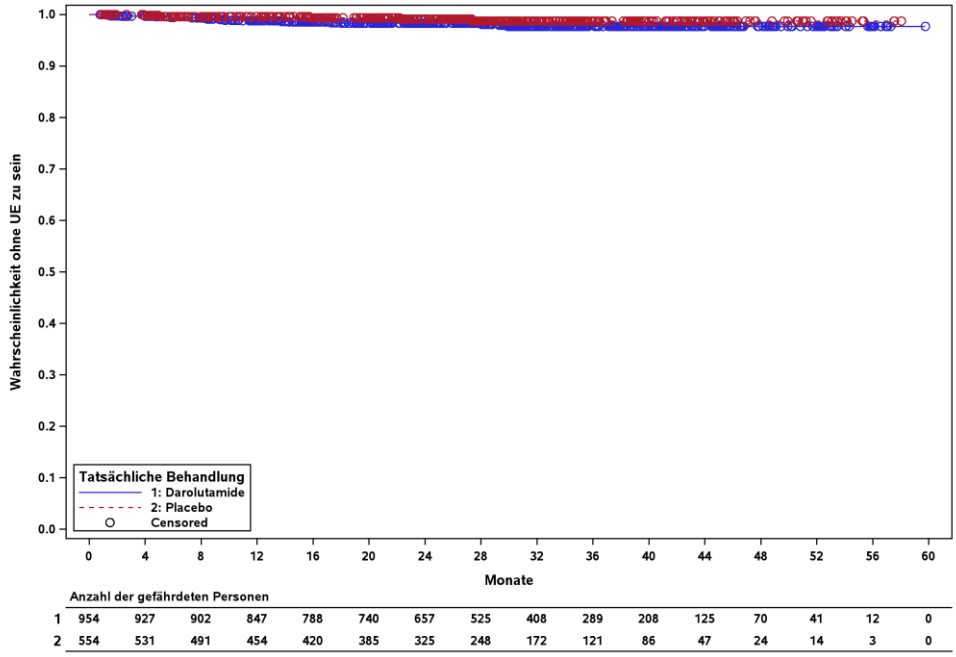


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Pneumonie und Pneumonitis“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

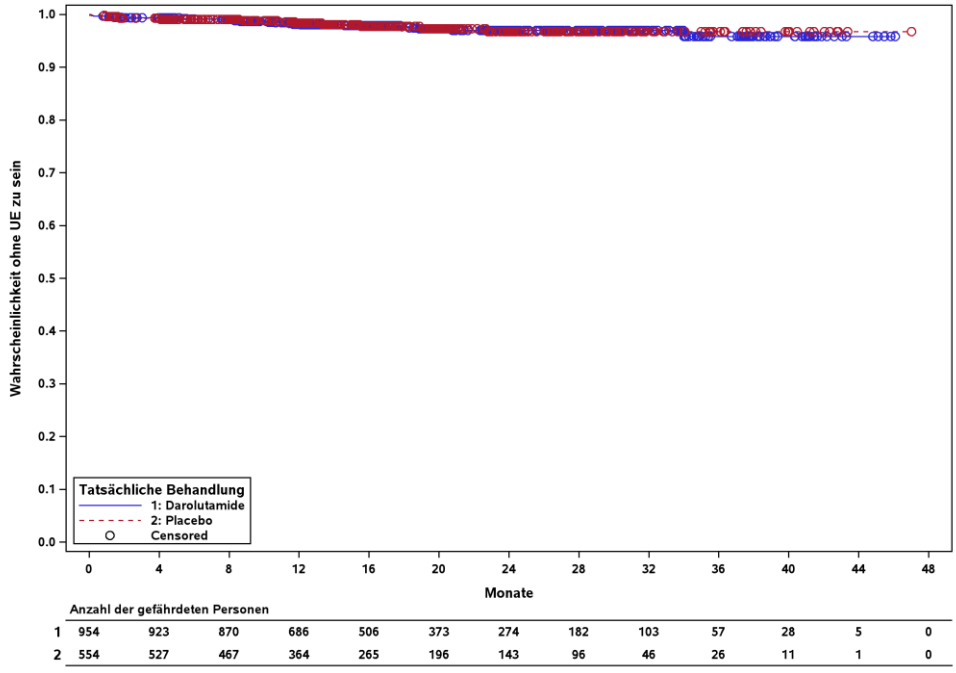


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

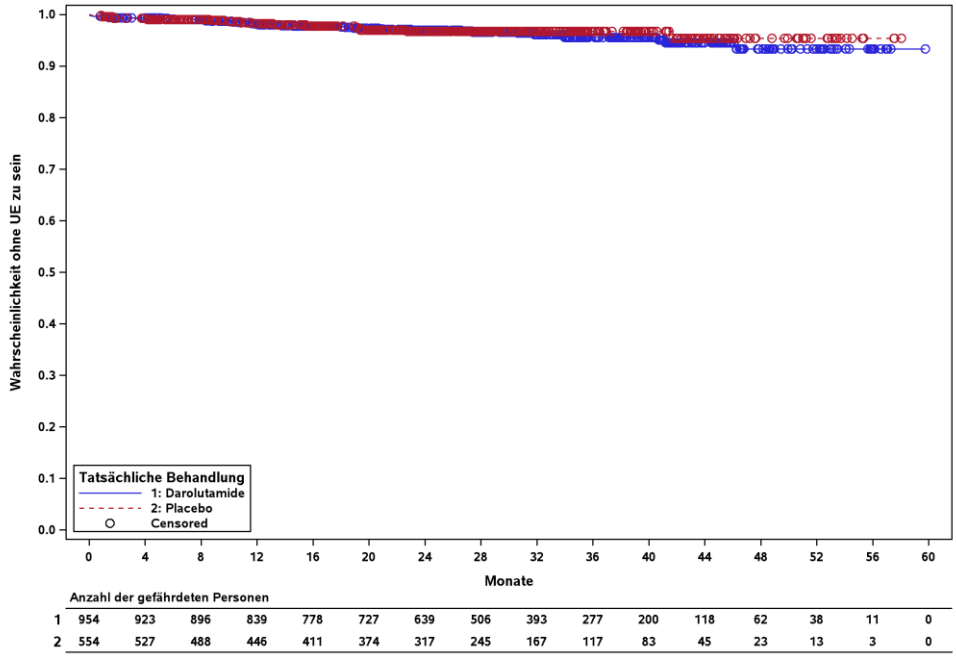


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

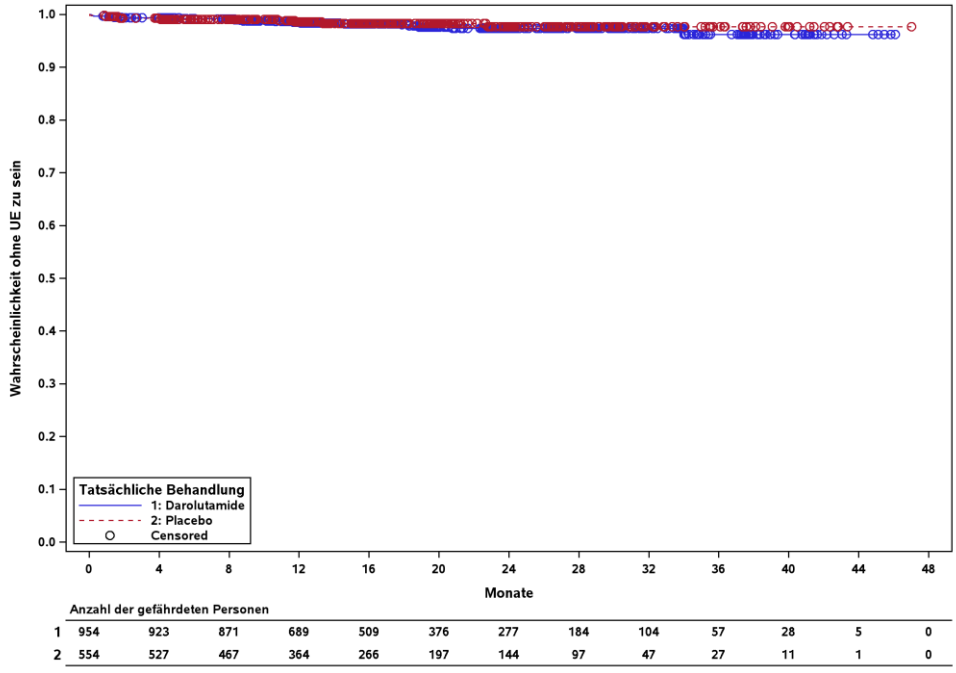


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

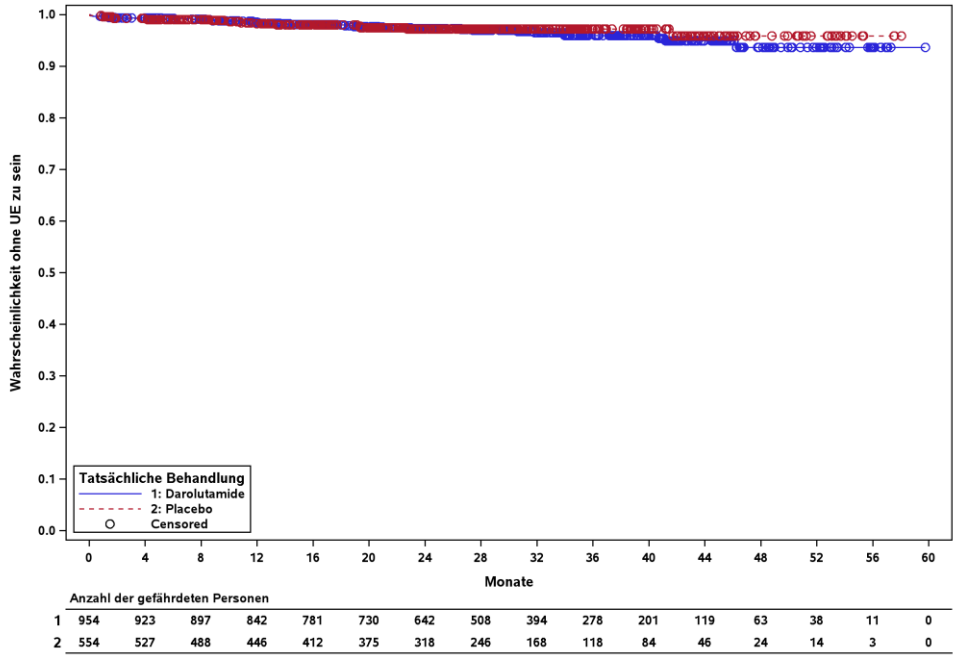


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

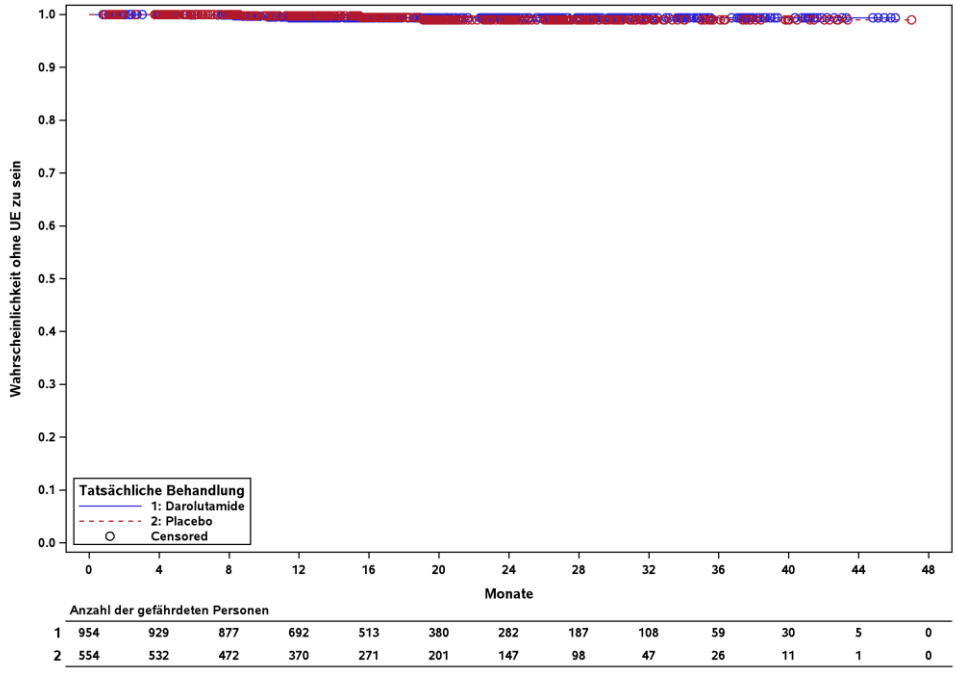


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

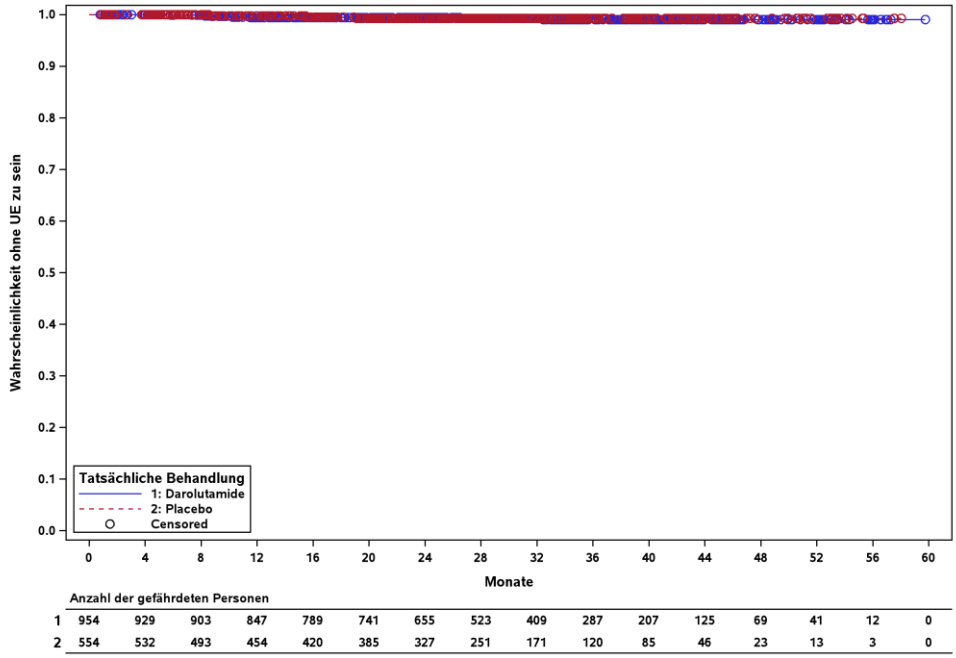


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

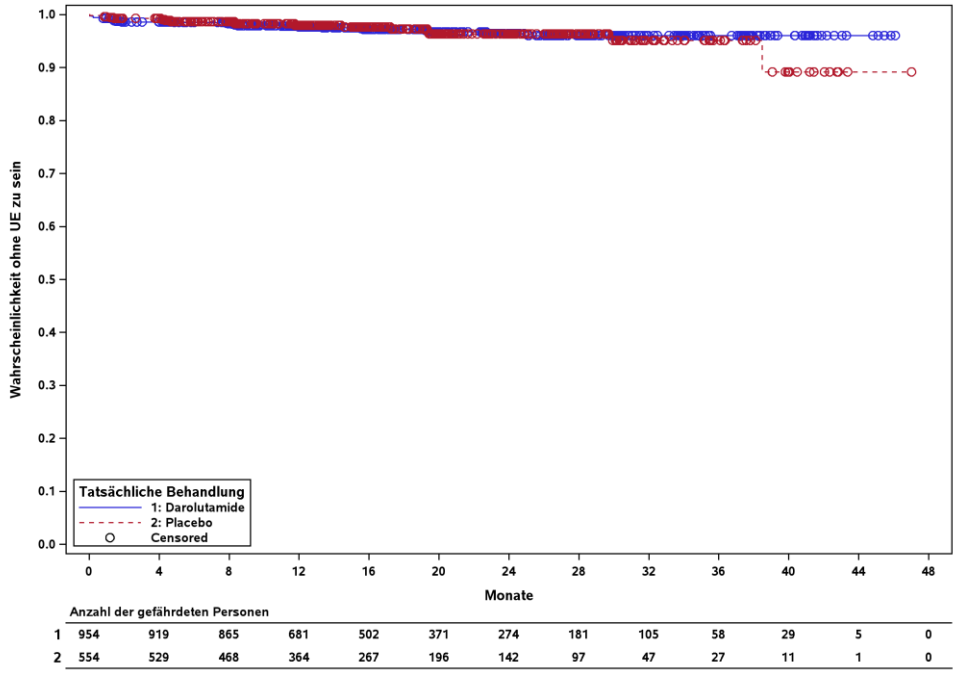


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

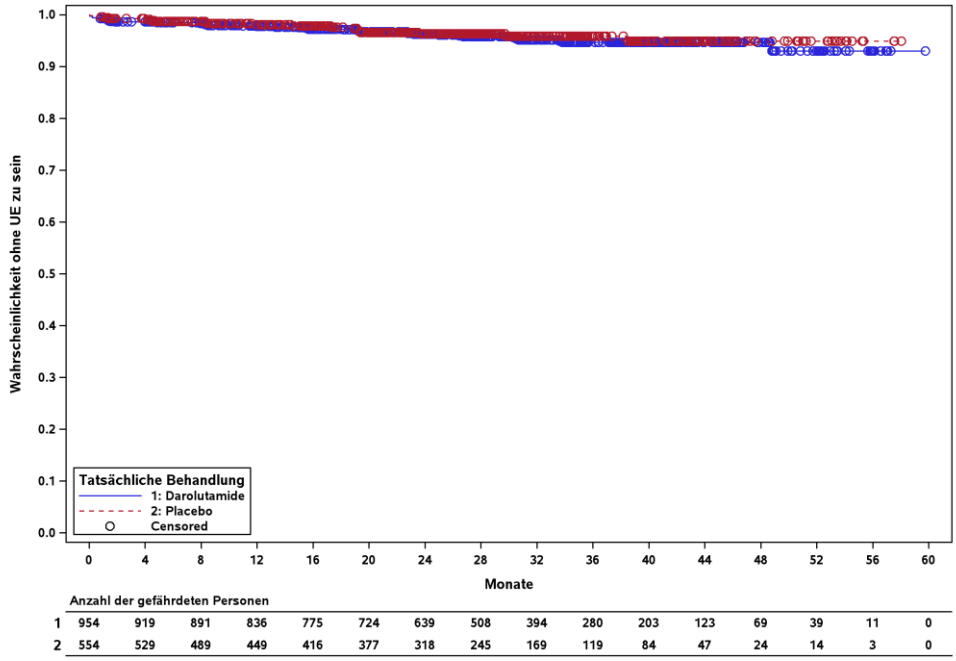


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

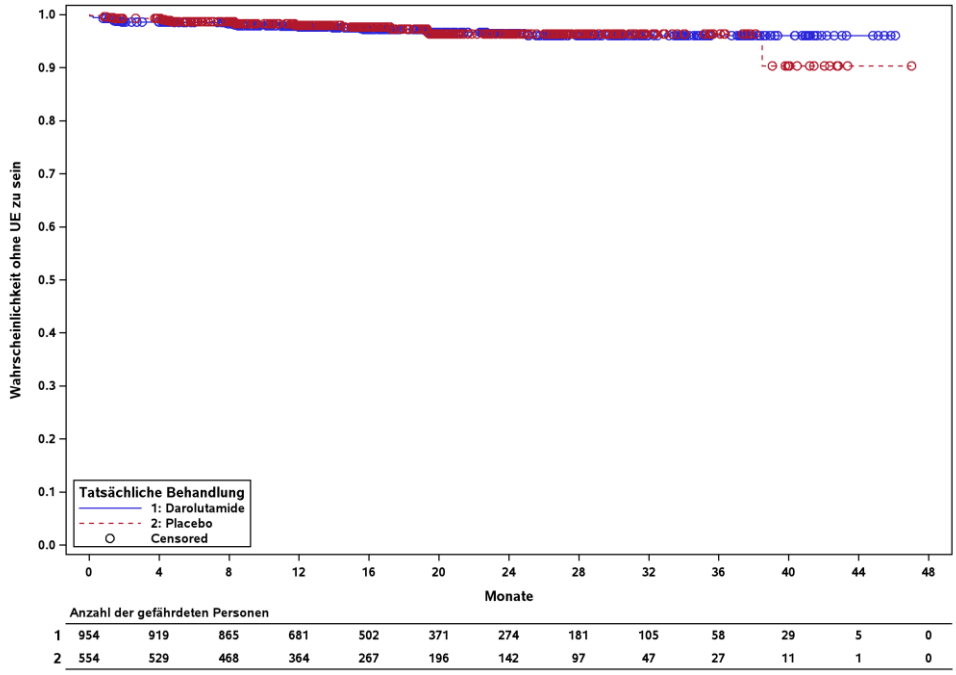


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

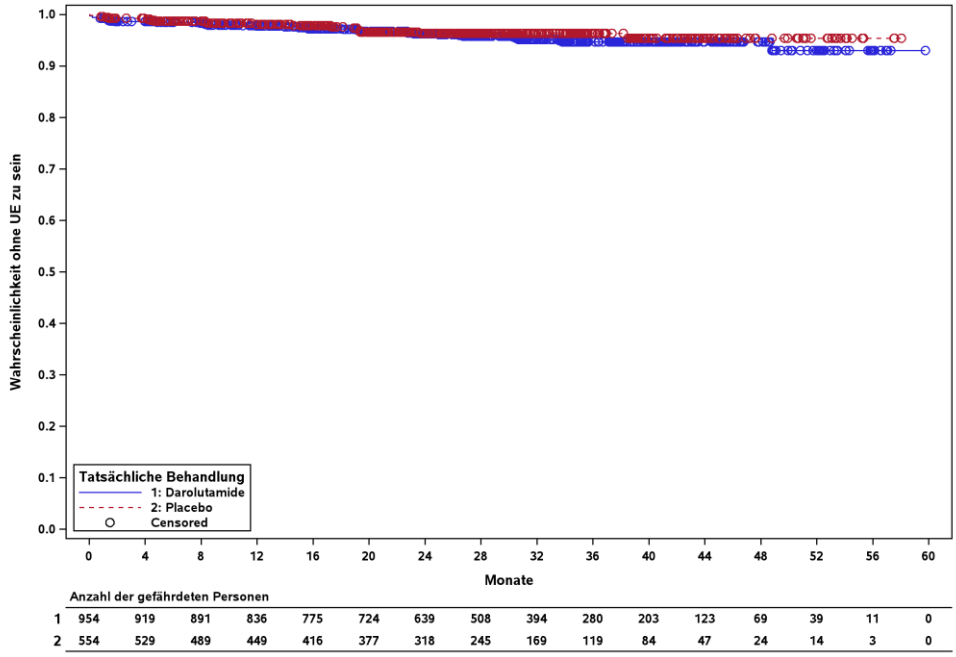


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

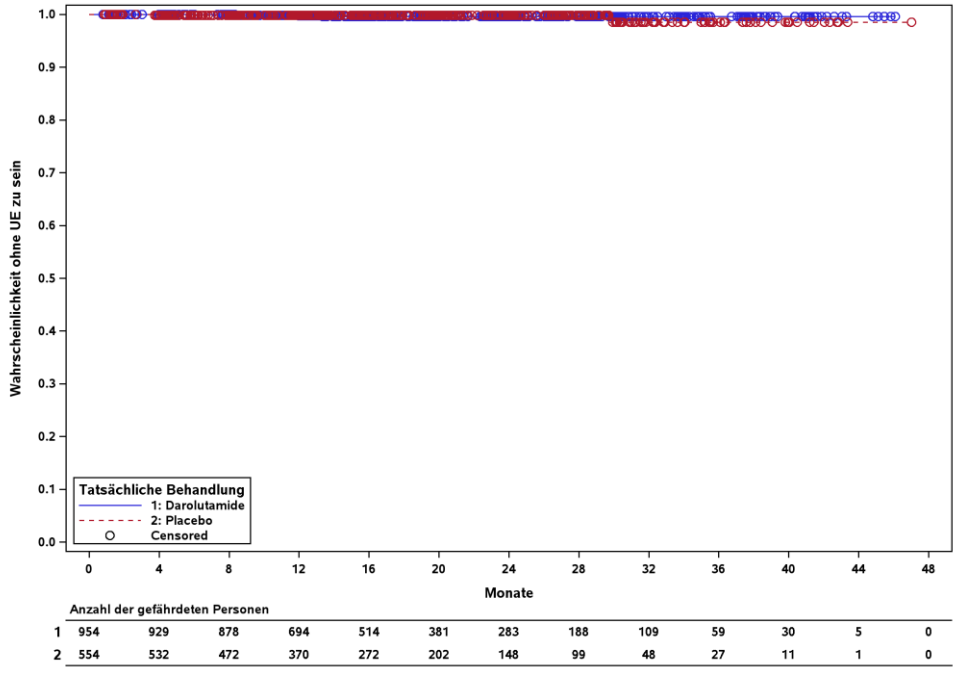


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

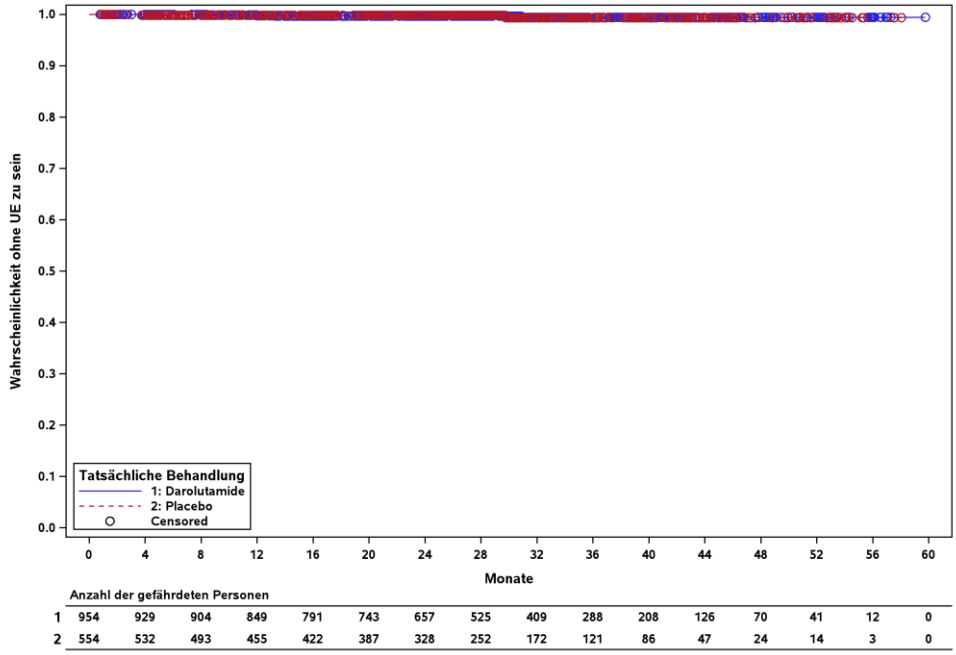


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Niereninsuffizienz“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

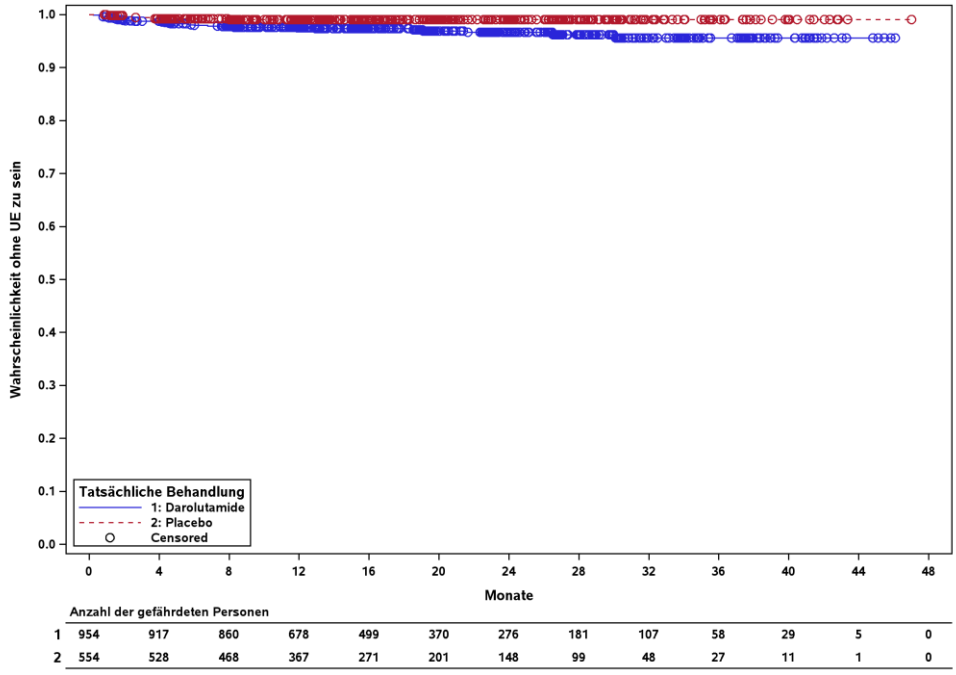


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

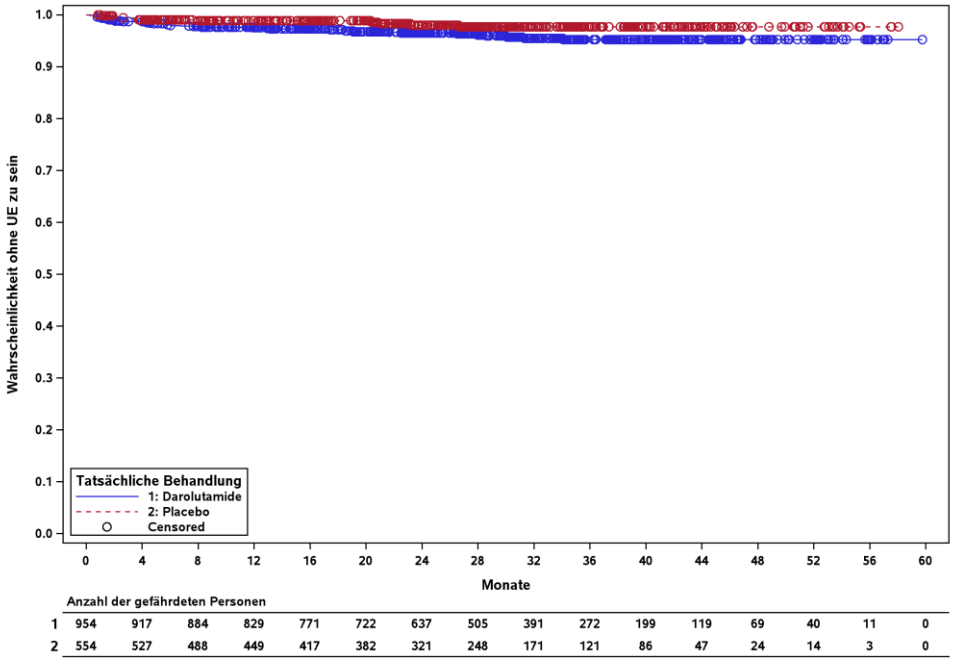


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

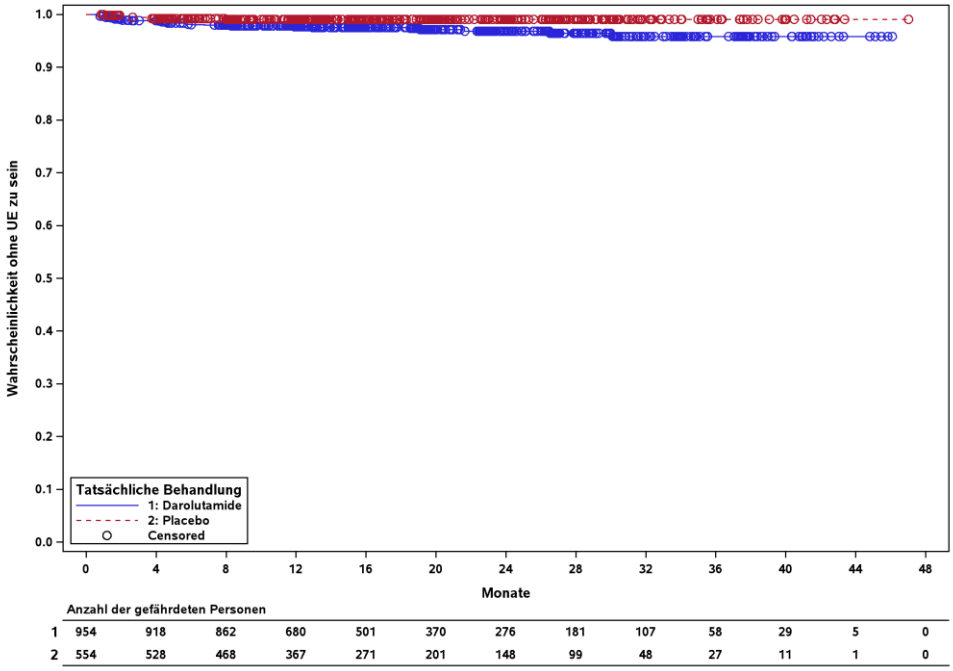


Abbildung 137: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

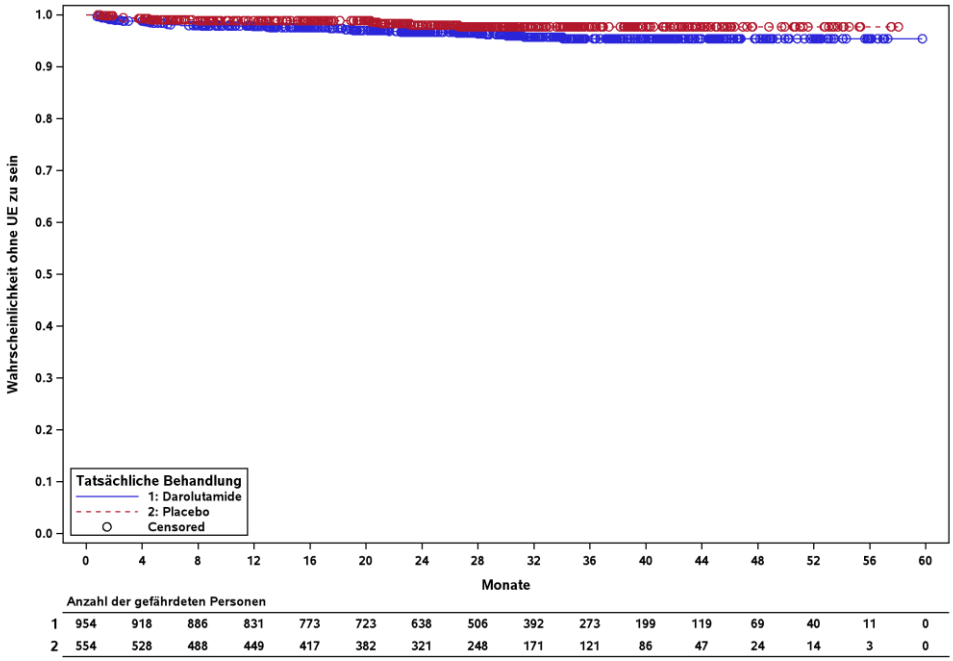


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

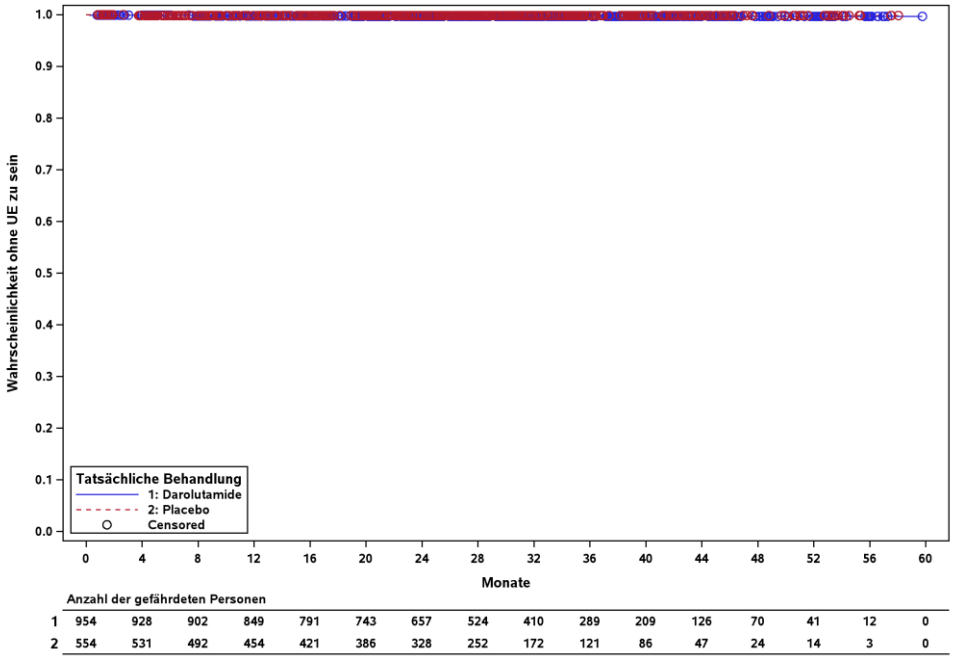


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ausschlag“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

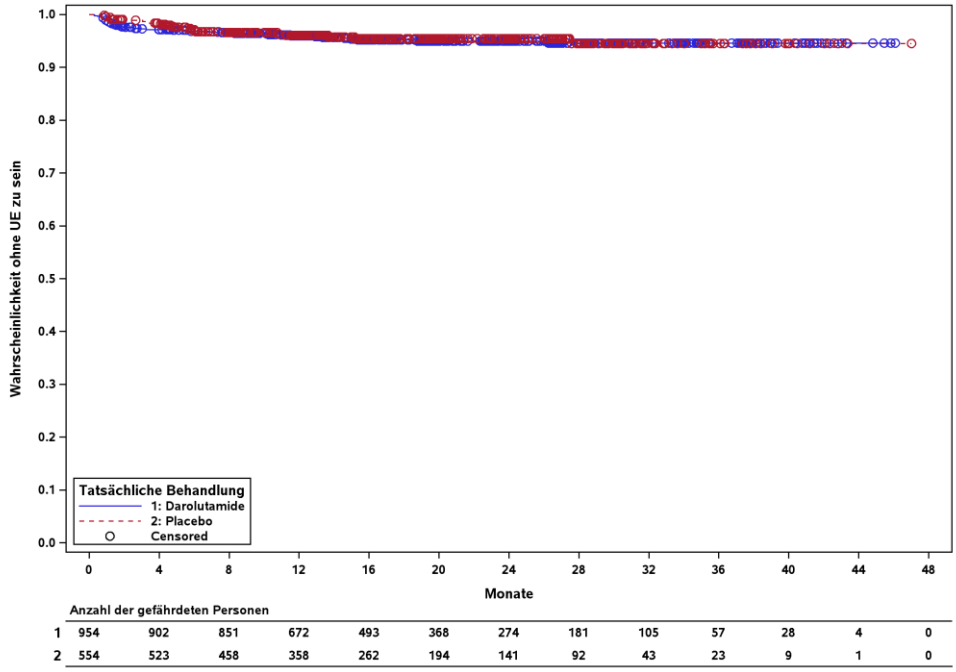


Abbildung 140: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Benommenheit“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

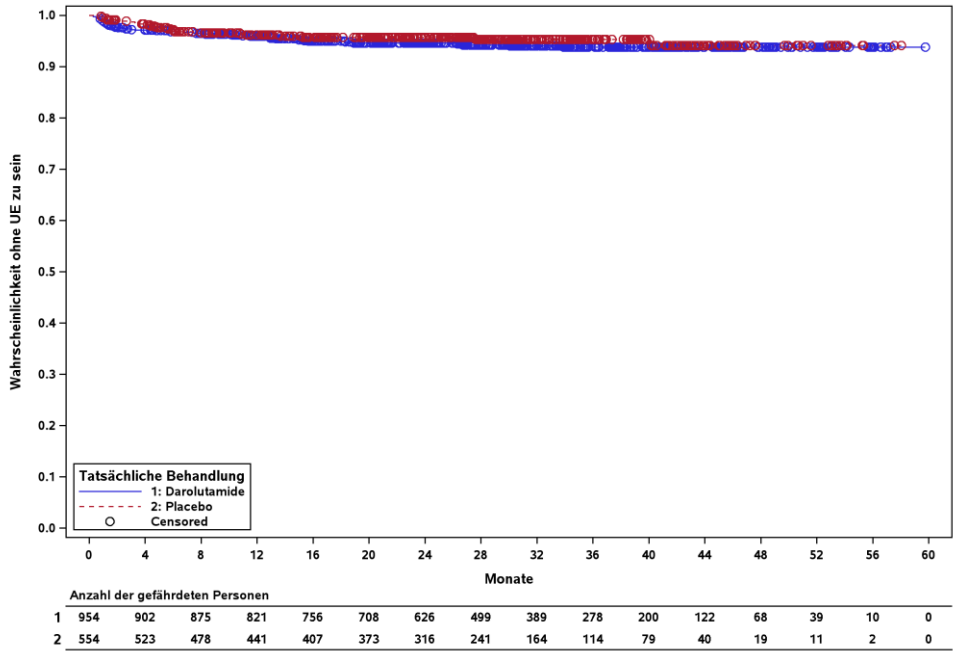


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): Benommenheit“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

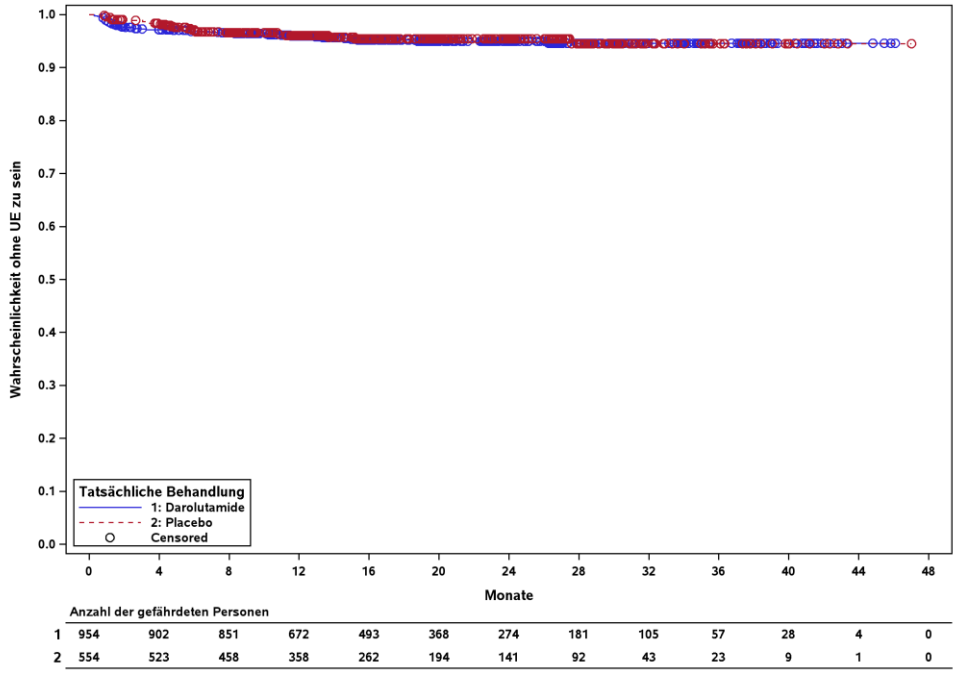


Abbildung 142: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Benommenheit“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

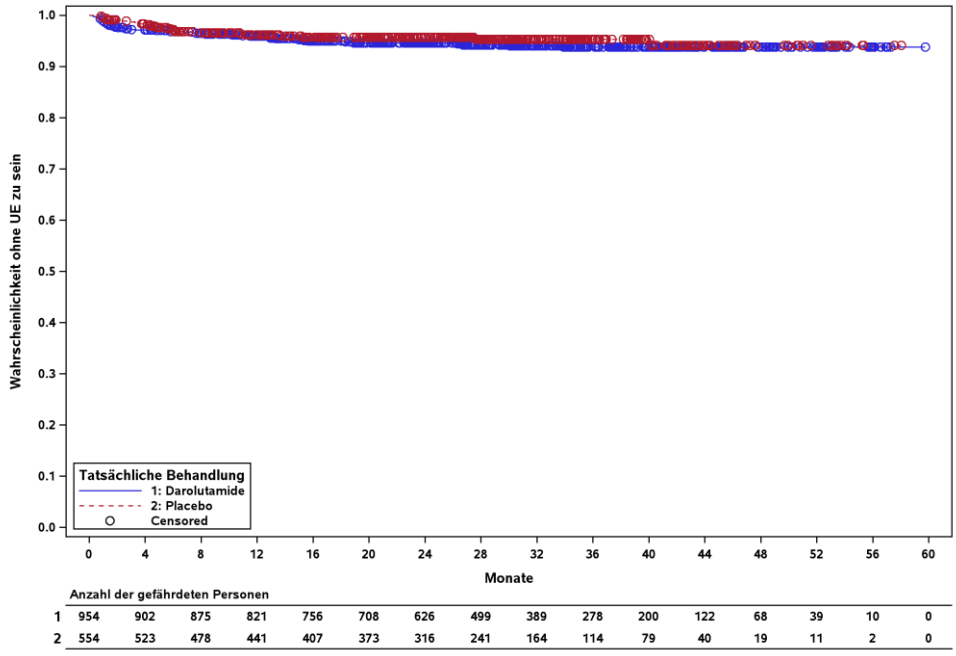


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Benommenheit“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

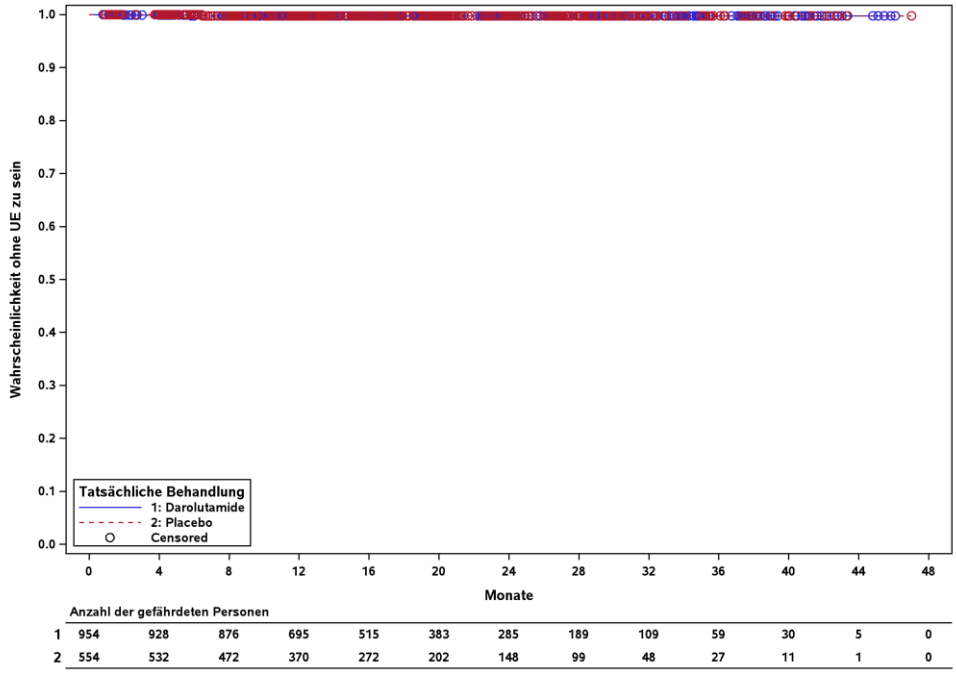


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Benommenheit“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

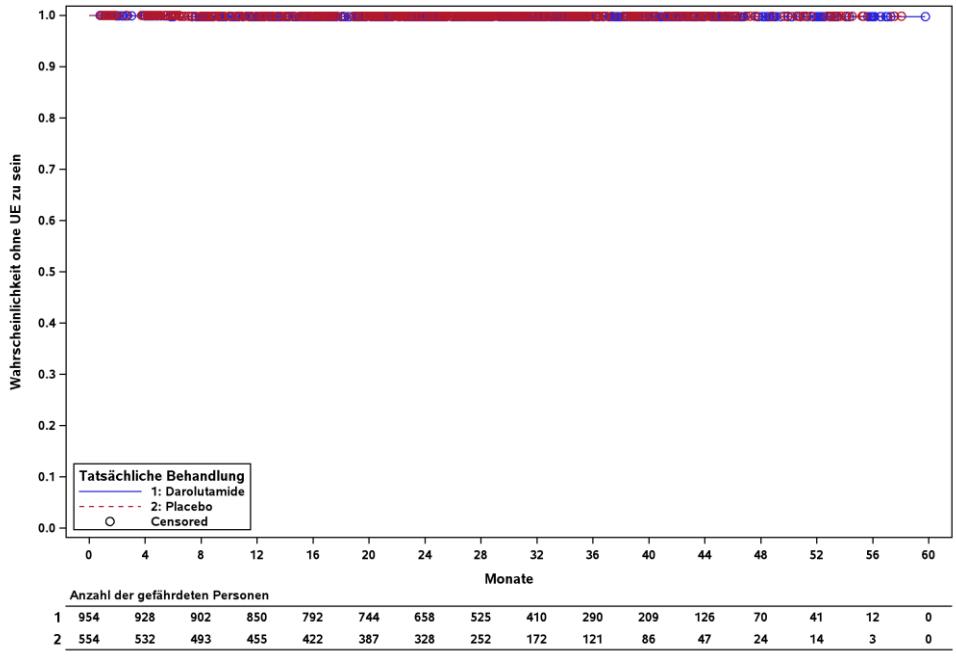


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Benommenheit“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

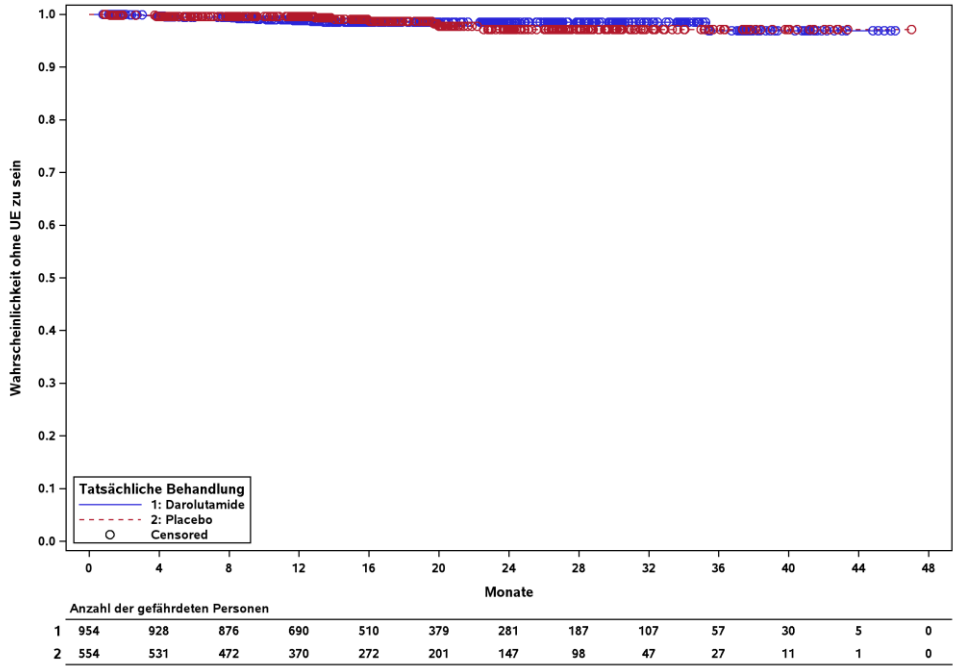


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

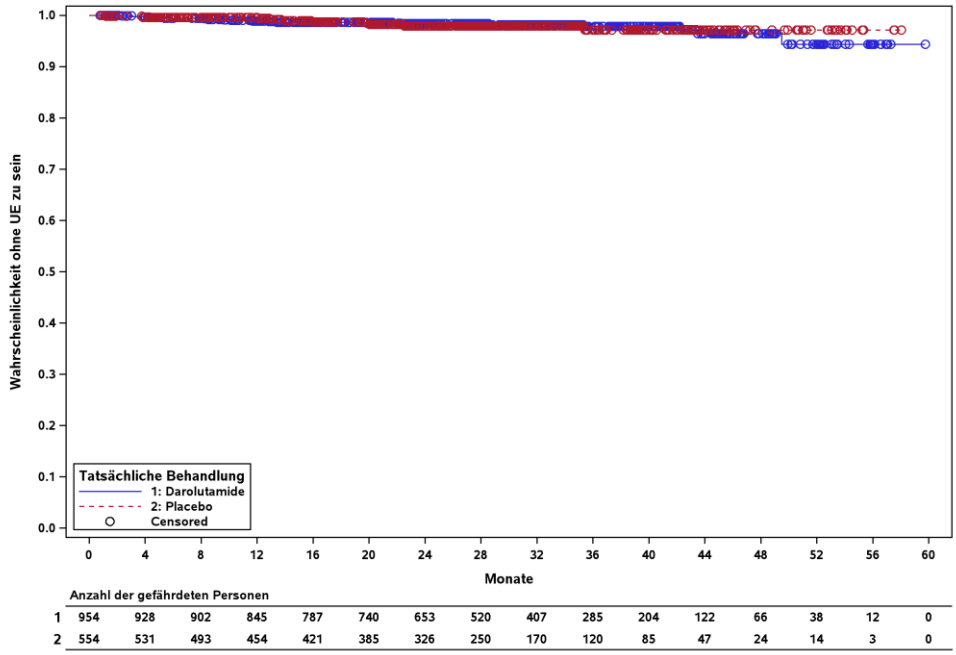


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI): zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

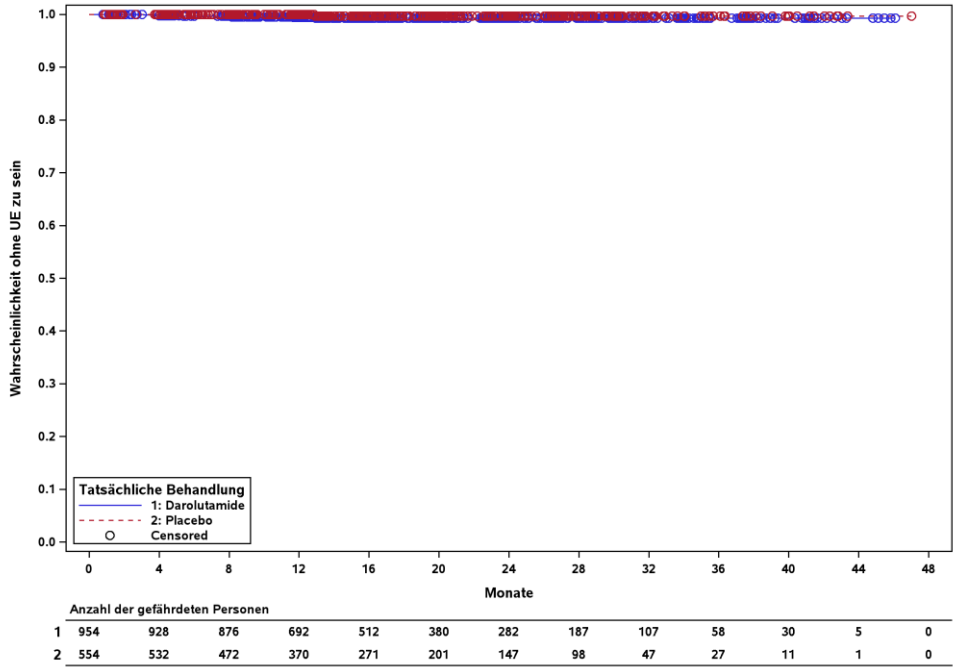


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

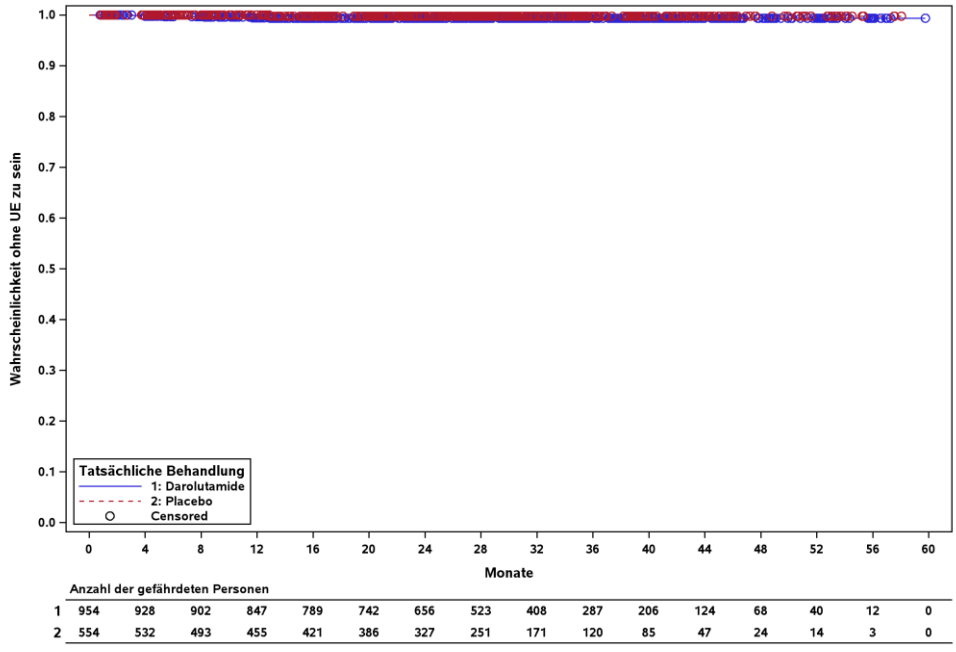


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

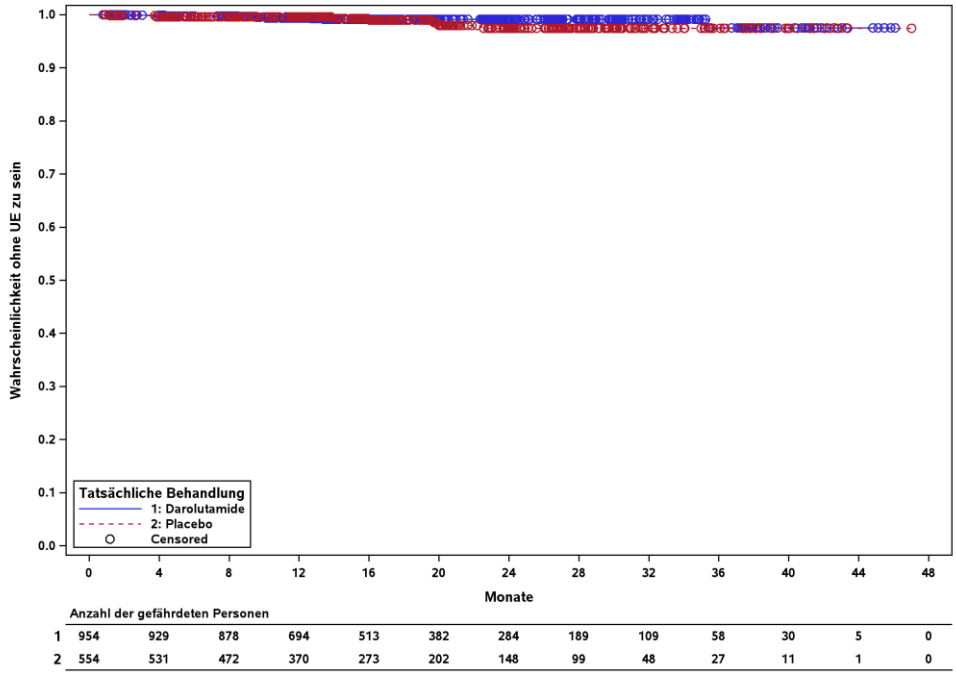


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

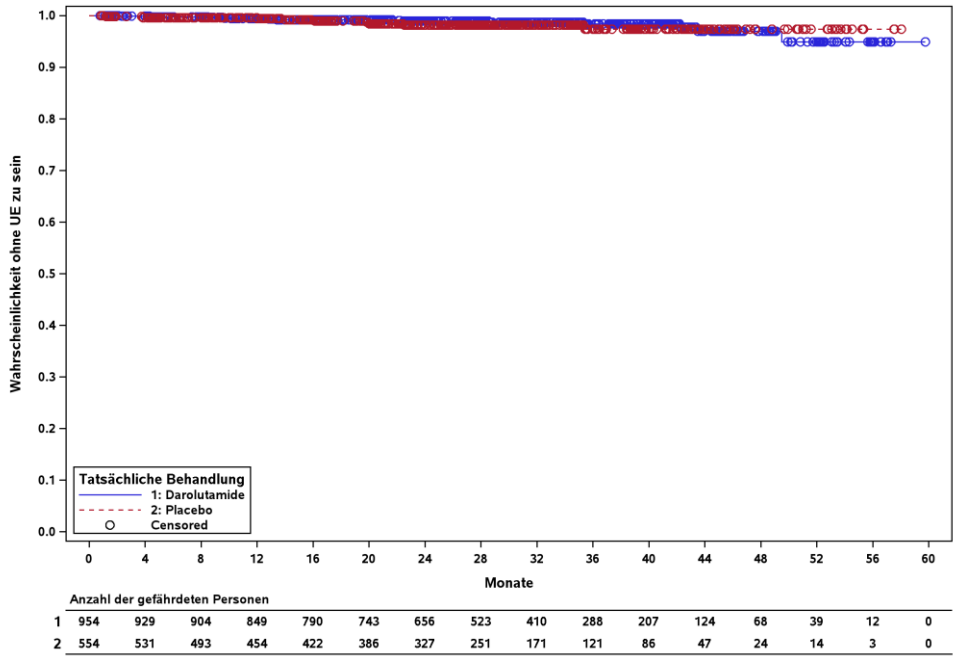


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie“ der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

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

Für die Bewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte klinische Studie (ARAMIS) zugrunde. Eine Meta-Analyse war aus diesem Grund nicht durchführbar.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.15 Sicherheit und Verträglichkeit – QT-Verlängerung

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung von „QT-Verlängerung“

Studie	Operationalisierung
ARAMIS	Für den Endpunkt „QTc-Verlängerung“ wurden zwei Analysen durchgeführt: gemäß EMA-Grenzwerten die Zeit bis zur QTc-Verlängerung >500 Millisekunden (msec) nach Studienbeginn und konservativ die Zeit bis zur QTc-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn [European Medicines Agency (EMA) 2005, Morales 2011, Wenzel-Seifert 2011]. Das Herzfrequenz-normierte QT-Intervall (QTc-Intervall) wurde unter Verwendung der Korrekturformeln nach Bazett (QTcB) und Fridericia (QTcF) berechnet. <u>Erhebung:</u> Die jeweiligen Messwerte wurden zu jeder terminierten Visite (Screening, Visite 1/Tag 1, Visite 2/Tag 15, Visite 3/Tag 29, Visite 4/Woche 16 und anschließend alle 16 Wochen sowie im Rahmen der Visite zum Beginn der *open-label*-Phase) erhoben und die Veränderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn berechnet. Ferner war es möglich EKG im Rahmen von ungeplanten Visiten durchzuführen, sofern dies gemäß Einschätzung des Prüfarztes erforderlich war. Die Dokumentation der Messwerte erfolgte im eCRF, ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (einschließlich der *open-label*-Behandlungsphase mit Darolutamid). <u>Auswertung:</u> Die Auswertung des Endpunktes „QT-Verlängerung“ erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (SAF). Die SAF-Population bestand aus allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „QTc-Verlängerung“ erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen.

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

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

Tabelle 4-104: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „QT-Verlängerung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARAMIS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „QT-Verlängerung“ wurde in der Studie ARAMIS verblindet erhoben. Der Endpunkt wurde anhand des SAF ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „QT-Verlängerung“ adäquat umgesetzt wurde. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) wiesen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „QT-Verlängerung“ wird daher mit niedrig bewertet (Tabelle 4-104 und Bewertungsbogen in Anhang 4-F).

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

Tabelle 4-105: Ergebnisse für „QT-Verlängerung“ der Studie ARAMIS

Endpunkt Studie ARAMIS	**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**
	N[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**
Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	38 (4,0)	NB [NB; NB]	554	20 (3,6)	NB [NB; NB]	1,06 [0,62; 1,82] p=0,831
2. Datenschnitt	954	44 (4,6)	NB	554	20 (3,6)	NB	1,21

Endpunkt Studie ARAMIS	Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	N[a]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	HR [95%-KI] p-Wert[b]
(15.11.2019)			[NB; NB]			[NB; NB]	[0,71; 2,05] p=0,485
Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	475 (49,8)	14,8 [11,1; 22,1]	554	261 (47,1)	15,0 [11,0; NB]	1,01 [0,87; 1,18] p=0,847
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	497 (52,1)	18,3 [11,2; 29,3]	554	266 (48,0)	18,4 [11,0; NB]	1,04 [0,90; 1,21] p=0,583
Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	22 (2,3)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,55 [0,69; 3,49] p=0,287
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	23 (2,4)	NB [NB; NB]	554	8 (1,4)	NB [NB; NB]	1,62 [0,72; 3,62] p=0,241
Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn							
1. Datenschnitt (03.09.2018)	954	316 (33,1)	NB [NB; NB]	554	171 (30,9)	NB [NB; NB]	1,04 [0,87; 1,26] p=0,650
2. Datenschnitt (15.11.2019)	954	342 (35,8)	NB [NB; NB]	554	175 (31,6)	NB [NB; NB]	1,10 [0,92; 1,32] p=0,304

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem stratifizierten (PSA-Verdopplungszeit ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung: ja vs. nein) Cox-Regressionsmodell.

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

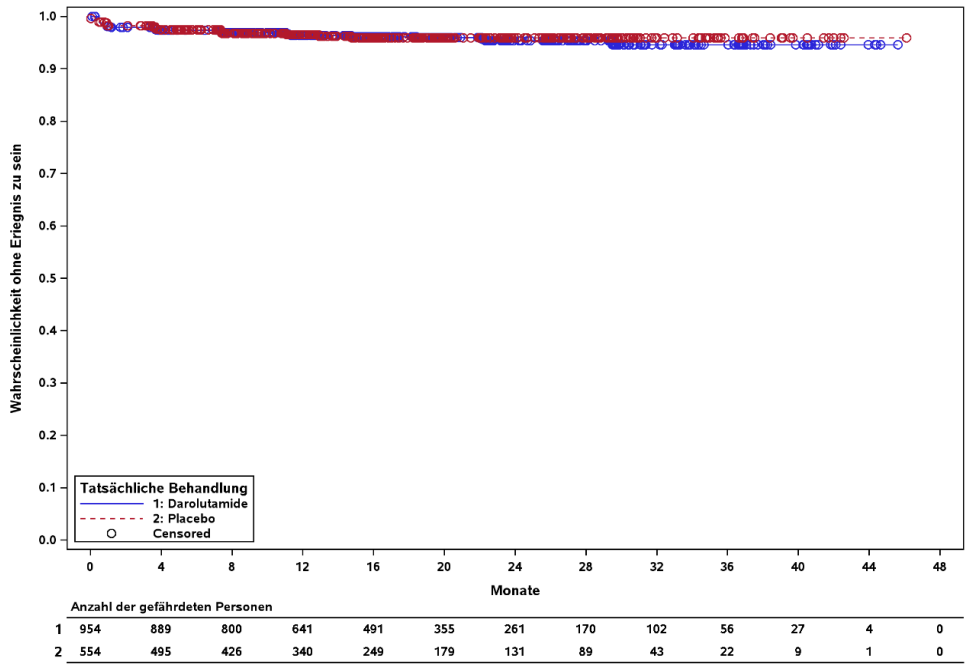


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >500 msec der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

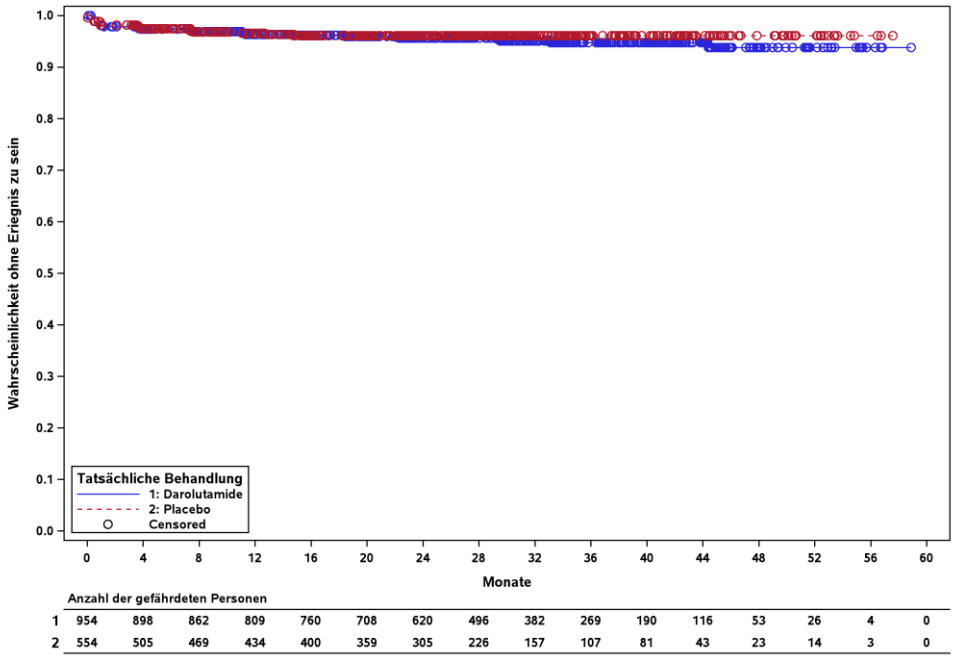


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >500 msec der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

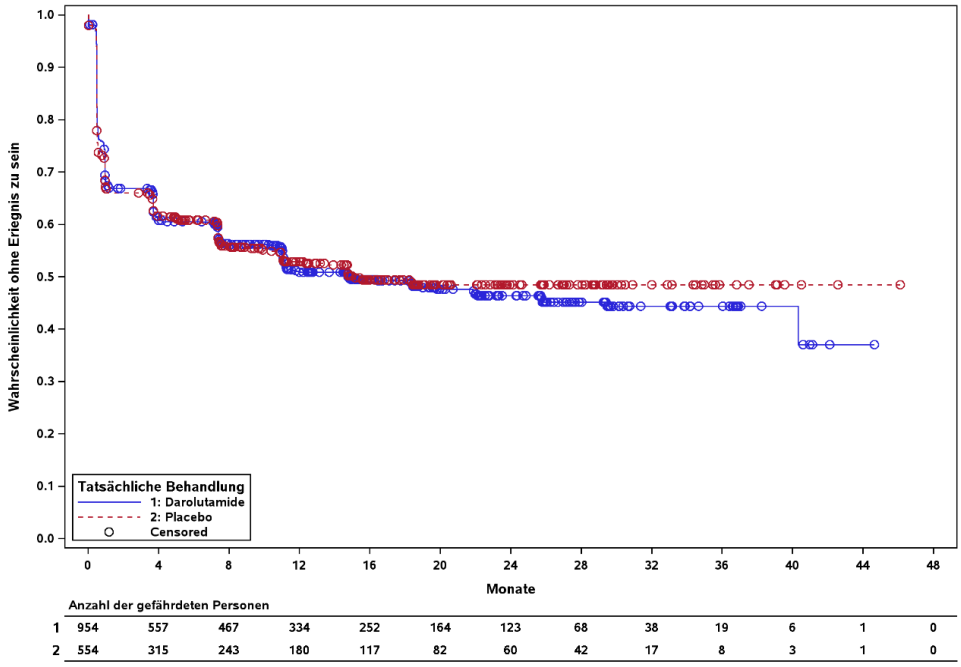


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >450 msec der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

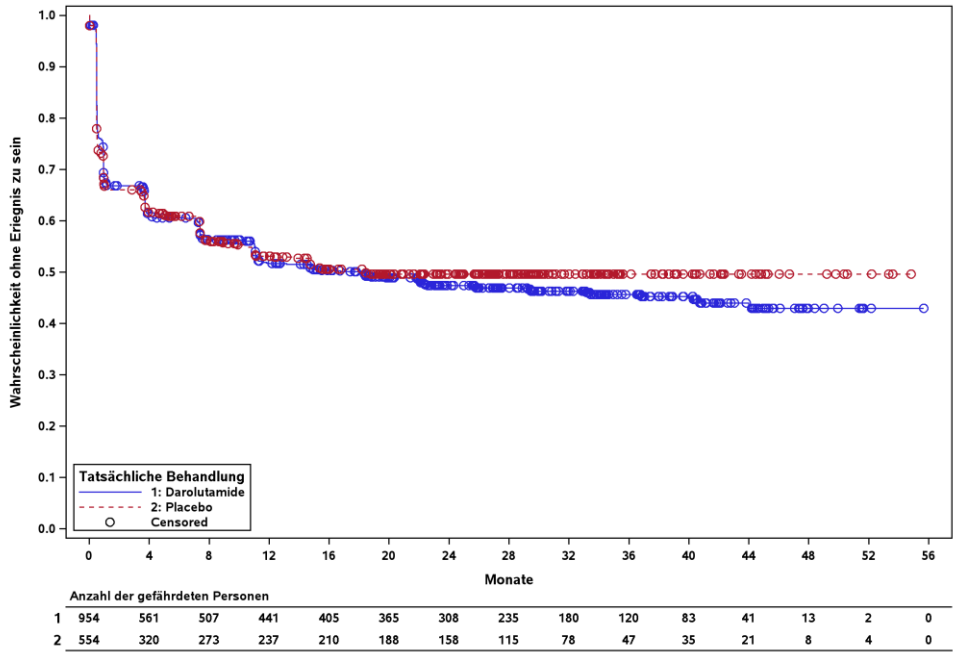


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >450 msec der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

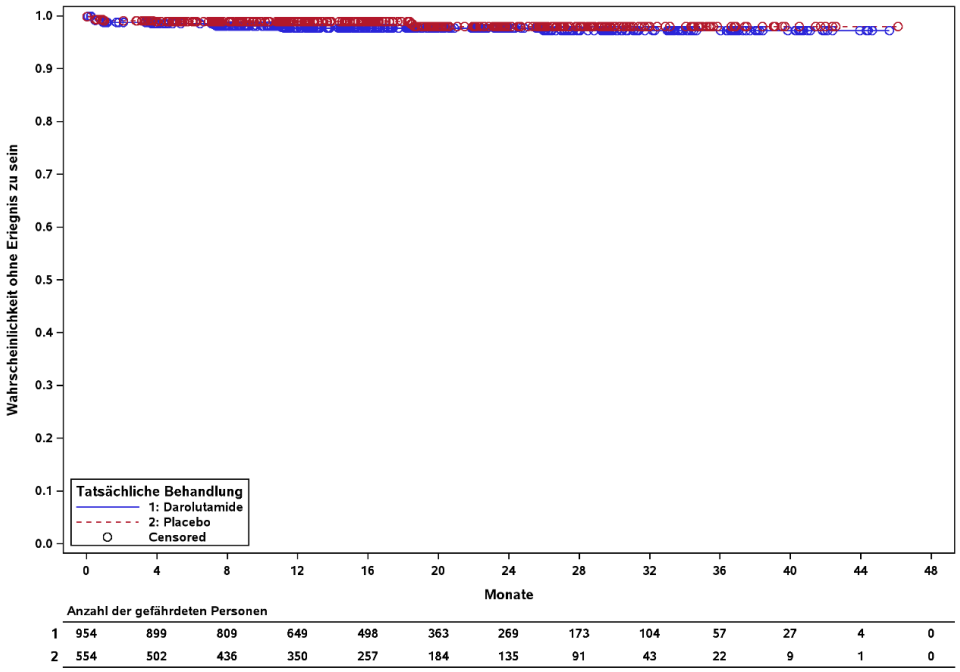


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >500 msec der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

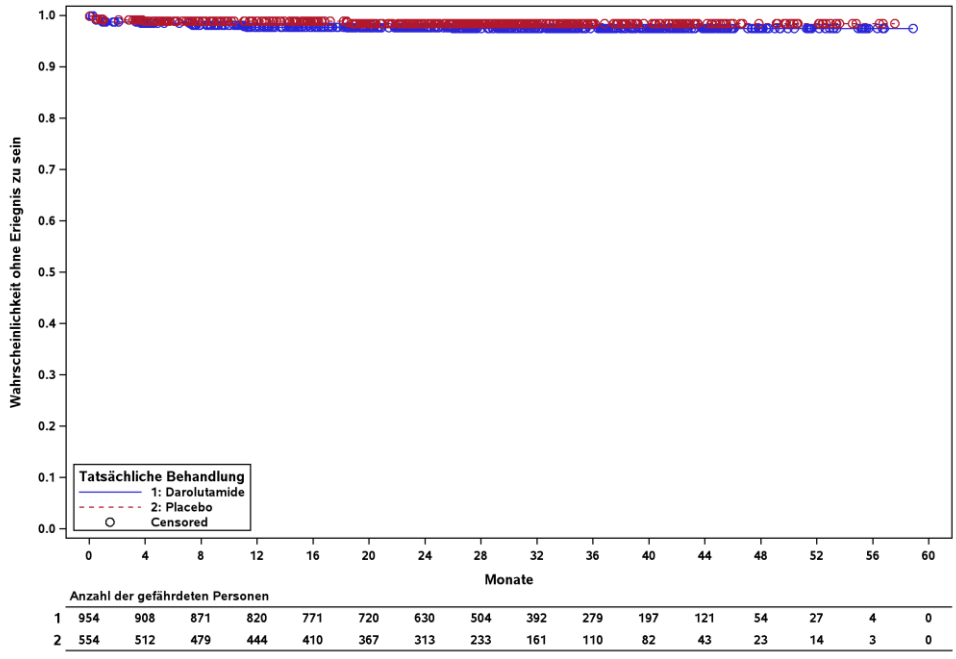


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >500 msec der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

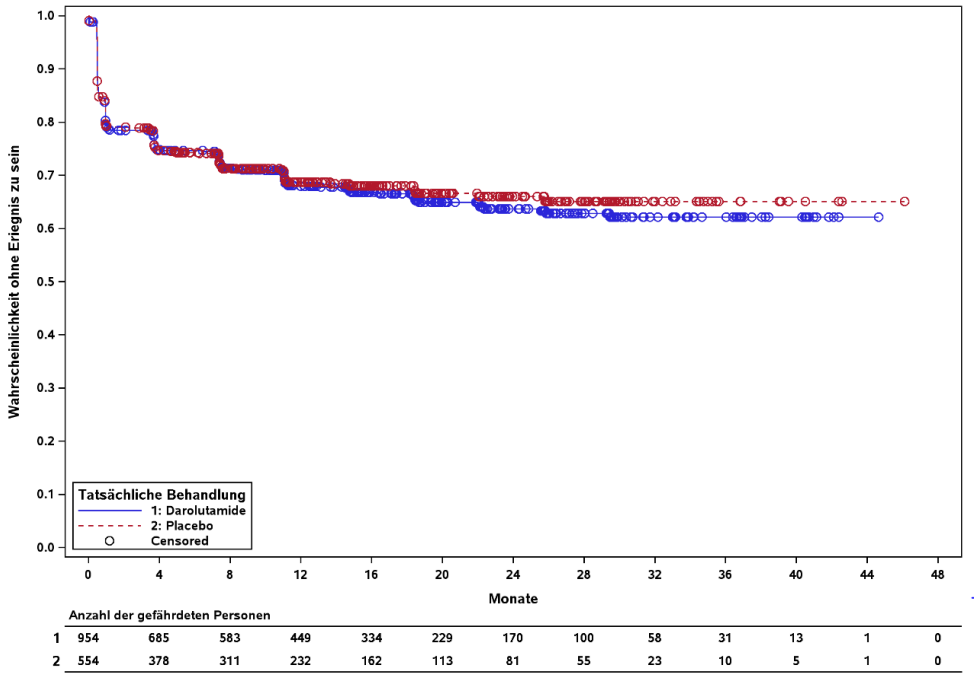


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >450 msec der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

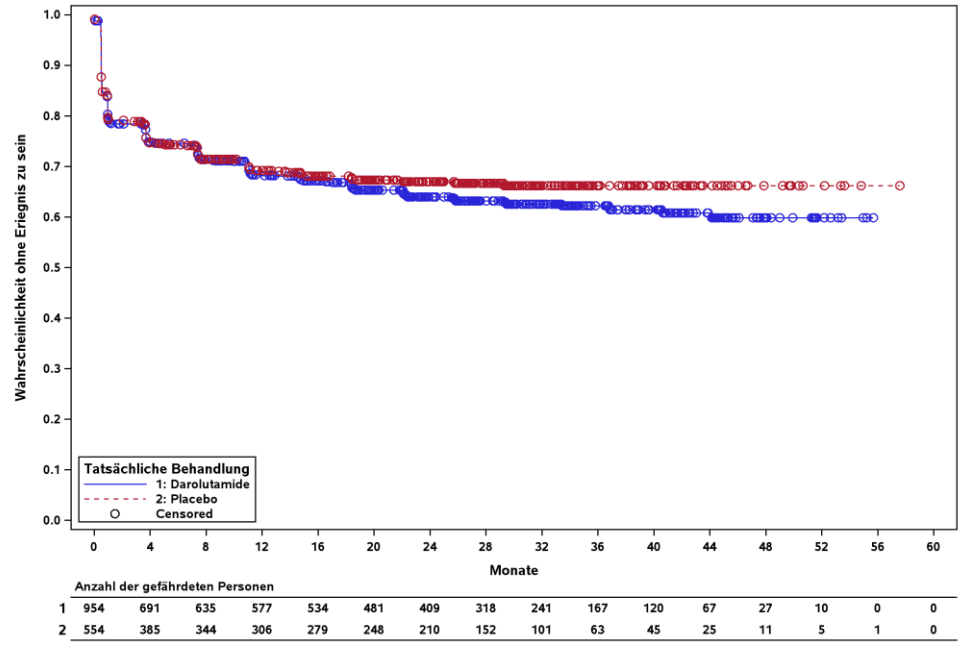


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >450 msec der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

1. Datenschnitt: 03.09.2018

In der ARAMIS-Studie trat mit 4% der Patienten in der Darolutamid-Population vs. 3,6% der Patienten im Kontrollarm vergleichbar häufig eine QTcB-Verlängerung >500 msec bis zum 1. Datenschnitt auf (HR 1,06; 95%-KI [0,62; 1,82]; p=0,831; Tabelle 4-105, Abbildung 152). In keiner der beiden Studienpopulationen wurde die mediane Zeit bis zur QTcB-Verlängerung >500 msec erreicht. Auch hinsichtlich der QTcB-Verlängerung >450 msec zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen (HR 1,01; 95%-KI [0,87; 1,18]; p=0,847). Die mediane Zeit bis zur QTcB-Verlängerung >450 msec betrug 14,8 Monate (95%-KI [11,1; 22,1]) in der Darolutamid-Population und 15,0 Monate (95%-KI [11,0; NB]) im Kontrollarm (Tabelle 4-105, Abbildung 154).

Hinsichtlich der Zeit bis zur QTcF-Verlängerung wurde in keiner der beiden Studienpopulationen der Median erreicht (Tabelle 4-105). Sowohl die QTcF-Verlängerung >500 msec (HR 1,55; 95%-KI [0,69; 3,49]; p=0,287) als auch die QTcF-Verlängerung >450 msec (HR 1,04; 95%-KI [0,87; 1,26]; p=0,650) traten zwischen der Darolutamid-Population und dem Kontrollarm vergleichbar häufig auf (Tabelle 4-105, Abbildung 156, Abbildung 158).

2. Datenschnitt: 15.11.2019

Zu diesem Zeitunkt zeigten sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt kaum Veränderungen hinsichtlich der QTcB- sowie der QTcF-Verlängerung um 500 bzw. 450 msec. Auch zeigten sich für keinen der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-105, Abbildung 153, Abbildung 155, Abbildung 157, Abbildung 159).

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

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

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

[16] unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-106: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie ARAMIS

Endpunkt **Studie**	**Altersgruppe** (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**Behandlung mit knochenprotektiven Substanzen** (ja vs. nein)	**PSADT** (≤6 vs. >6 Monate)	**PSA-Wert zu Studienbeginn** (≤10 ng/ml, >10 ng/ml-≤20 ng/ml, >20 ng/ml)	**PSA-Kategorie zu Studienbeginn** (≤Median vs. >Median)
Gesamtüberleben							
ARAMIS	●	●	●	●	●	●	●
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen*							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metastasenfreies Überleben (MFS) – unzensiert/zensiert*							
ARAMIS	●	●	●	●	●	●	●
Progressionsfreies Überleben (PFS) – unzensiert/zensiert*							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
EQ-5D VAS							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-PR25							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

Endpunkt **Studie**	**Altersgruppe** (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**Behandlung mit knochenprotektiven Substanzen** (ja vs. nein)	**PSADT** (≤6 vs. >6 Monate)	**PSA-Wert zu Studienbeginn** (≤10 ng/ml, >10 ng/ml-≤20 ng/ml, >20 ng/ml)	**PSA-Kategorie zu Studienbeginn** (≤Median vs. >Median)
Sicherheit und Verträglichkeit – QT-Verlängerung							
ARAMIS	○	○	○	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.

*Eine Auswertung dieses Endpunktes war gemäß Studienprotokoll zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts nicht geplant.

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse; ○: *A posteriori* durchgeführte Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Fortsetzung)

Endpunkt **Studie**	**Lymphknoten-befall zu Studienbeginn** (ja vs. nein)	**ECOG PS zu Studienbeginn** (0 vs. 1)	**Ethnie** (hispanisch/ latino, weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere)	**Anzahl an vorherigen hormonablativen Therapien** (1 vs. ≥2)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
Gesamtüberleben							
ARAMIS	●	●	●	●	n. d.	n. d.	n. d.
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)							
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren							
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)							
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen							
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Metastasenfreies Überleben (MFS) – unzensiert/zensiert							
ARAMIS	●	●	●	●	n. d.	n. d.	n. d.
Progressionsfreies Überleben (PFS) – unzensiert/zensiert							

Endpunkt **Studie**	**Lymphknoten-befall zu Studienbeginn** (ja vs. nein)	**ECOG PS zu Studienbeginn** (0 vs. 1)	**Ethnie** (hispanisch/ latino, weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere)	**Anzahl an vorherigen hormonablativen Therapien** (1 vs. ≥2)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
EQ-5D VAS							
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – FACT-P							
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – EORTC QLQ-PR25							
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse							
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	●	●	●
Sicherheit und Verträglichkeit – QT-Verlängerung							
ARAMIS	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	●	●	●

*Eine Auswertung dieses Endpunktes war gemäß Studienprotokoll zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts nicht geplant.

●: *A priori* geplante Subgruppenanalyse; ○: *A posteriori* durchgeführte Subgruppenanalyse; n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-107, Tabelle 4-113, Tabelle 4-119 und Tabelle 4-125 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen Mortalität

Tabelle 4-107: Interaktionsterms (p-Werte) aus Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Mortalität der Studie ARAMIS

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**Therapie mit knochenprotektiven Substanzen** (ja vs. nein)	**PSADT** (≤6 vs. >6 Monate)	**PSA-Wert zu Studienbeginn** (≤10 ng/ml, >10 ng/ml-≤20 ng/ml, >20 ng/ml)
Gesamtüberleben						
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,312	0,252	0,835	0,200	0,733	0,649
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,357	**0,034**	0,674	0,177	0,250	0,279
	PSA-Kategorie zu Studienbeginn (≤Median vs. >Median)	**Lymphknotenbefall zu Studienbeginn** (ja vs. nein)	**ECOG PS zu Studienbeginn** (0 vs. 1)	**Ethnie** (hispanisch/latino, weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere)	**Anzahl an vorherigen hormonablativen Therapien** (1 vs. ≥2)	
Gesamtüberleben						
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,540	0,761	0,989	0,755	0,680	
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,143	0,652	0,554	0,403	0,671	

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f][Bayer Vital GmbH 2020f][Bayer Vital GmbH 2020f][Bayer Vital GmbH 2020f][Bayer Vital GmbH 2020f][Bayer Vital GmbH 2020f][Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Tabelle 4-108: Subgruppenauswertung für „Gesamtüberleben“ nach geografischer Region der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Geografische Region	**Nord-amerika**	108	5 (4,6)	NB [NB; NB]	76	13 (17,1)	NB [44,0; NB]	0,23 [0,08; 0,64] **p=0,005**	**0,034**
	Asia Pacific	119	11 (9,2)	NB [NB; NB]	67	6 (9,0)	NB [NB; NB]	0,93 [0,34; 2,51] p=0,885	
	Europa	621	113 (18,2)	56,1 [54,2; NB]	346	79 (22,8)	48,2 [45,6; NB]	0,65 [0,49; 0,87] **p=0,003**	
	RoW	107	19 (17,8)	NB [NB; NB]	65	8 (12,3)	NB [NB; NB]	1,52 [0,66; 3,47] p=0,322	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

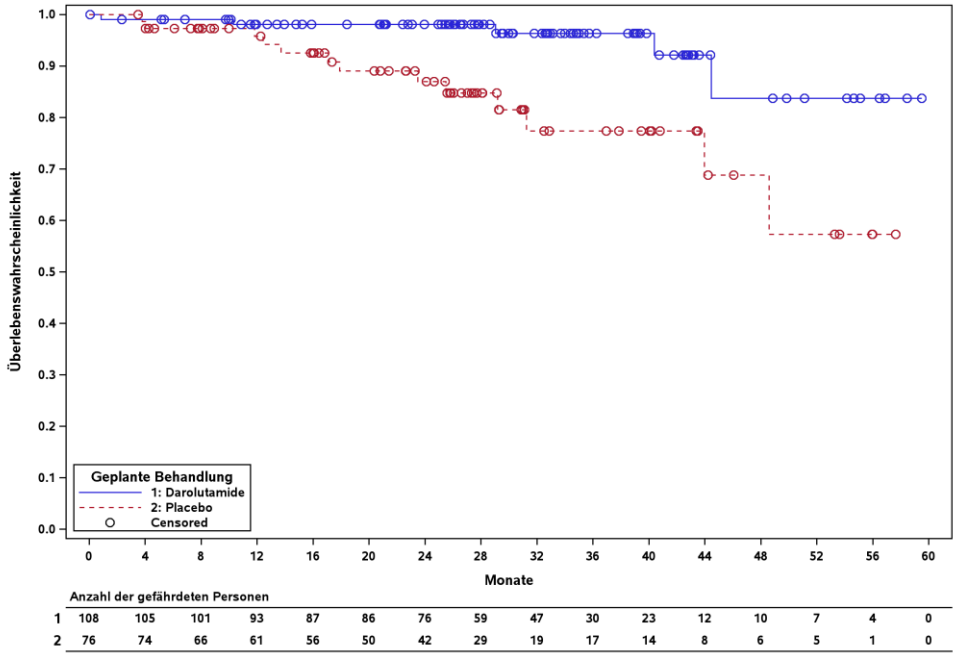


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

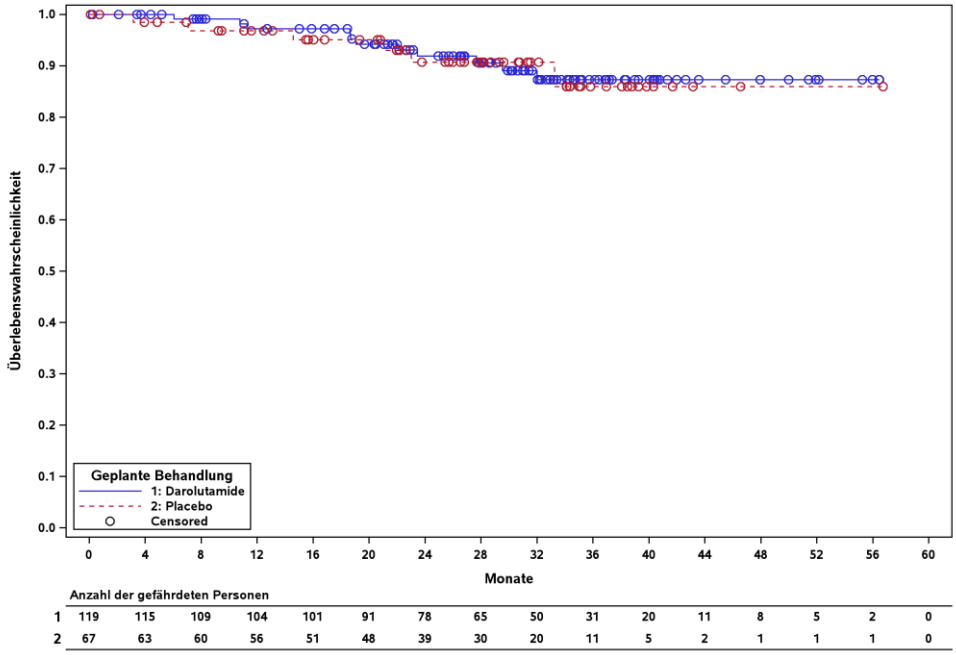


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

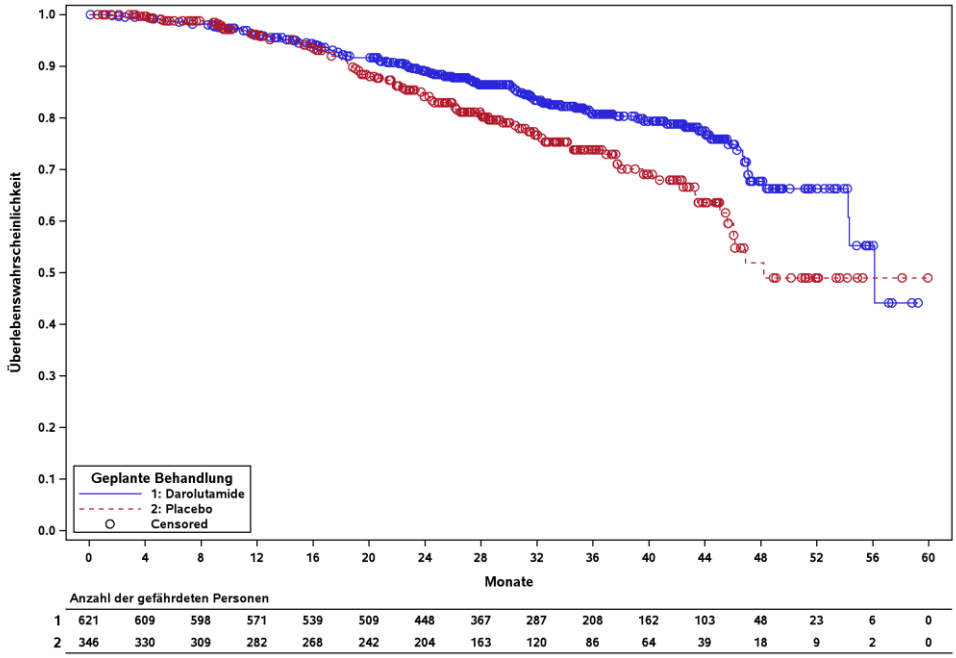


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

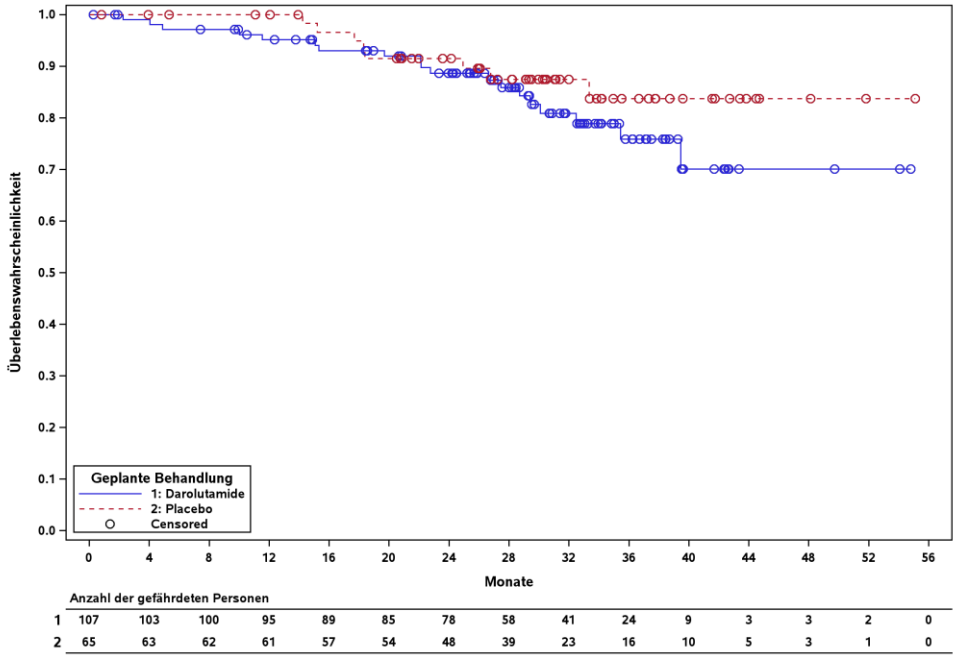


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-109: Interaktionsterms (p-Werte) aus Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Mortalität nach *Cross over*-Korrektur der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**Therapie mit knochenprotektiven Substanzen** (ja vs. nein)	**PSADT** (≤6 vs. >6 Monate)	**PSA-Wert zu Studienbeginn** (≤10 ng/ml, >10 ng/ml-≤20 ng/ml, >20 ng/ml)
Gesamtüberleben						
Cross over-Korrektur mit der RPSFT-Methode	0,631	**0,031**	0,404	0,355	0,340	0,062
Cross over-Korrektur mit der IPE-Methode	0,350	**0,036**	0,653	0,183	0,219	0,241
	PSA-Kategorie zu Studienbeginn (≤Median vs. >Median)	**Lymphknotenbefall zu Studienbeginn** (ja vs. nein)	**ECOG PS zu Studienbeginn** (0 vs. 1)	**Ethnie** (hispanisch/latino, weiß, schwarz/afro-amerikanisch, asiatisch, andere)	**Anzahl an vorherigen hormonablativen Therapien** (1 vs. ≥2)	
Gesamtüberleben						
Cross over-Korrektur mit der RPSFT-Methode	**0,031**	0,826	0,339	0,330	0,674	
Cross over-Korrektur mit der IPE-Methode	0,124	0,678	0,558	0,401	0,685	

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-110: Subgruppenauswertung für „Gesamtüberleben“ nach *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT -Methode nach Subgruppe geografische Region der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Geografische Region	**Nord-amerika**	108	5 (4,6)	NB [NB; NB]	76	11 (14,5)	NB [NB; NB]	0,22 [0,07; 0,63] **p=0,005**	**0,031**
	Asia Pacific	119	11 (9,2)	NB [NB; NB]	67	4 (6,0)	NB [NB; NB]	1,14 [0,36; 3,64] p=0,824	
	Europa	621	113 (18,2)	56,1 [54,2; NB]	346	59 (17,1)	NB [42,4; NB]	0,65 [0,47; 0,91] **p=0,011**	
	RoW	107	19 (17,8)	NB [NB; NB]	65	6 (9,2)	NB [NB; NB]	1,48 [0,59; 3,75] p=0,403	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

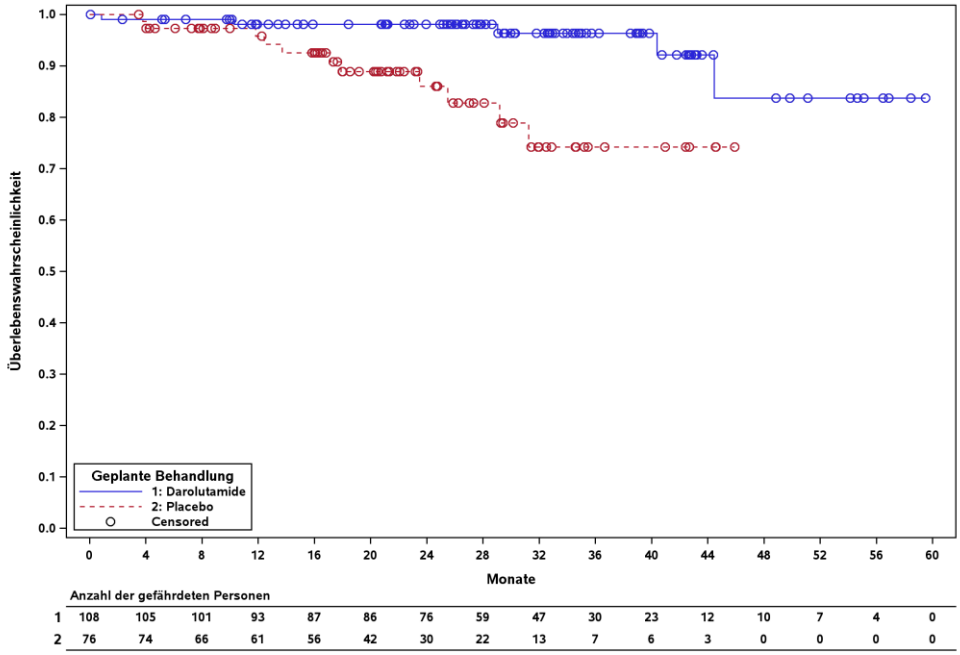


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe geografische Region Nord Amerika der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

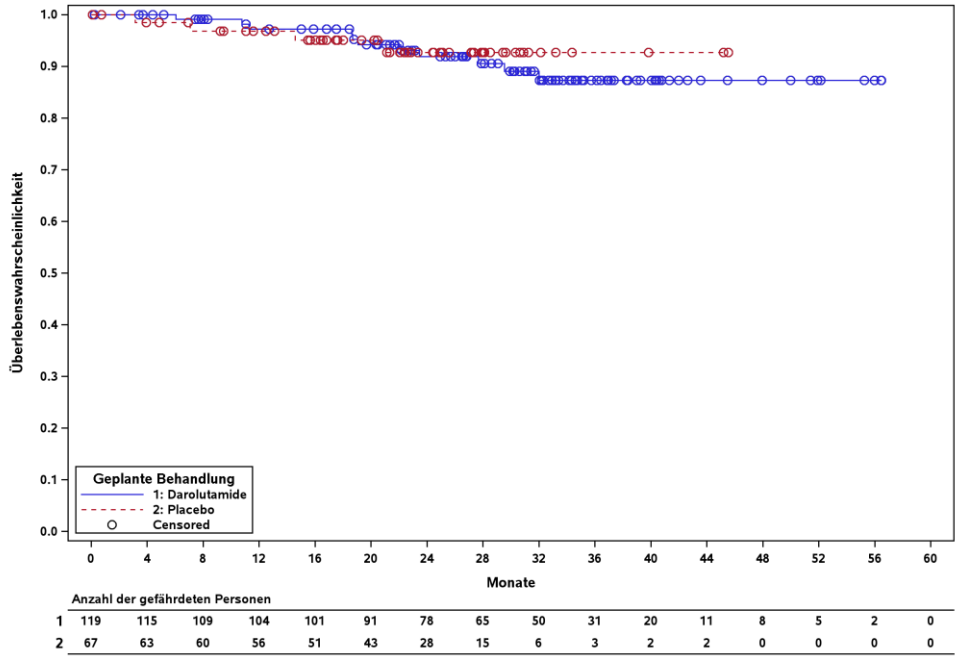


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

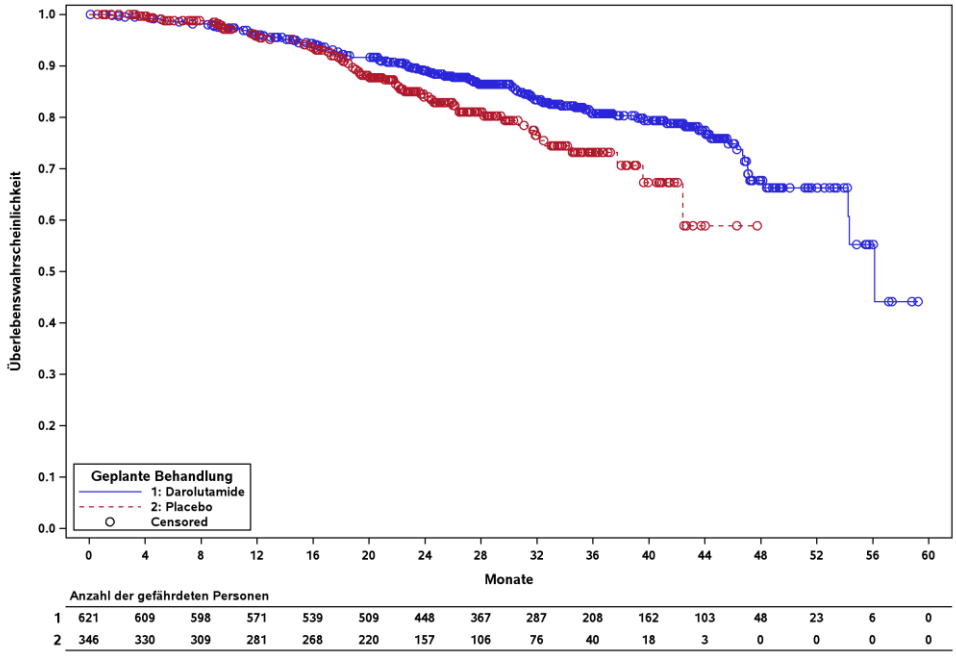


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

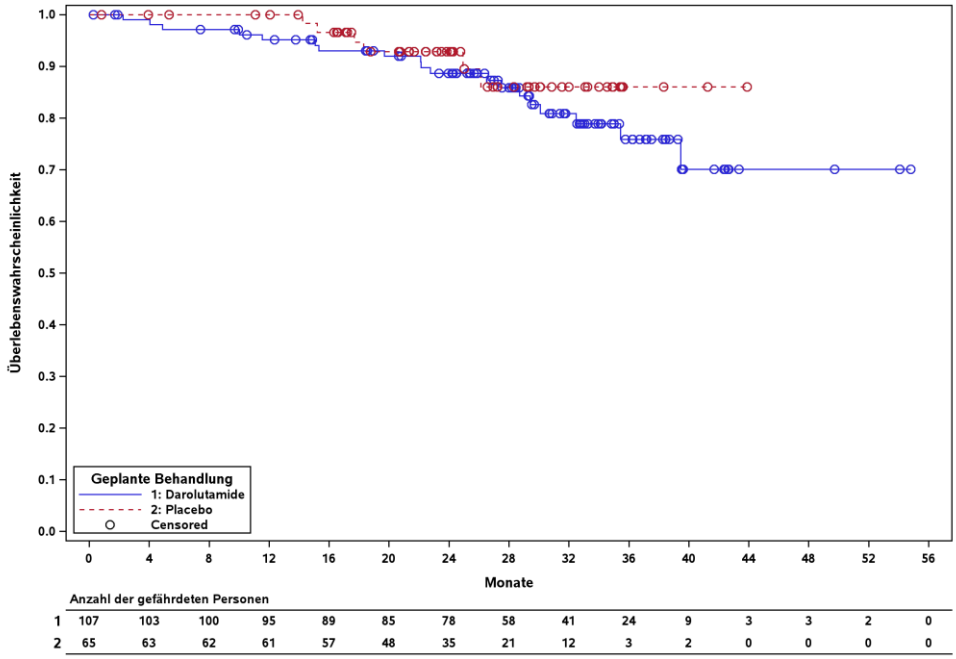


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-111: Subgruppenauswertung für „Gesamtüberleben“ nach *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Geografische Region	**Nord-amerika**	108	5 (4,6)	NB [NB; NB]	76	13 (17,1)	NB [44,0; NB]	0,22 [0,08; 0,62] **p=0,004**	**0,036**
	Asia Pacific	119	11 (9,2)	NB [NB; NB]	67	6 (9,0)	NB [NB; NB]	0,88 [0,32; 2,38] p=0,798	
	Europa	621	113 (18,2)	56,1 [54,2; NB]	346	79 (22,8)	46,9 [45,1; NB]	0,62 [0,47; 0,83] **p=0,001**	
	RoW	107	19 (17,8)	NB [NB; NB]	65	8 (12,3)	NB [NB; NB]	1,43 [0,63; 3,27] p=0,394	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

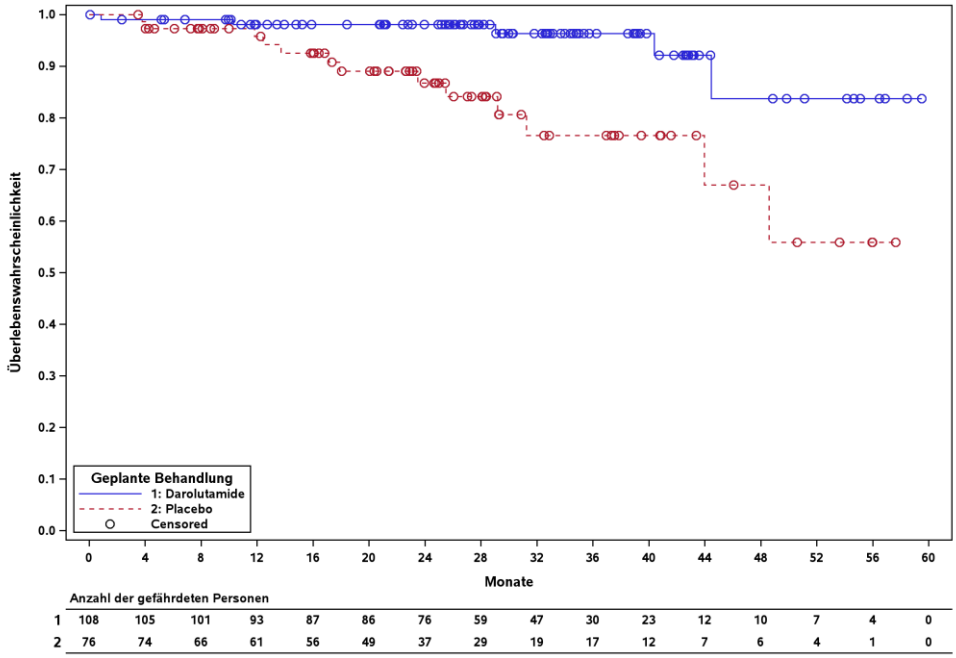


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region Nord Amerika der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

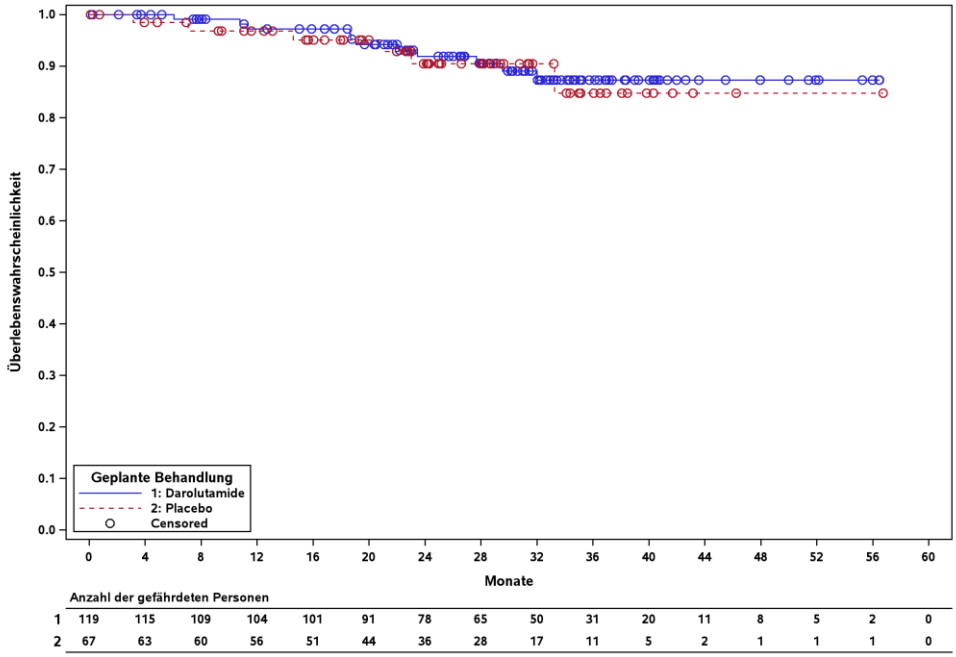


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

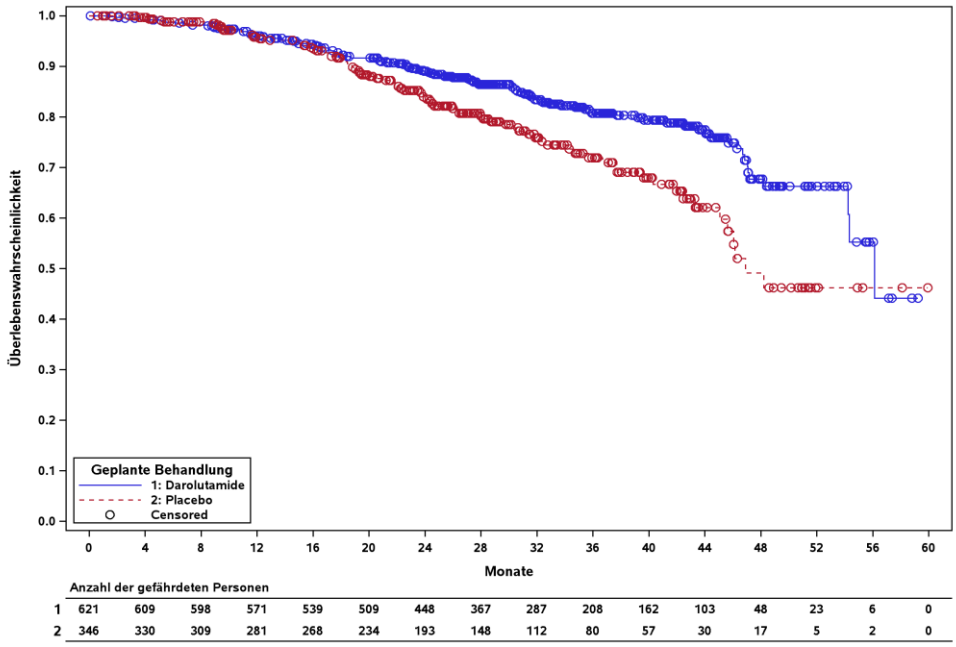


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

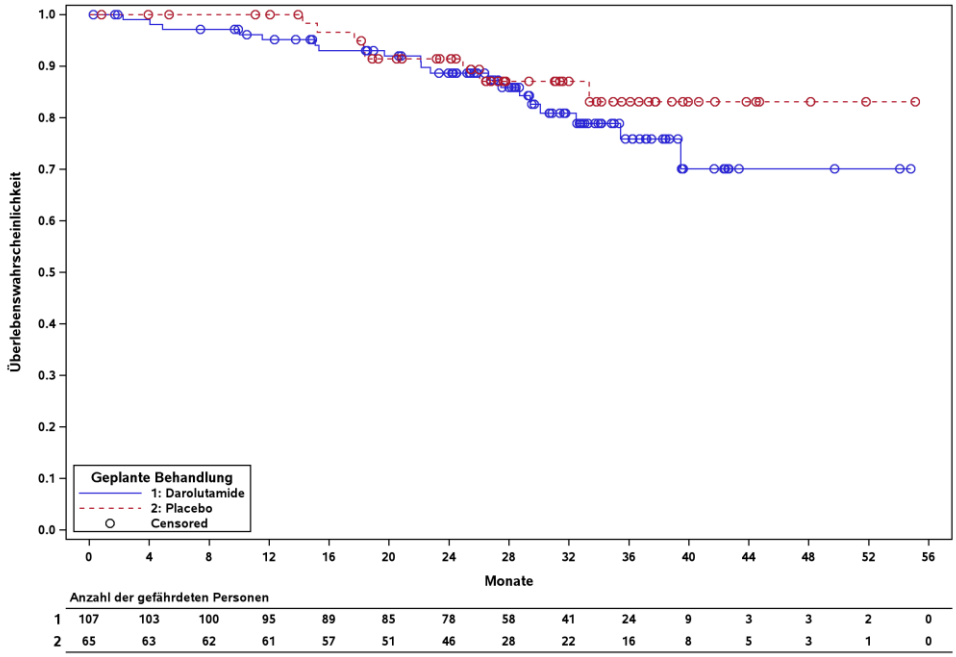


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der IPE-Methode nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-112: Subgruppenauswertung für „Gesamtüberleben“ nach *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe PSA-Kategorie zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

Studie ARAMIS		**Darolutamid + ADT**			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
PSA-Kategorie zu Studienbeginn	**≤Median**	485	44 (9,1)	NB [NB; NB]	270	33 (12,2)	NB [NB; NB]	0,48 [0,30; 0,76] **p=0,002**	**0,031**
	>Median	470	104 (22,1)	56,1 [54,2; NB]	284	47 (16,5)	NB [42,4; NB]	0,86 [0,60; 1,23] p=0,404	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

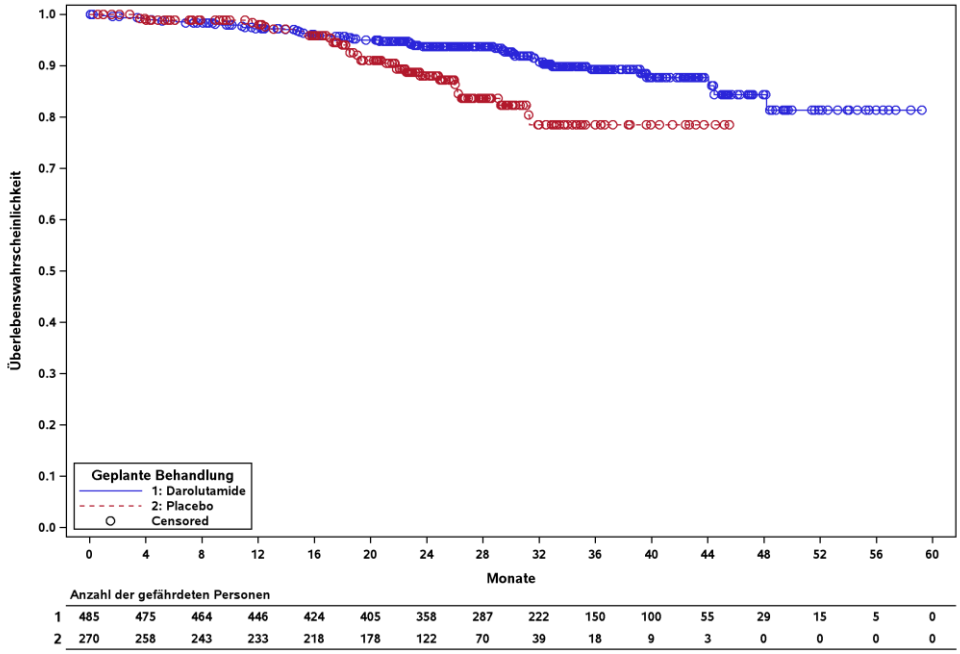


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe PSA-Kategorie zu Studienbeginn ≤ Median der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

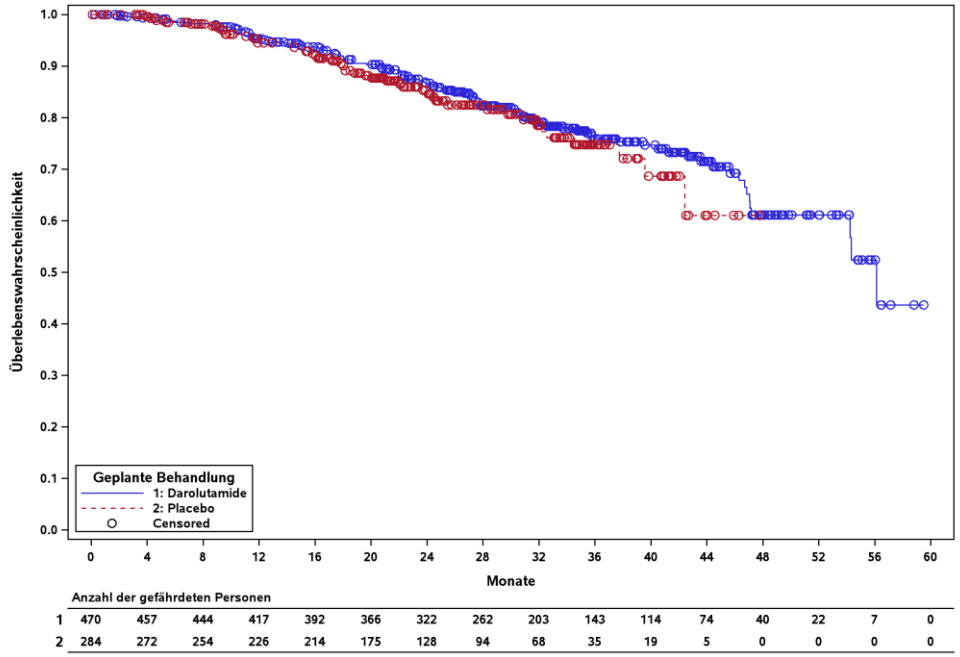


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ – *Cross over*-Korrektur mit der RPSFT-Methode nach Subgruppe PSA-Kategorie zu Studienbeginn > Median der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Mortalität

In der Endpunktkategorie Mortalität trat lediglich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts eine statistisch signifikante Interaktion für die Subgruppe *Geografische Region* auf (p=0,034). Die signifikanten Ergebnisse der jeweiligen Subgruppenkategorie sind gleichgerichtet zum ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnis der Gesamtpopulation.

Zudem bestätigten auch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Subgruppenauswertung die Ergebnisse der Hauptanalyse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“. Trotz *Cross over*-Korrektur zur Berücksichtigung des möglichen Therapiewechsels der Patienten sind die Ergebnisse für den Endpunkt robust geblieben. In der Subgruppenanalyse nach geografischer Region zeigt sich insbesondere, dass der in der Gesamtpopulation beobachtete Vorteil von Darolutamid auch in der für dieses Dossier relevanten Gruppe „Europa“ beobachtet werden konnte. Insgesamt wird für die hier relevante Population von konsistenten Ergebnissen zur Gesamtpopulation ausgegangen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte demnach aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen Morbidität

Tabelle 4-113: Interaktionsterms (p-Werte) aus Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studie ARAMIS

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**Behandlung mit knochen-protektiven Substanzen** (ja vs. nein)	**PSADT** (≤6 vs. >6 Monate**)**	**PSA-Wert zu Studienbeginn** (≤10 ng/ml, >10 ng/ml-≤20 ng/ml, >20 ng/ml)
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)						
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,070	0,954	0,192	k. A.	k. A.	k. A.
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,098	0,852	0,064	k. A.	k. A.	k. A.
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren						
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,172	0,969	0,383	k. A.	k. A.	k. A.
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,223	0,997	0,428	k. A.	k. A.	k. A.
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)						
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,814	0,676	**0,031**	k. A.	k. A.	k. A.
Schmerzremission (BPI-SF Item 3)						
Verbesserung (MID 2) 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,070	0,419	0,702	k. A.	k. A.	k. A.
Verbesserung (MID 2) 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,154	0,264	0,692	k. A.	k. A.	k. A.
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)						
Verchlechterung (MID 2) 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,928	0,608	**0,038**	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung (MID 2) 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,801	0,398	0,084	k. A.	k. A.	k. A.
Opioideinsatz aufgrund	0,113	0,136	0,074	k. A.	k. A.	k. A.

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**Behandlung mit knochen-protektiven Substanzen** (ja vs. nein)	**PSADT** (≤6 vs. >6 Monate**)**	**PSA-Wert zu Studienbeginn** (≤10 ng/ml, >10 ng/ml-≤20 ng/ml, >20 ng/ml)
krebsbedingter Schmerzen						
Metastasenfreies Überleben (MFS) - unzensiert	0,176	**0,029**	0,902	0,190	0,618	0,465
Metastasenfreies Überleben (MFS) - zensiert	0,462	0,075	0,915	0,181	0,910	0,350
Progressionsfreies Überleben (PFS) – unzensiert	0,327	**0,044**	0,974	k. A.	k. A.	k. A.
Progressionsfreies Überleben (PFS) – zensiert	0,736	0,099	0,797	k. A.	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS						
Verbesserung (MID 7) – 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,664	0,375	0,965	k. A.	k. A.	k. A.
Verbesserung (MID 7) – 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,868	0,273	0,915	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung (MID 7) - 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,184	0,098	0,995	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung (MID 7) - 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,243	0,064	0,978	k. A.	k. A.	k. A.
Verbesserung (MID 10) - 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,644	0,299	0,917	k. A.	k. A.	k. A.
Verbesserung (MID 10) - 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,909	0,218	0,918	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung (MID 10) - 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,310	0,101	0,854	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung (MID 10) - 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,262	0,097	0,799	k. A.	k. A.	k. A.

Interaktionsterms (p-Werte) aus Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Morbidität der Studie ARAMIS (Fortsetzung)

Endpunkt	**Subgruppe**				
	PSA-Kategorie zu Studienbeginn (≤Median vs. >Median)	**Lymphknotenbefall zu Studienbeginn** (ja vs. nein)	**ECOG PS zu Studienbeginn** (0 vs. 1)	**Ethnie** (hispanisch/latino, weiß, schwarz/afroamerikanisch, asiatisch, andere)	**Anzahl an vorherigen hormonablativen Therapien** (1 vs. ≥2)
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)					
1. Datenschnitt (03.09.2018)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
2. Datenschnitt (15.11.2019)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren					
1. Datenschnitt (03.09.2018)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
2. Datenschnitt (15.11.2019)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Schmerzremission (BPI-SF Item 3)					
Verbesserung (MID 2) 1. Datenschnitt (03.09.2018)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verbesserung (MID 2) 2. Datenschnitt (15.11.2019)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)					
Verchlechterung (MID 2) 1. Datenschnitt (03.09.2018)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung (MID 2) 2. Datenschnitt (15.11.2019)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Metastasenfreies Überleben (MFS) - unzensiert	0,616	0,131	0,158	0,168	0,160
Metastasenfreies Überleben	0,783	0,110	**0,043**	0,158	0,202

(MFS) - zensiert					
Progressionsfreies Überleben (PFS) - unzensiert	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Progressionsfreies Überleben (PFS) - zensiert	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
EQ-5D VAS					
Verbesserung ≥7 – 1. Datenschnitt (03.09.2018)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verbesserung ≥7 – 2. Datenschnitt (15.11.2019)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung ≥7 - 1. Datenschnitt (03.09.2018)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung ≥7 - 2. Datenschnitt (15.11.2019)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verbesserung ≥10 - 1. Datenschnitt (03.09.2018)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verbesserung ≥10 - 2. Datenschnitt (15.11.2019)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung ≥10 - 1. Datenschnitt (03.09.2018)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verschlechterung ≥10 - 2. Datenschnitt (15.11.2019)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

k. A.: keine Angabe

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-114: Subgruppenauswertung für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ nach Gleason-Score der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Gleason-Score	**Fehlend**	27	9 (33,3)	NB [7,4; NB]	17	7 (41,2)	16,1 [3,9; 26,9)	-	**0,031**
	≥7	711	176 (24,8)	40,8 [33,6; NB]	395	133 (33,7)	22,3 [18,6; 29,5]	0,56 [0,45; 0,71] **p≤0,001**	
	<7	217	66 (30,4)	33,0 [25,7; NB]	142	38 (26,8)	NB [18,4; NB]	0,93 [0,63; 1,39] p=0,735	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

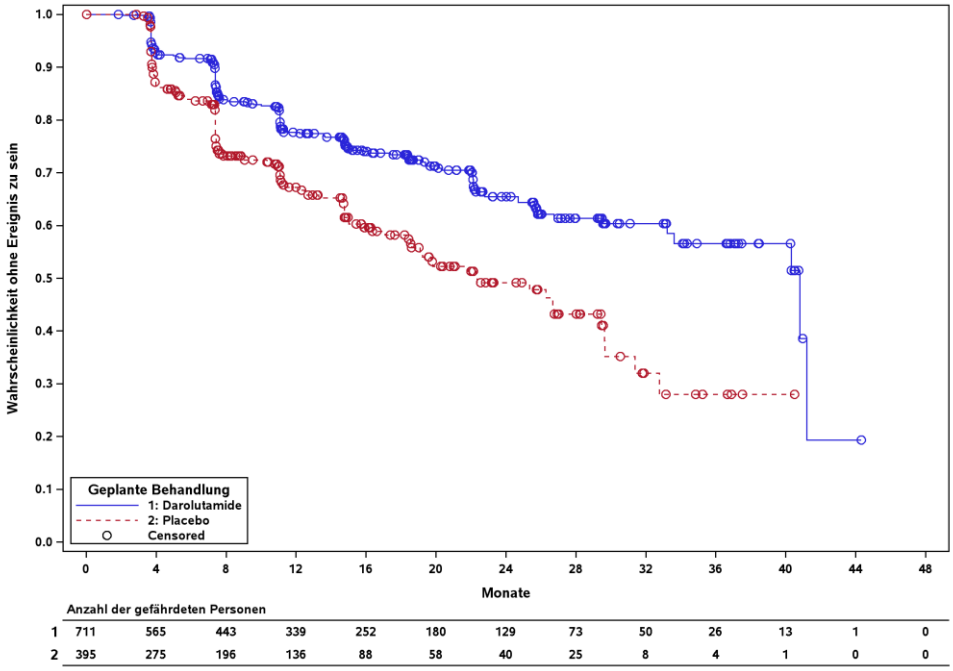


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ nach Subgruppe Gleason-Score ≥7 bei Diagnose der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

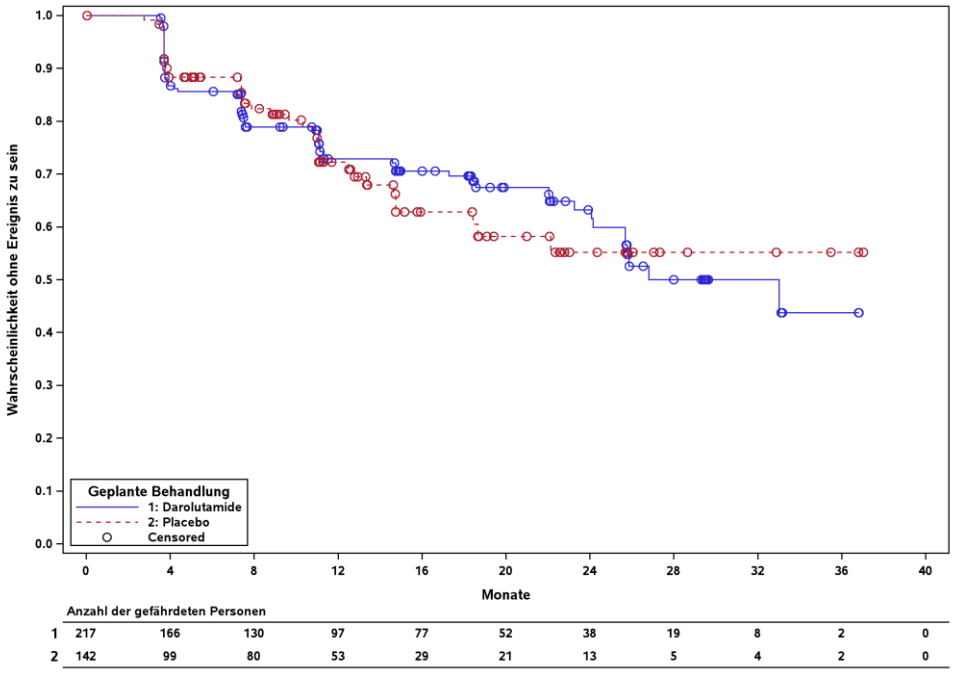


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ nach Subgruppe Gleason-Score <7 bei Diagnose der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-115: Subgruppenauswertung für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) nach Gleason-Score der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Gleason-Score	**Fehlend**	27	9 (33,3)	NB [7,4; NB]	17	6 (35,3)	26,9 [3,9; 26,9]	-	**0,038**
	≥7	711	165 (23,2)	NB [40,3; NB]	395	125 (31,6)	26,7 [19,2; 31,4]	0,58 [0,46; 0,73] **p≤0,001**	
	<7	217	64 (29,5)	33,0 [25,7; NB]	142	37 (26,1)	NB [18,4; NB]	0,94 [0,63; 1,41] p=0,773	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

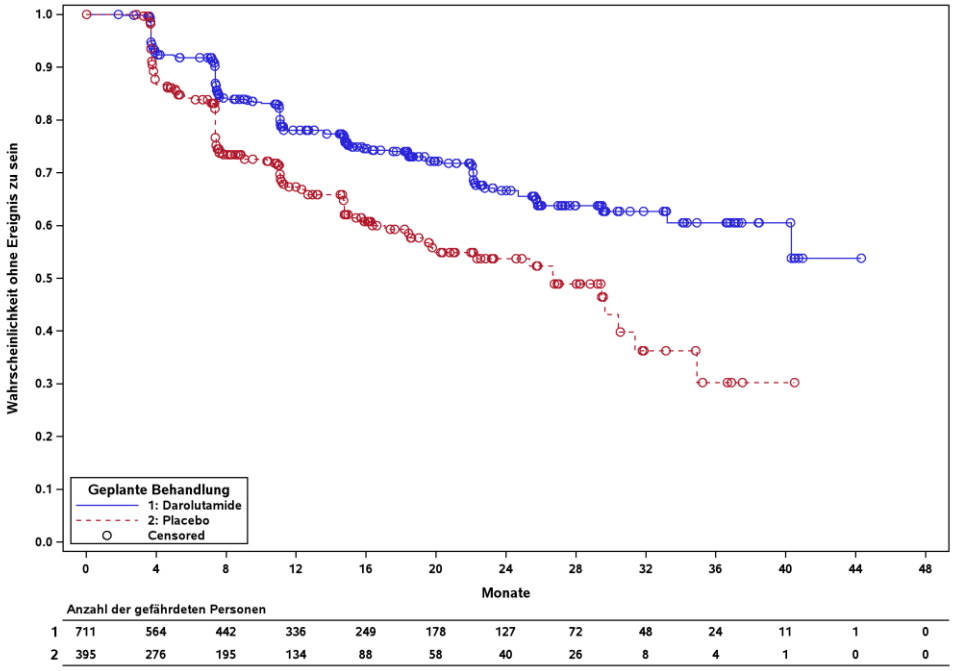


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) nach Subgruppe Gleason-Score ≥7 bei Diagnose der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

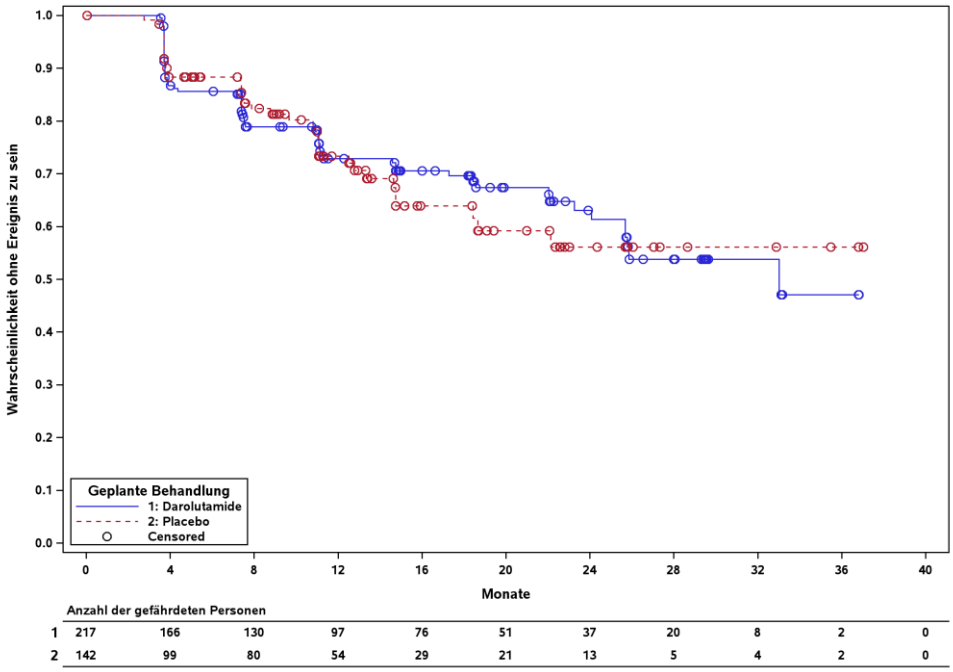


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Kurve für „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) nach Subgruppe Gleason-Score <7 bei Diagnose der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-116: Subgruppenauswertung für „Metastasenfreies Überleben“ – unzensiert* nach geografischer Region der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Geografische Region	**Nord-amerika**	108	13 (12,0)	NB [32,9; NB]	76	36 (47,4)	14,8 [11,0; 29,2]	0,19 [0,10; 0,35] **p≤0,001**	**0,029**
	Asia Pacific	119	20 (16,8)	NB [32,9; NB]	67	22 (32,8)	21,8 [18,2; 29,5]	0,35 [0,19; 0,65] **p≤0,001**	
	Europa	621	165 (26,6)	40,4 [33,3; NB]	346	138 (39,9)	18,7 [14,7; 22,4]	0,46 [0,36; 0,58] **p≤0,001**	
	RoW	107	23 (21,5)	29,2 [22,1; NB]	65	20 (30,8)	22,1 [14,6; NB]	0,57 [0,31; 1,03] p=0,064	

* Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) unzensiert

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

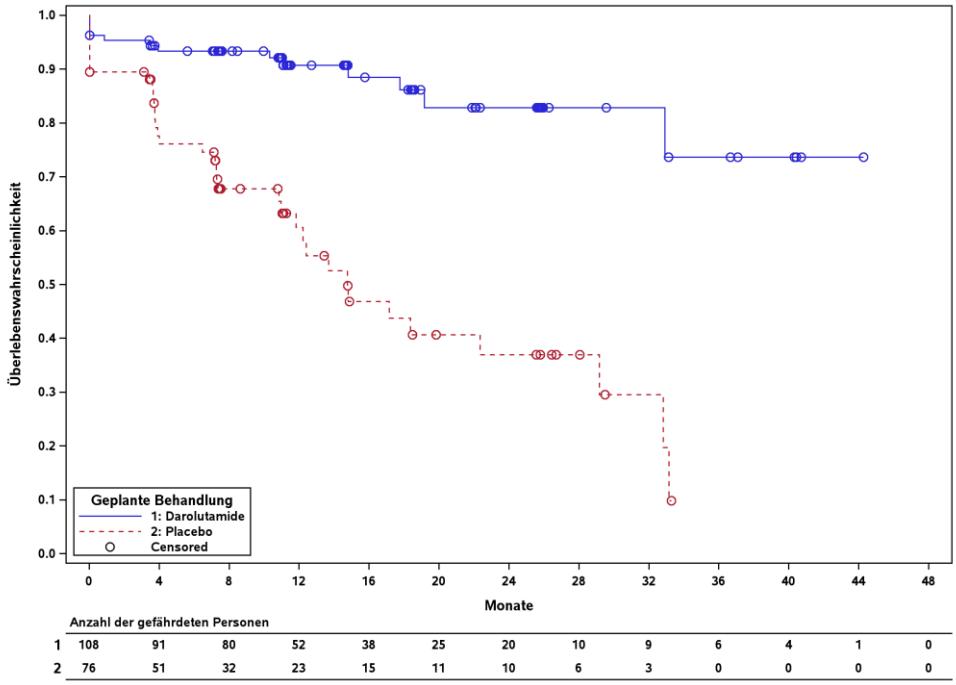


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (unzensiert) nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

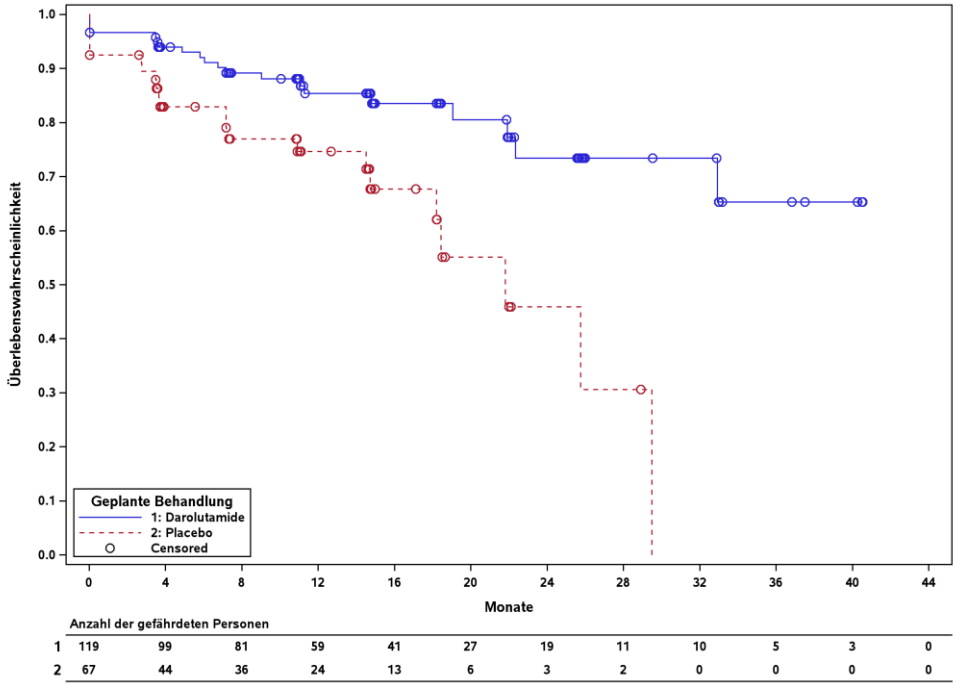


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (unzensiert) nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

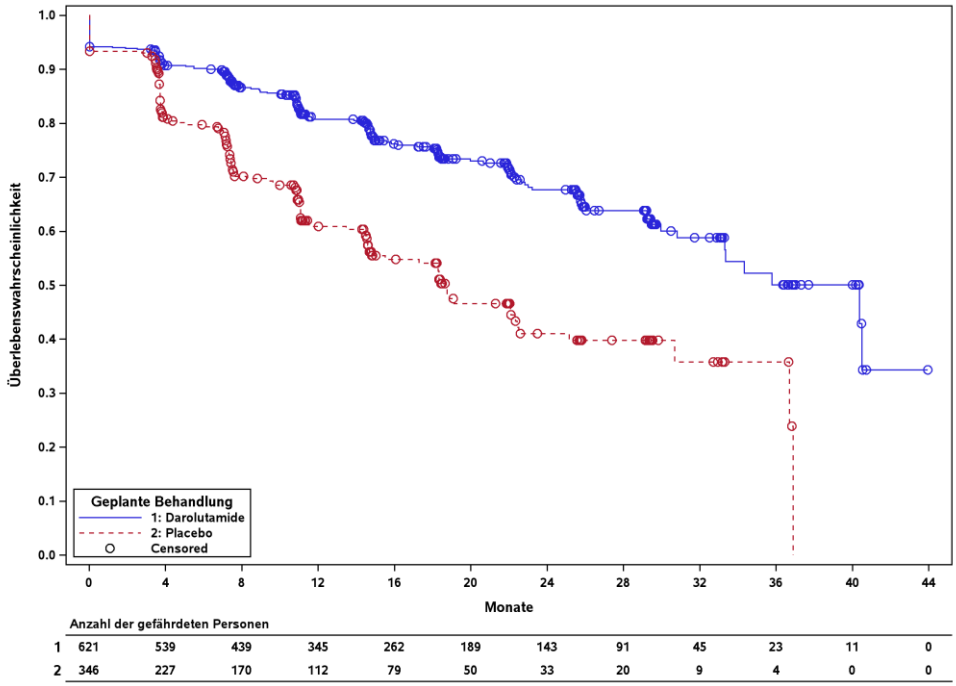


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (unzensiert) nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

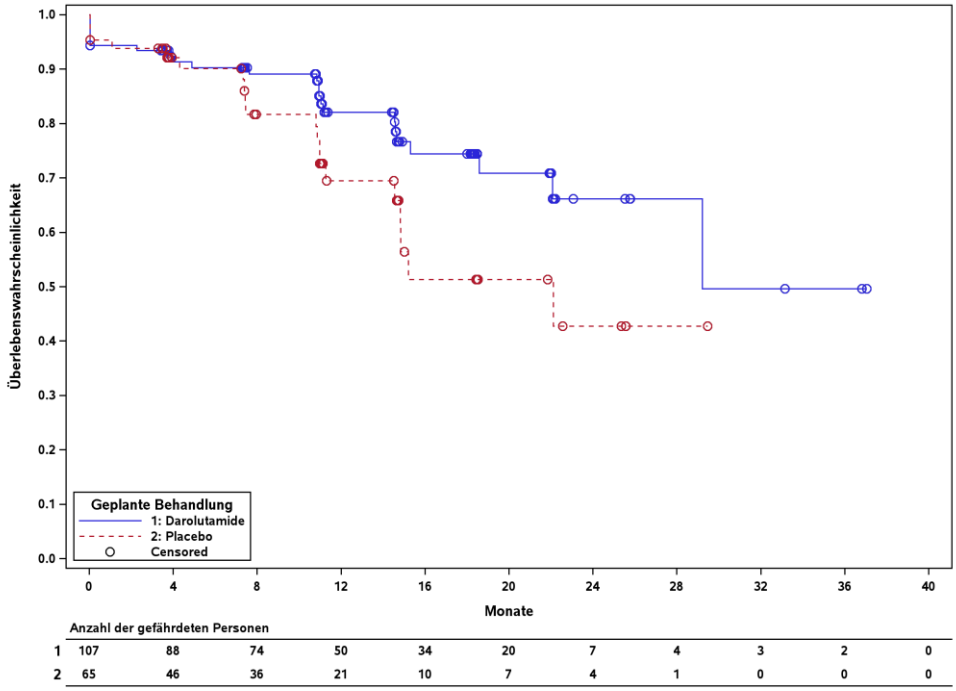


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (unzensiert) nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-117: Subgruppenauswertung für „Metastasenfreies Überleben“ – zensiert* nach ECOG PS zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
ECOG PS zu Studienbeginn	**0**	650	103 (15,8)	NB [35,8; NB]	391	122 (31,2)	18,9 [18,2; 32,8]	0,30 [0,23; 0,40] **p≤0,001**	**0,043**
	1	305	68 (22,3)	40,4 [30,8; NB]	163	55 (33,7)	25,2 [15,5; 30,7]	0,49 [0,34; 0,70] **p≤0,001**	

* Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) zensiert

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

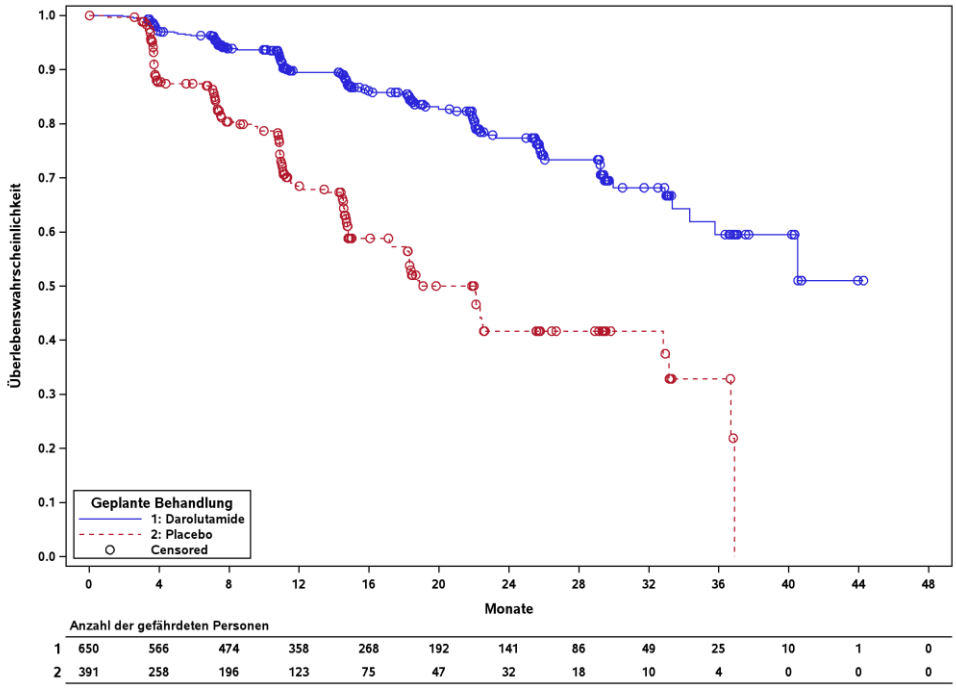


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (zensiert) nach Subgruppe ECOG PS 0 zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

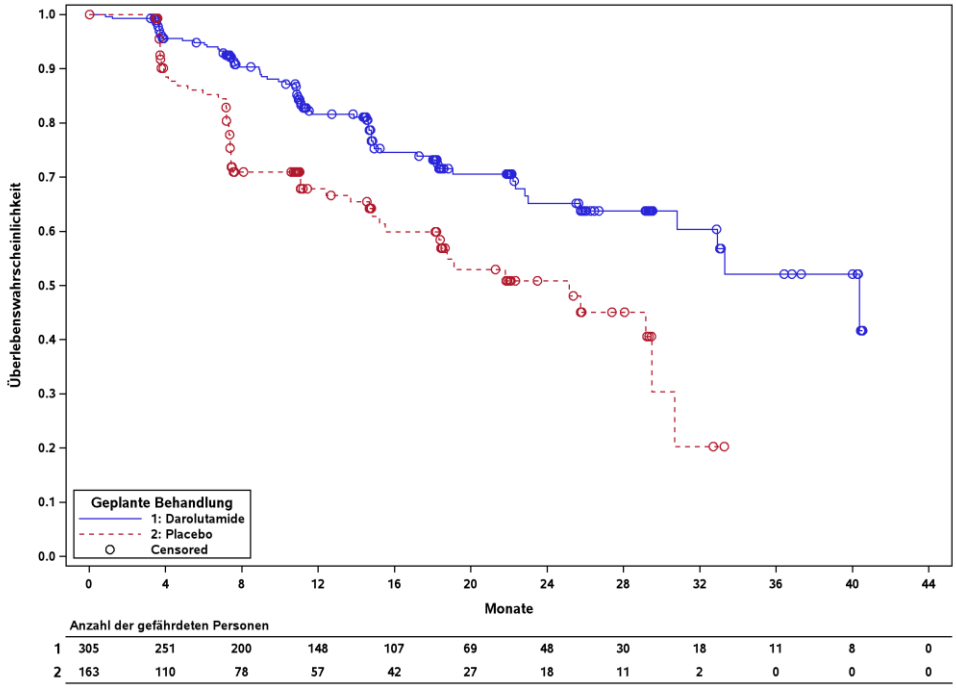


Abbildung 183: Kaplan-Meier-Kurve für „Metastasenfreies Überleben“ (zensiert) nach Subgruppe ECOG PS 1 zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-118: Subgruppenauswertung für „Progressionsfreies Überleben“ – unzensiert* nach geografischer Region der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Geografische Region	**Nord-amerika**	108	18 (16,7)	NB [32,9; NB]	76	44 (57,9)	11,8 [7,4; 18,4]	0,20 [0,11; 0,34] **p≤0,001**	**0,044**
	Asia Pacific	119	26 (21,8)	NB [26,0; NB]	67	26 (38,8)	18,4 [14,5; NB]	0,38 [0,22; 0,67] **p≤0,001**	
	Europa	621	183 (29,5)	35,8 [30,0; NB]	346	162 (46,8)	14,8 [11,1; 18,8]	0,42 [0,34; 0,52] **p≤0,001**	
	RoW	107	28 (26,2)	29,4 [22,0; NB]	65	26 (40,0)	14,8 [11,1; NB]	0,53 [0,31; 0,90] **p=0,020**	

* Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) unzensiert

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

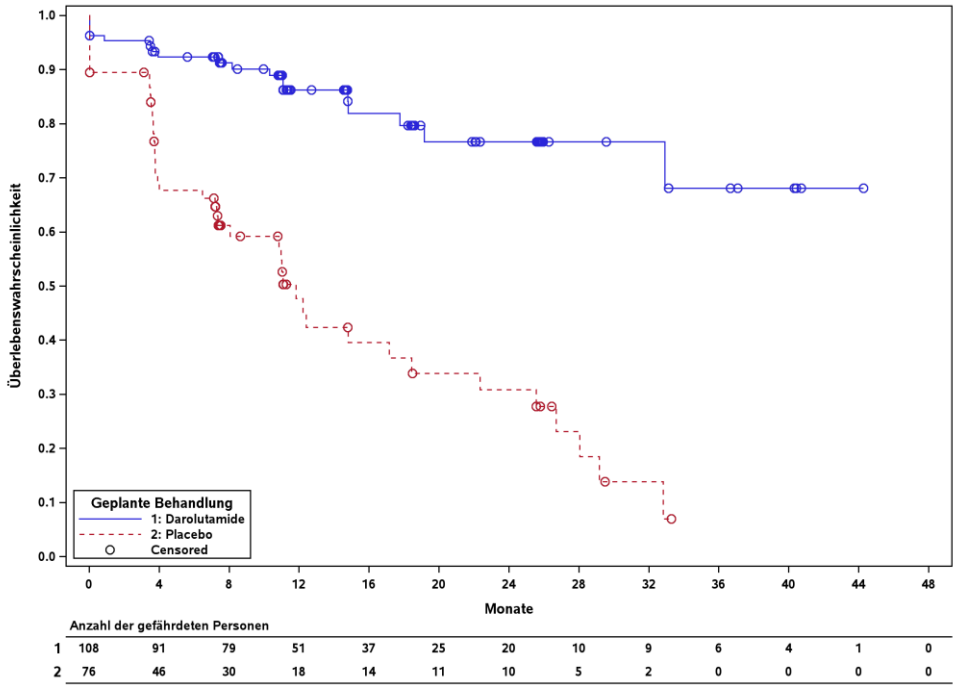


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ nach Subgruppe Geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

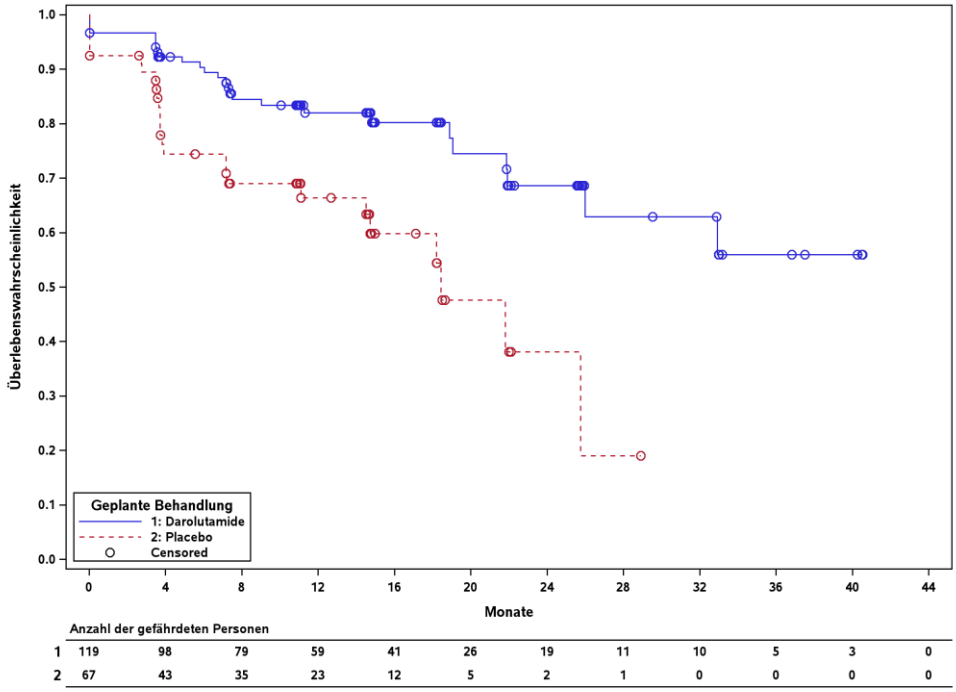


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ nach Subgruppe Geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

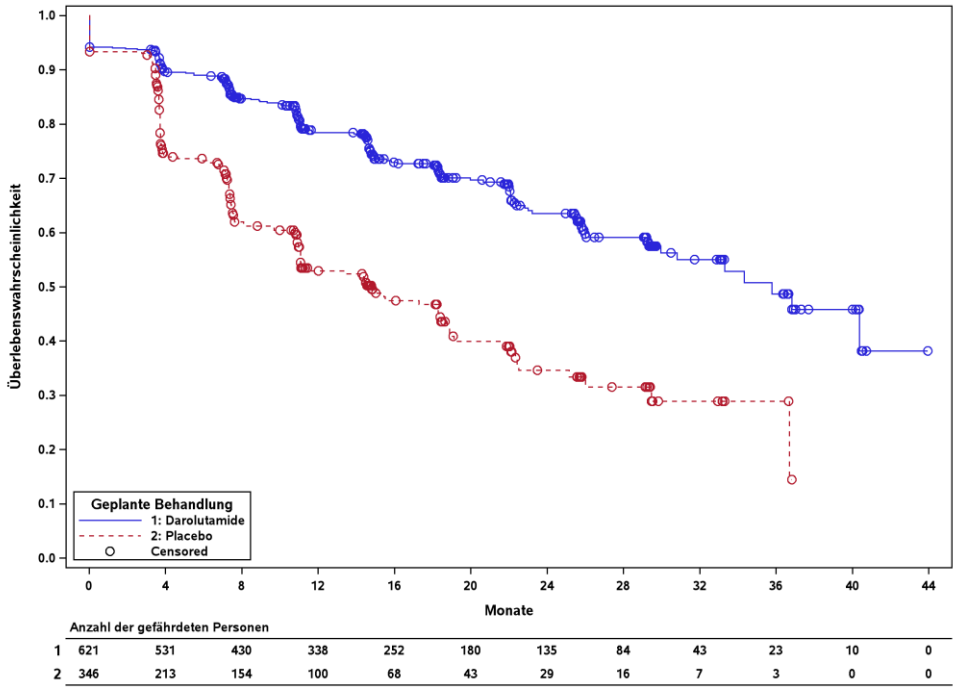


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ nach Subgruppe Geografische Region Europa der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

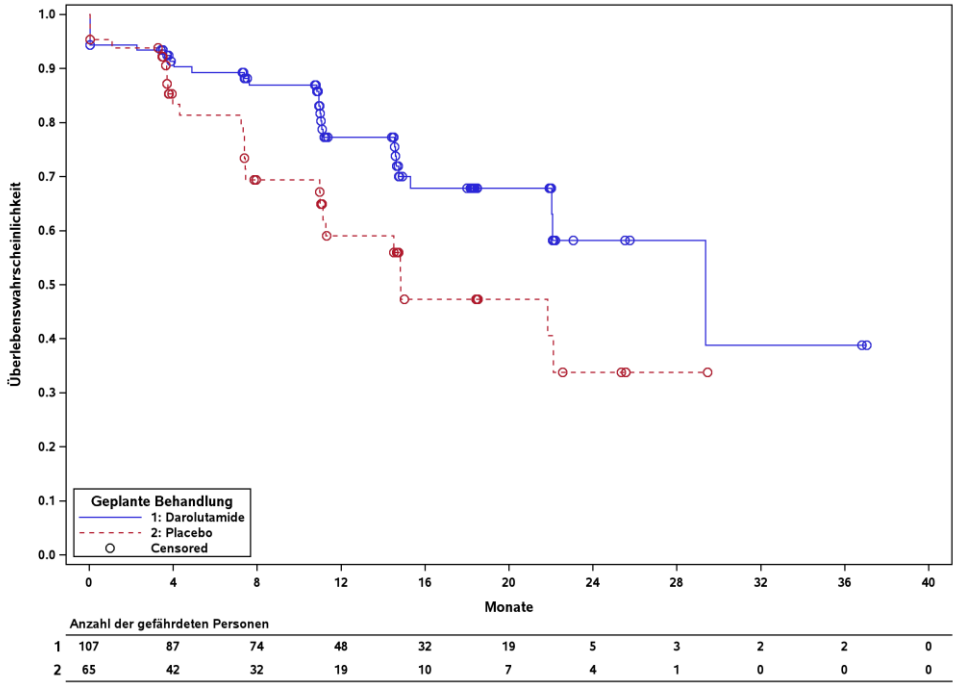


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ nach Subgruppe Geografische Region RoW der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität traten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts statistisch signifikante Interaktionen für die Endpunkte „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ und „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ – Verschlechterung (MID 2) in der Subgruppenkategorie *Gleason-Score* (p=0,031 bzw. p=0,038), dem Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ – unzenisert in der Subgruppenkategorie *Geografische Region* (p=0,029), dem Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ – zensiert in der Subgruppenkategorie *ECOG PS zu Studienbeginn* (p=0,043) sowie dem Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ – unzenisert in der Subgruppenkategorie *Geografische Region* (p=0,044) auf. Die Ergebnisse sind in allen signifikanten Subgruppenkategorien gleichgerichtet zu den ebenfalls statistisch signifikanten Ergebnissen der Gesamtpopulation. Vor diesem Hintergrund ist keine medizinische Rationale für die aufgeführten Effektunterschiede in den Subgruppen ersichtlich, von der ein relevanter Einfluss auf die Ergebnisinterpretation ausgeht. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts traten in der Endpunktkategorie Morbidität keine statistisch signifikanten Interaktionen auf. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-119: Interaktionsterms (p-Werte) aus Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Studie ARAMIS

Endpunkt Subskala	**Subgruppe**		
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)
FACT-P			
Gesamtscore – Verbesserung (MID 10) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,497	0,992	0,083
Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,558	0,414	0,228
Subskala physisches Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,144	0,481	0,590
Subskala physisches Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,314	0,165	0,660
Subskala soziales/familiäres Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,273	0,915	0,283
Subskala soziales/familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,566	0,222	0,653
Subskala emotionales Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,742	0,266	0,154
Subskala emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,528	0,993	0,087

Endpunkt Subskala	**Subgruppe**		
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)
Subskala funktionelles Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,762	0,751	0,762
Subskala funktionelles Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite 4 (1./2. Datenschnitt, 03.09.2018/15.11.2019)	0,704	**0,007**	0,865
Gesamtscore – Verbesserung (MID 10) Visite Behandlungsende (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,891	0,671	0,168
Gesamtscore – Verbesserung (MID 10) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,685	0,769	0,092
Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10) Visite Behandlungsende (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,393	0,440	0,732
Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,415	0,162	0,371
Subskala physisches Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite Behandlungsende (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,487	0,702	0,970
Subskala physisches Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,615	0,982	0,778
Subskala physisches Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite Behandlungsende (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,345	0,378	0,103

Endpunkt Subskala	**Subgruppe**		
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)
Subskala physisches Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,598	0,194	0,249
Subskala soziales/familiäres Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite Behandlungsende (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,909	0,887	0,527
Subskala soziales/familiäres Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,566	0,496	0,922
Subskala soziales/familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite Behandlungsende (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,404	0,580	0,990
Subskala soziales/familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,439	0,394	0,563
Subskala emotionales Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite Behandlungsende (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,410	0,438	0,362
Subskala emotionales Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,126	0,409	0,321
Subskala emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite Behandlungsende	0,859	0,888	0,595

Endpunkt Subskala	**Subgruppe**		
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)
(1. Datenschnitt: 03.09.2018)			
Subskala emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,446	0,721	0,137
Subskala funktionelles Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite Behandlungsende (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,748	0,957	0,709
Subskala funktionelles Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,792	0,885	0,495
Subskala funktionelles Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite Behandlungsende (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,760	0,796	0,747
Subskala funktionelles Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3) Visite Behandlungsende (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,440	0,675	0,525
Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) – Verbesserung (MID 3) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,554	0,387	0,576
Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) – Verbesserung (MID 3) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,304	0,537	0,591
Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung (MID 3) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,363	0,437	0,997

Endpunkt Subskala	**Subgruppe**		
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)
Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung (MID 3) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,305	0,702	0,824
EORTC QLQ-PR25 (1. Datenschnitt: 03.09.2018)			
Miktionsbeschwerden – Verbesserung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,496	0,623	0,226
Miktionsbeschwerden – Verbesserung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,696	0,754	0,247
Miktionsbeschwerden – Verschlechterung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,288	0,779	0,517
Miktionsbeschwerden – Verschlechterung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,432	0,274	0,661
Darmfunktion – Verbesserung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	**0,014**	0,821	0,460
Darmfunktion – Verbesserung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	**0,009**	0,728	0,312
Darmfunktion – Verschlechterung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,959	0,567	0,760
Darmfunktion – Verschlechterung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,986	0,179	0,639
Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verbesserung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,328	0,595	0,812
Nebenwirkungen der Hormontherapie –	0,296	0,663	0,513

Endpunkt Subskala	**Subgruppe**		
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)
Verbesserung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)			
Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verschlechterung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,961	0,609	0,141
Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verschlechterung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,977	0,819	0,219
Inkontinenzhilfe – Verbesserung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,159	0,779	0,099
Inkontinenzhilfe – Verbesserung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	**0,047**	0,703	0,213
Inkontinenzhilfe – Verschlechterung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,312	0,666	0,755
Inkontinenzhilfe – Verschlechterung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,363	0,909	0,906
Sexuelle Aktivität – Verbesserung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,956	**0,046**	0,990
Sexuelle Aktivität – Verbesserung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,911	0,056	0,980
Sexuelle Aktivität – Verschlechterung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,603	0,442	0,705
Sexuelle Aktivität – Verschlechterung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,440	0,504	0,667
Sexualfunktion – Verbesserung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,326	0,302	0,560
Sexualfunktion – Verbesserung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,503	0,450	0,840

Endpunkt Subskala	**Subgruppe**		
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)
Sexualfunktion – Verschlechterung (MID 8) (1. Datenschnitt: 03.09.2018)	0,222	0,452	0,473
Sexualfunktion – Verschlechterung (MID 8) (2. Datenschnitt: 15.11.2019)	0,268	0,180	0,614

k. A.: keine Angabe

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-120: Subgruppenauswertung für „FACT-P“ – Subskala Funktionelles Wohlbefinden Verschlechterung (MID 3) nach geografischer Region zum Zeitpunkt von Visite 4 der Studie ARAMIS (1./2. Datenschnitt: 03.09.2018/15.11.2019)

		Darolutamid + ADT		**Placebo + ADT**		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion**
Geografische Region	**Nord-amerika**	108	22 (22,2)	76	22 (32,4)	0,69 [0,41; 1,14] p=0,144	**0,007**
	Asia Pacific	119	38 (34,5)	67	10 (15,9)	2,18 [1,17; 4,06] **p=0,008**	
	Europa	621	101 (18,3)	346	76 (26,0)	0,70 [0,54; 0,91] **p=0,009**	
	RoW	107	22 (22,7)	65	18 (30,0)	0,76 [0,44; 1,29] p=0,306	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Der p-Wert basiert auf einem unadjustierten Chi-Quadrat-Test.

NB: nicht berechenbar

Quellen: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-121: Subgruppenauswertung für „EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8) nach Altersgruppe der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020f]

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Altersgruppe (Jahre)	**<65**	113	27 (23,9)	NB [NB; NB]	84	31 (36,9)	15,0 [11,0; NB]	1,82 [1,09; 3,07] **p=0,023**	**0,014**
	65-74	373	114 (30,6)	NB [NB; NB]	216	50 (23,1)	NB [25,8; NB]	1,00 [0,72; 1,40] p=0,984	
	75-84	384	107 (27,9)	NB [NB; NB]	209	47 (22,5)	NB [NB; NB]	0,78 [0,56; 1,10] p=0,162	
	≥85	85	27 (31,8)	NB [14,8; NB]	45	6 (13,3)	NB [22,1; NB]	0,44 [0,18; 1,06] p=0,068	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

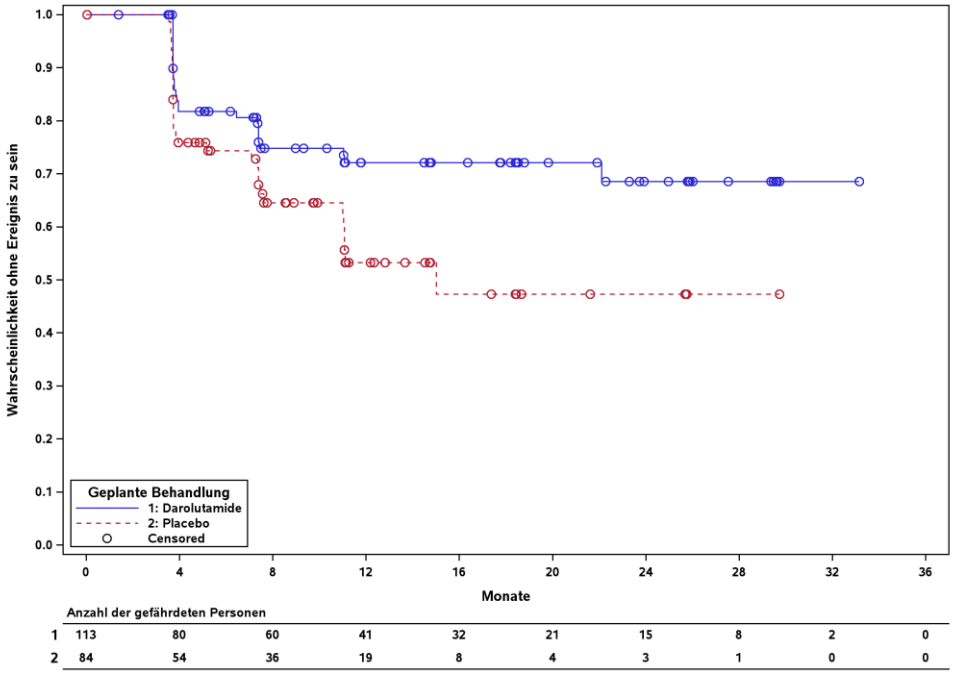


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Kurve für „EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter <65 Jahre der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

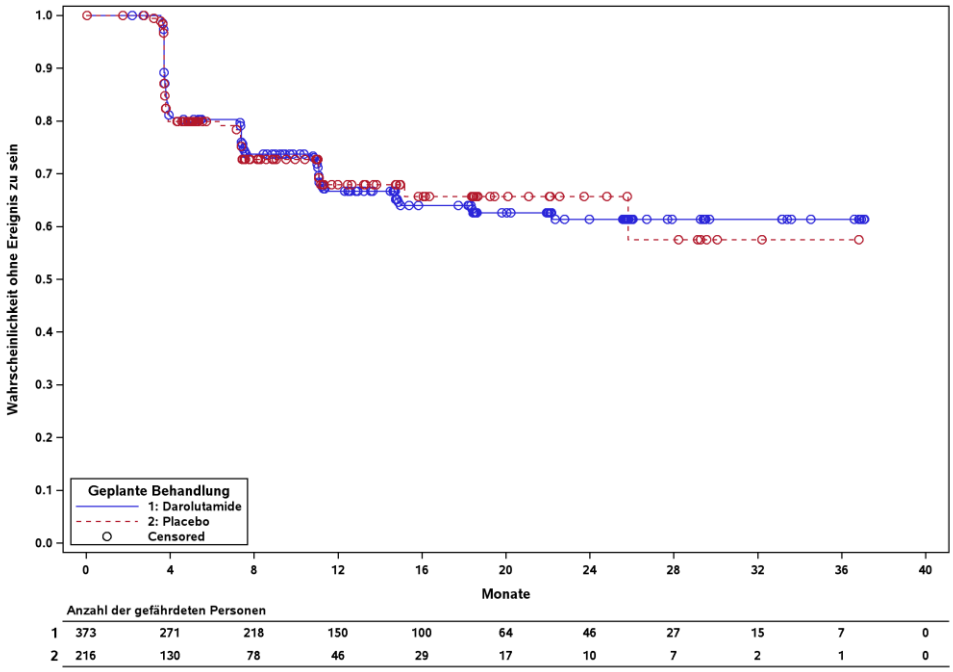


Abbildung 189: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 65-74 Jahre der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

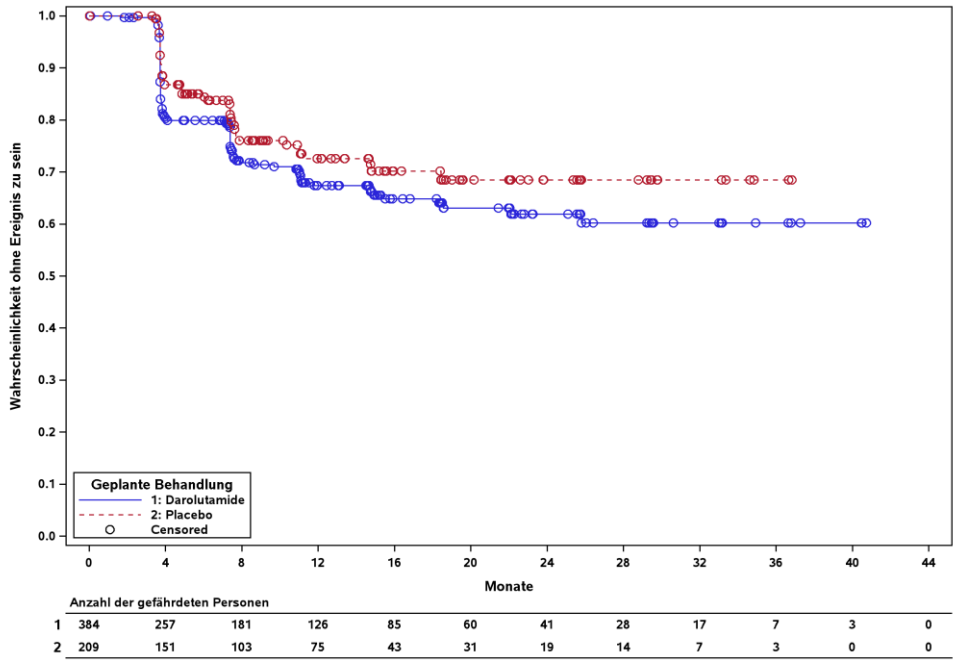


Abbildung 190: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 74-85 Jahre der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

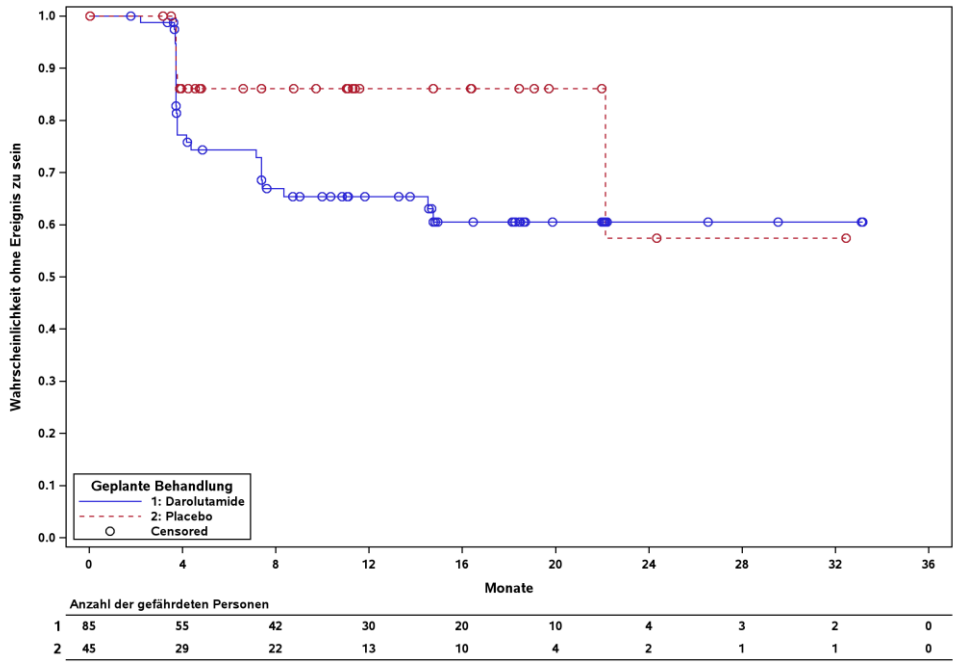


Abbildung 191: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter ≥85 Jahre der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-122: Subgruppenauswertung für „EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8) nach Altersgruppe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020g]

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Altersgruppe (Jahre)	**<65**	113	28 (24,8)	NB [NB; NB]	84	31 (36,9)	NB [11,0; NB]	1,86 [1,11; 3,12] **p=0,018**	**0,009**
	65-74	373	126 (33,8)	NB [NB; NB]	216	51 (23,36)	NB [25,8; NB]	0,98 [0,70; 1,36] p=0,895	
	75-84	384	113 (29,4)	NB [NB; NB]	209	49 (23,4)	NB [NB; NB]	0,82 [0,58; 1,14] p=0,234	
	≥85	85	29 (34,1)	NB [14,8; NB]	45	6 (13,3)	NB [22,1; NB]	0,42 [0,17; 1,01] p=0,052	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

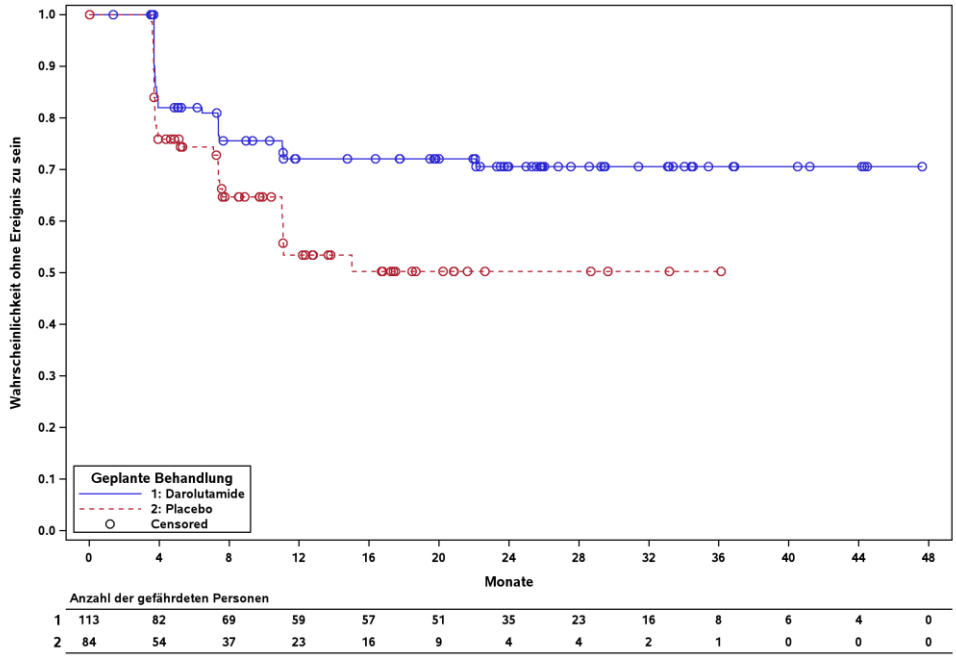


Abbildung 192: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter <65 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

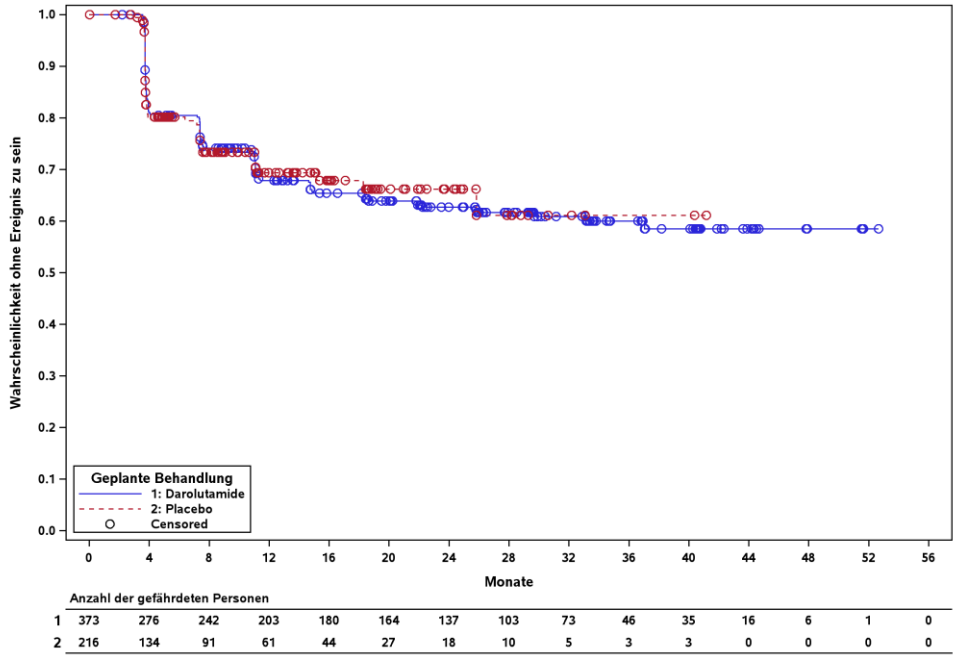


Abbildung 193: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 65-74 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

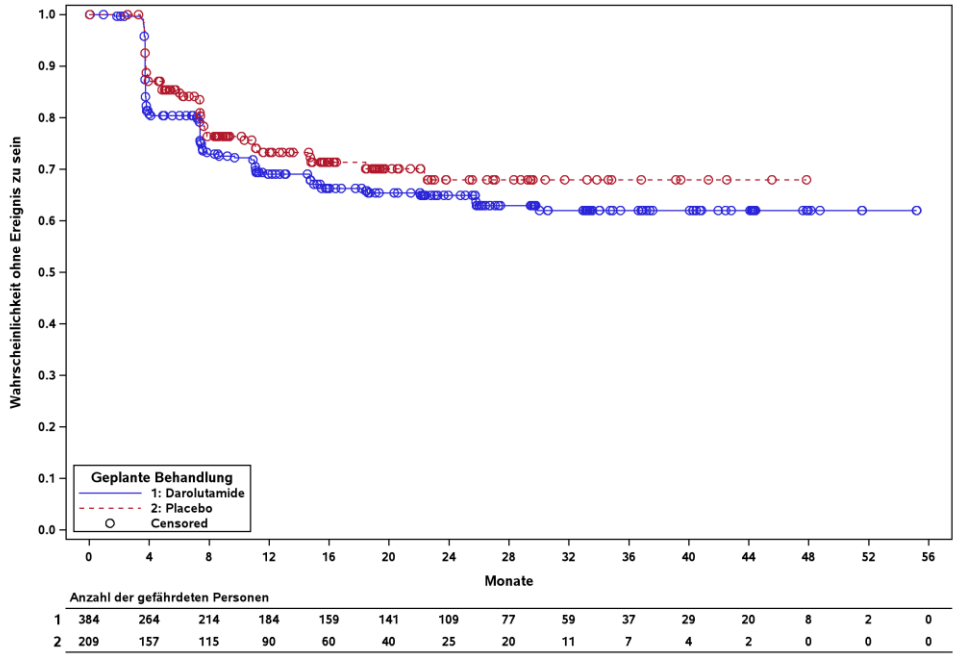


Abbildung 194: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 74-85 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

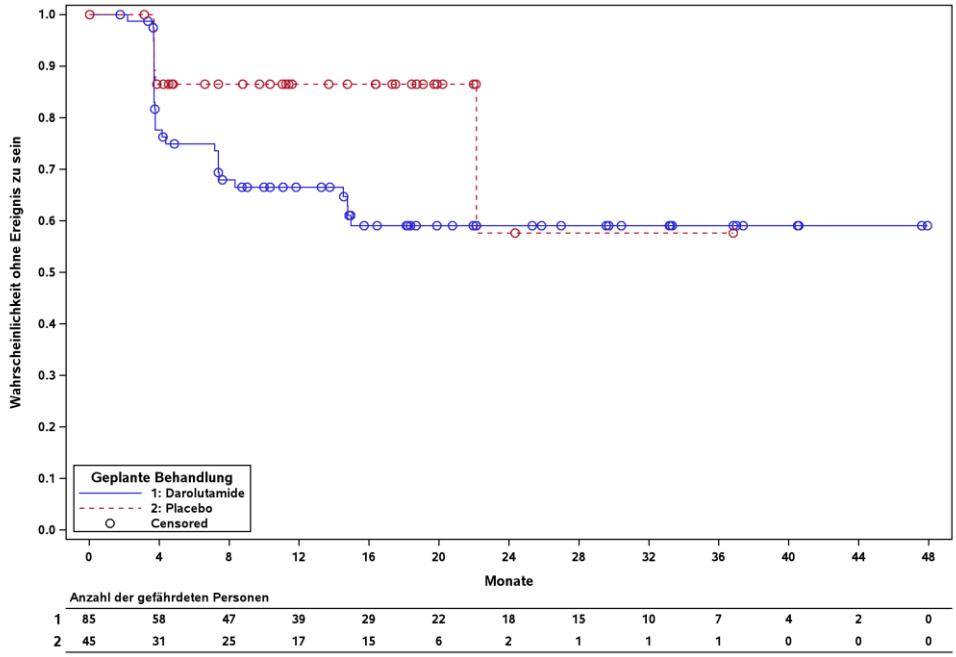


Abbildung 195: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Darmfunktion Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter ≥85 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-123 Subgruppenauswertung für „EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8) nach Altersgruppe der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020g]

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Altersgruppe (Jahre)	**<65**	113	6 (5,3)	NB [NB; NB]	84	5 (6,0)	NB [7,4; NB]	1,30 [0,39; 4,26] p=0,670	**0,047**
	65-74	373	17 (4,6)	NB [40,5; NB]	216	15 (6,9)	23,2 [8,6; NB]	2,77 [1,34; 5,74] **p=0,006**	
	75-84	384	27 (7,0)	NB [37,1; NB]	209	8 (3,8)	NB [NB; NB]	0,69 [0,31; 1,52] p=0,357	
	≥85*	85	2 (2,4)	NB [NB; NB]	45	3 (6,7)	NB [3,7; NB]	--	

* Subgruppenkategorie-Endpunkt-Kombination hat weniger als 10 Ereignisse.

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

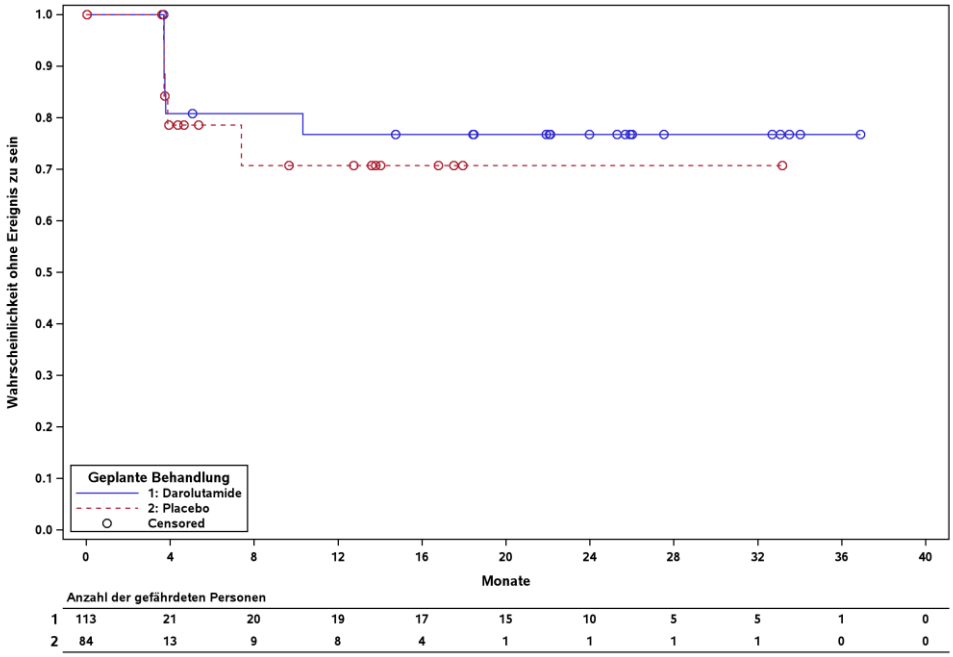


Abbildung 196: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter <65 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

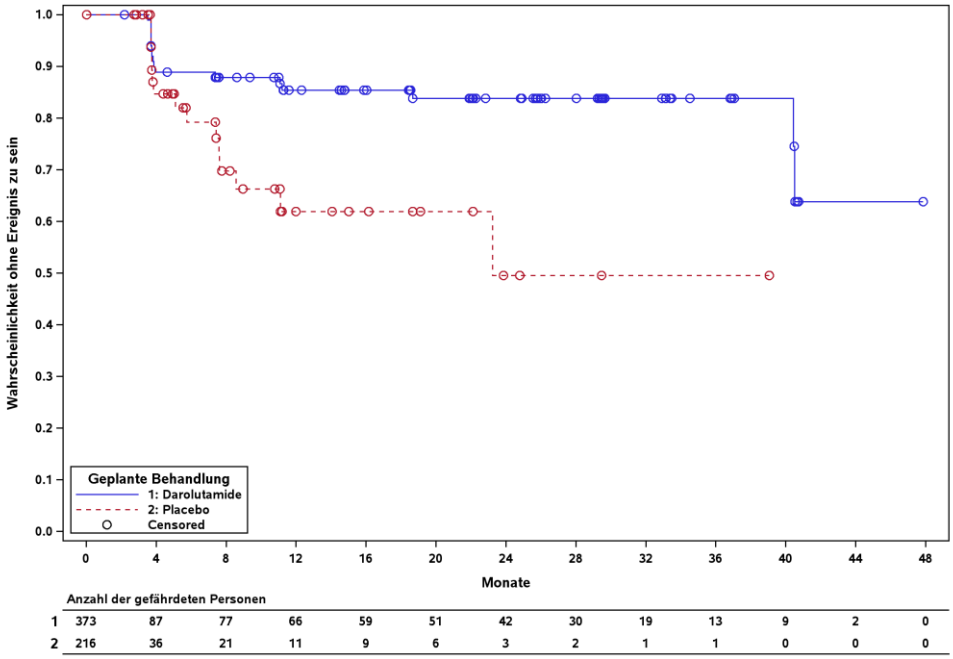


Abbildung 197: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 65-74 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

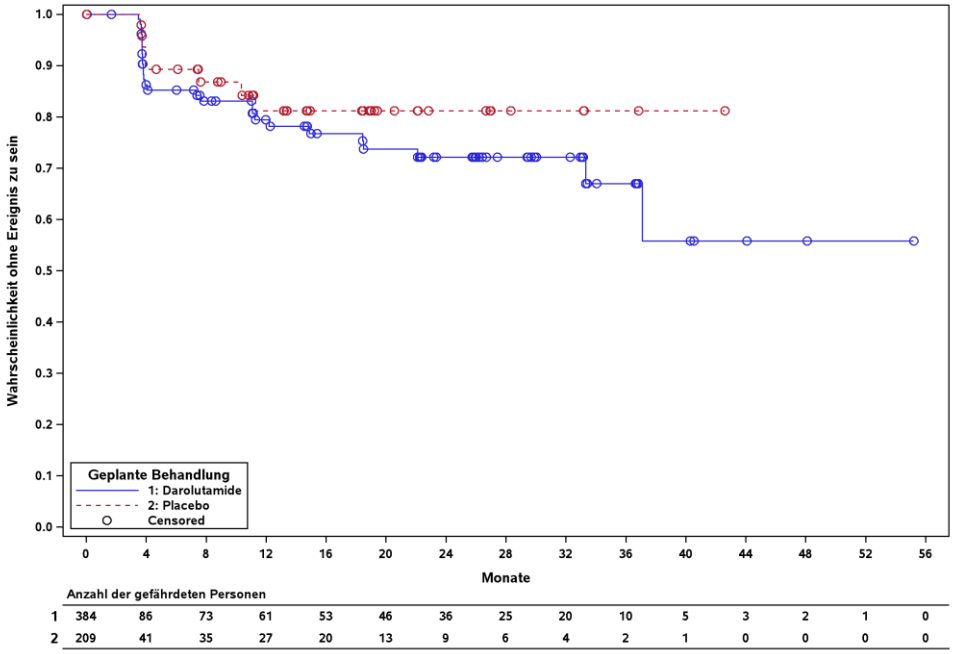


Abbildung 198: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe Alter 75-84 Jahre der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-124: Subgruppenauswertung für „EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8) nach geografischer Region der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020f]

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Geografische Region	**Nord-amerika**	108	23 (21,3)	NB [22,1; NB]	76	30 (39,5)	14,7 [7,4; NB]	2,34 [1,35; 4,05] **p=0,002**	**0,046**
	Asia Pacific	119	21 (17,6)	NB [33,2; NB]	67	7 (10,4)	33,2 [NB; NB]	0,85 [0,36; 2,04] p=0,720	
	Europa	621	173 (27,9)	NB [29,5; NB]	346	86 (24,9)	30,1 [25,6; NB]	1,11 [0,85; 1,44] p=0,436	
	RoW	107	36 (33,6)	18,5 [8,0; NB]	65	20 (30,8)	14,8 [4,9; NB]	1,02 [0,59; 1,77] p=0,930	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Full Analysis Set* (ITT-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

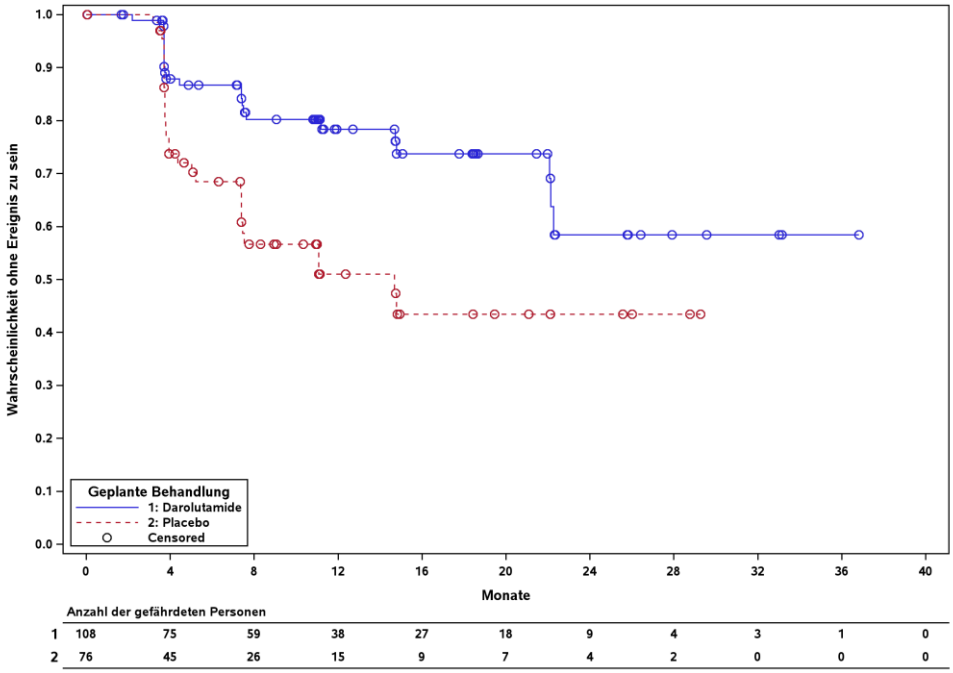


Abbildung 199: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

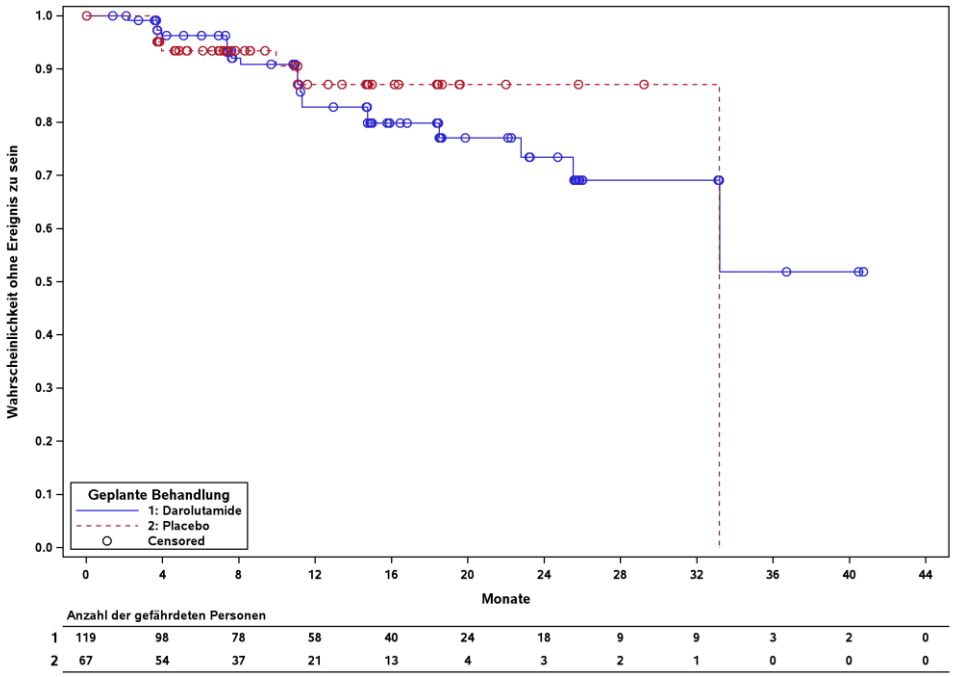


Abbildung 200: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

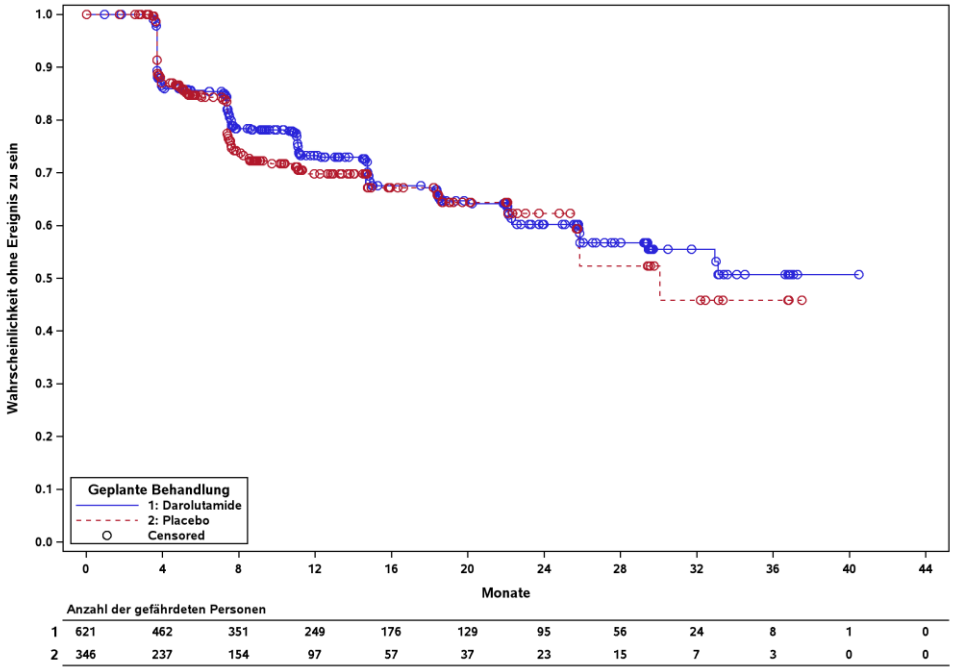


Abbildung 201: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

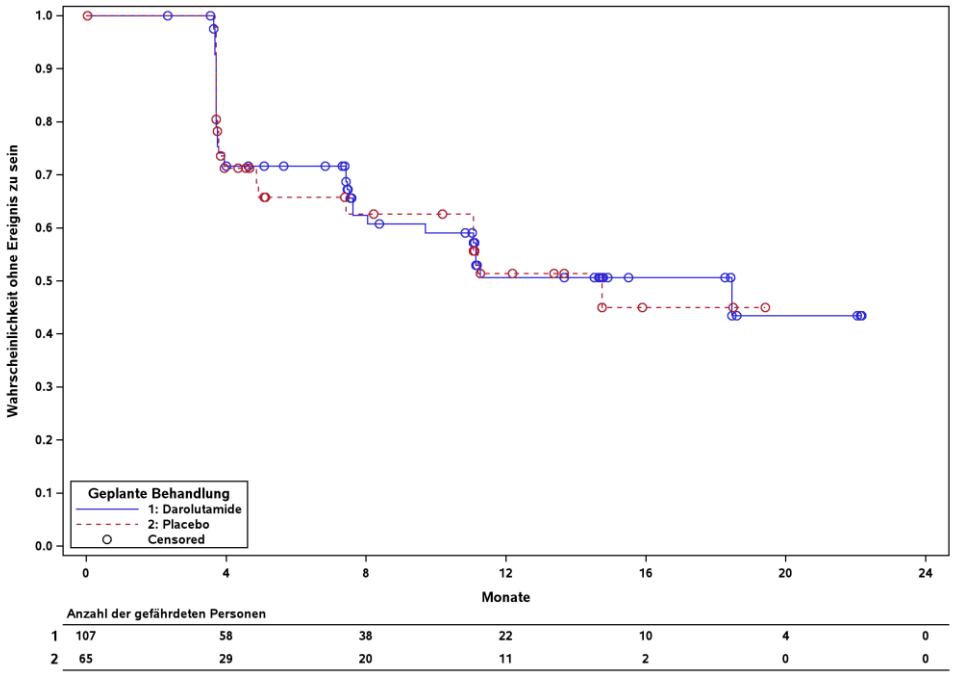


Abbildung 202: Kaplan-Meier-Kurve für „„EORTC QLQ-PR25“ – Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8)“ nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich für den 1. sowie den 2. Datenschnitt zum Zeitpunkt von Visite 4 eine statistisch signifikante Interaktion (p=0,007) für die Verschlechterung (MID 3) der Subskala Funktionelles Wohlbefinden des FACT-P in der Subgruppenkategorie *Geografische Region*. Die Werte sind identisch für den 1. sowie den 2. Datenschnitt, da zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts bereits alle Patienten die Visite 4 abgeschlossen hatten. Der signifikante Unterschied spiegelte sich in den geografischen Regionen *Asia Pacific* (p=0,008) zungunsten von Darolutamid sowie *Europa* (p=0,009) zugunsten von Darolutamid wider.

Darüber hinaus zeigten sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts statistisch signifikante Interaktionen für die Endpunkte „EORTC QLQ-PR25“ – Subskala Darmfunktion Verbesserung (MID 8) in der Subgruppenkategorie *Altersgruppe* (p=0,014) und „EORTC QLQ-PR25“- Subskala Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8) in der Subgruppenkategorie *Geografische Region* (p=0,046) auf. Für den Endpunkt „EORTC QLQ-PR25“ – Subskala Darmfunktion Verbesserung (MID 8) zeigte sich in der Subgruppenkategorie *Alter <65 Jahre* ein statistisch signifikantes Ergebnis (p=0,026) zuungunsten der Patienten in der Darolutamid-Population. Für den Endpunkt „EORTC QLQ-PR25“ Subskala Sexuelle Aktivität Verbesserung (MID 8) zeigte sich in der Subgruppenkategorie *Geografische Region Nordamerika* ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis (p=0,002) zuungunsten der Patienten in der Darolutamid-Population. Im Gegensatz zu diesen signifikanten Ergebnissen zeigten sich für die Endpunkte auf Hauptebene keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts traten in der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch signifikante Interaktionen für die Endpunkte „EORTC QLQ-PR25“ – Subskala Darmfunktion Verbesserung (MID 8) und „EORTC QLQ-PR25“ – Subskala Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8) jeweils in der Subgruppenkategorie *Altersgruppe* (p=0,009 bzw. 0,047) auf. Auch hier zeigte sich das signifikante Ergebnis für den Endpunkt „EORTC QLQ-PR25“ – Subskala Darmfunktion Verbesserung (MID 8) in der Subgruppenkategorie *Alter <65 Jahre* (p=0,018) zuungunsten der Patienten in der Darolutamid-Population. Für den Endpunkt „EORTC QLQ-PR25“ – Subskala Inkontinenzhilfe Verbesserung (MID 8) trat in der Subgruppenkategorie *Alter 65-74 Jahre* ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,006) zuungunsten von Darolutamid auf. Für beide Endpunkte zeigten sich auf Hauptebene keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt lässt sich bei den untersuchten Subgruppen kein Muster erkennen, wodurch ein Effektunterschied zwischen Patientegruppen aufgedeckt werden könnte. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-125: Interaktionsterms (p-Werte) der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit der Studie ARAMIS

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
Unerwünschte Ereignisse						
Jegliche UE 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,771	0,076	0,508	0,739	0,989	0,162
Jegliche UE 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,537	0,177	0,691	0,476	0,560	0,163
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,905	0,147	0,379	0,810	0,743	0,167
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,708	0,292	0,458	0,888	0,789	0,160
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,943	0,330	0,278	**0,047**	0,400	0,850
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,900	0,382	0,625	0,102	0,439	0,925
Jegliche TEAE 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,722	**0,035**	0,986	0,399	0,929	0,959
Jegliche TEAE 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,301	0,130	0,692	0,237	0,472	0,858
Jegliche TRAE 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,963	0,456	0,362	0,965	0,464	0,984
Jegliche TRAE 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,976	0,461	0,540	0,580	0,380	0,989
Jegliche SUE 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,616	0,251	0,145	0,378	0,123	0,377

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
Jegliche SUE 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,800	0,468	0,410	0,191	0,082	0,451
Jegliche TESAE 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,809	0,298	0,100	0,632	0,062	0,492
Jegliche TESAE 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,929	0,486	0,330	0,297	**0,048**	0,429
Jegliche TRSAE 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,669	1,000	0,285	0,162	0,378	1,000
Jegliche TRSAE 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,593	0,934	0,506	0,148	0,444	1,000
Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,999	0,718	0,113	0,657	0,616	0,195
Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,813	0,950	0,130	0,840	0,560	0,535
Jegliche zum Tode führenden UE 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,528	0,287	0,952	0,090	0,489	0,535
Jegliche zum Tode führenden UE 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,574	0,346	0,766	0,084	0,496	0,514
AESI - Knochenfraktur 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,458	0,256	0,939	0,863	0,940	0,885
AESI - Knochenfraktur 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,323	0,055	0,631	0,789	0,405	0,681
AESI – Knochenfraktur nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,346	0,224	0,837	0,821	0,992	0,977
AESI - Knochenfraktur nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,450	**0,047**	0,678	0,854	0,426	0,761

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
AESI - Knochenfraktur nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,995	0,677	0,263	0,638	0,969	0,809
AESI - Knochenfraktur nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,950	0,582	0,709	0,984	0,741	0,757
AESI - Sturz 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,641	0,361	0,776	0,937	0,836	0,850
AESI - Sturz 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,511	0,395	0,771	0,744	0,430	0,886
AESI - Sturz nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,723	0,155	0,312	0,993	0,733	0,736
AESI - Sturz nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,566	0,238	0,809	0,848	0,362	0,783
AESI - Sturz nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,995	1,000	0,427	0,425	0,830	1,000
AESI - Sturz nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,968	0,443	0,724	0,365	0,910	1,000
AESI - Krampfanfall 1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,000	1,000	0,996	1,000	0,997	1,000
AESI - Krampfanfall 2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,000	1,000	0,994	1,000	0,995	1,000
AESI - Krampfanfall nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,000	1,000	0,996	1,000	0,997	1,000
AESI - Krampfanfall nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,000	1,000	0,995	1,000	0,997	1,000
AESI - Krampfanfall nach CTCAE Grad ≥3* 1. Datenschnitt (03.09.2018)						

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
AESI - Krampfanfall nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,000	1,000	0,999	1,000	0,999	1,000
AESI – Ermüdung 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,741	0,561	0,915	0,409	0,404	0,357
AESI – Ermüdung 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,348	0,621	0,322	0,337	0,890	0,528
AESI – Ermüdung nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,809	0,381	0,821	0,505	0,375	0,327
AESI – Ermüdung nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,460	0,495	0,470	0,399	0,895	0,515
AESI – Ermüdung nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,882	0,924	0,989	0,454	0,533	1,000
AESI – Ermüdung nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,807	0,718	0,988	0,486	0,529	0,961
AESI – Gewicht erniedrigt 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,682	0,342	0,542	0,649	0,197	1,000
AESI – Gewicht erniedrigt 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,594	0,613	0,270	0,989	0,629	0,662
AESI – Gewicht erniedrigt nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,682	0,342	0,542	0,649	0,197	1,000
AESI – Gewicht erniedrigt nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,594	0,613	0,270	0,989	0,629	0,662
AESI – Gewicht erniedrigt nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018) *	--	--	--	--	--	--
AESI – Gewicht erniedrigt nach	--	--	--	--	--	--

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019) *						
AESI – Pneumonie und Pneumonitis 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,484	0,952	0,765	0,836	0,658	0,284
AESI - Pneumonie und Pneumonitis 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,590	0,979	0,908	0,789	0,512	0,484
AESI – Pneumonie und Pneumonitis nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,976	0,998	0,941	0,979	0,706	0,322
AESI - Pneumonie und Pneumonitis nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,949	0,999	0,648	0,995	0,349	0,579
AESI – Pneumonie und Pneumonitis nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,997	0,999	0,579	0,917	0,910	1,000
AESI - Pneumonie und Pneumonitis nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,994	0,958	0,435	0,997	0,848	1,000
AESI – Diabetes mellitus & Hyperglykämie 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,163	0,645	0,140	0,979	0,639	0,477
AESI – Diabetes mellitus & Hyperglykämie 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,286	0,619	0,448	0,637	0,696	0,590
AESI – Diabetes mellitus & Hyperglykämie nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,985	0,674	0,322	0,981	0,444	0,516
AESI – Diabetes mellitus & Hyperglykämie nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,271	0,840	0,768	0,914	0,690	0,373
AESI – Diabetes mellitus & Hyperglykämie	0,945	1,000	0,992	0,757	0,270	0,843

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)						
AESI – Diabetes mellitus & Hyperglykämie nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,932	0,910	0,991	0,783	0,331	0,944
AESI – Niereninsuffizienz 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,847	0,981	**0,038**	0,296	0,316	0,995
AESI – Niereninsuffizienz 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,813	0,974	0,128	0,712	0,565	0,573
AESI – Niereninsuffizienz nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,744	0,963	**0,047**	0,233	0,420	0,987
AESI – Niereninsuffizienz nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,720	0,921	0,159	0,608	0,706	0,541
AESI – Niereninsuffizienz nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,000	1,000	0,993	1,000	0,995	1,000
AESI – Niereninsuffizienz nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,000	1,000	0,993	1,000	0,994	1,000
AESI – Ausschlag 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,938	0,951	0,989	0,632	0,189	1,000
AESI – Ausschlag 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,994	0,773	0,987	0,562	0,127	1,000
AESI – Ausschlag nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,973	0,889	0,989	0,720	0,161	1,000
AESI – Ausschlag nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,975	0,776	0,987	0,652	0,113	1,000

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
AESI – Ausschlag nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000
AESI – Ausschlag nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,000	1,000	0,996	1,000	0,995	1,000
AESI – Benommenheit 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,792	0,237	0,769	0,959	0,719	0,865
AESI – Benommenheit 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,967	0,184	0,944	0,864	0,481	0,895
AESI – Benommenheit nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,792	0,237	0,769	0,959	0,719	0,865
AESI – Benommenheit nach CTCAE Grad <3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,967	0,184	0,944	0,865	0,481	0,895
AESI – Benommenheit nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,000	1,000	0,995	1,000	0,996	1,000
AESI – Benommenheit nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,000	1,000	0,995	1,000	0,996	1,000
AESI – zerebrale Ischämie 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,997	0,992	0,841	0,393	0,133	0,859
AESI – zerebrale Ischämie 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,977	0,975	0,523	0,375	**0,047**	0,820
AESI – zerebrale Ischämie nach CTCAE Grad <3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,000	1,000	0,992	1,000	0,992	1,000
AESI – zerebrale Ischämie nach CTCAE Grad <3	1,000	1,000	0,992	1,000	0,992	1,000

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
2. Datenschnitt (15.11.2019)						
AESI – zerebrale Ischämie nach CTCAE Grad ≥3 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,888	1,000	0,549	0,404	**0,021**	0,958
AESI – zerebrale Ischämie nach CTCAE Grad ≥3 2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,000	0,984	0,291	0,569	**0,011**	0,890
QT-Verlängerung						
Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,734	0,577	0,780	0,103	0,954	0,849
Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,938	0,658	0,741	0,081	0,928	0,847
Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,931	0,059	0,129	0,819	0,518	0,345
Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,906	0,053	0,107	0,721	0,588	0,356
Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,517	1,000	0,116	0,781	0,736	0,986
Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,460	1,000	0,103	0,712	0,754	0,991
Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn 1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,669	0,526	0,156	0,913	0,335	0,205

Endpunkt	Subgruppe					
	Altersgruppe (<65, 65-74, 75-84, ≥85 Jahre)	**Geografische Region** (Nordamerika, Asia Pacific, Europa, RoW)	**Gleason-Score** (≥7 vs. <7)	**eGFR zu Studienbeginn** (normal, leicht erhöht, mäßig erhöht, deutlich erhöht)	**Einsatz von Statinen** (ja vs. nein)	**Einschränkung der Leberfunktion** (normal, leicht, mäßig oder deutlich eingeschränkt)
Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn 2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,711	0,339	0,208	0,854	0,319	0,175

k. A.: keine Angabe

*Der Subgruppen-Interaktionstest konnte aufgrund fehlender Ereignisse nicht durchgeführt werden.

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f, Bayer Vital GmbH 2020g]

Tabelle 4-126: Subgruppenauswertung für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ nach eGFR zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
eGFR zu Studienbeginn	**normal**	412	109 (26,5)	NB [33,1, NB]	230	38 (16,5)	NB [NB; NB]	1,62 [1,12; 2,35] **p=0,010**	**0,047**
	leicht erhöht	422	127 (30,1)	NB [36,1; NB]	248	69 (27,8)	NB [35,8; NB]	0,97 [0,72; 1,30] p=0,844	
	mäßig oder deutlich erhöht	120	44 (36,7)	30,3 [26,7; 34,3]	76	30 (39,5)	23,3 [16,3; NB]	0,89 [0,56; 1,42] p=0,620	

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
eGFR zu Studienbeginn	**normal**	412	109 (26,5)	NB [33,1, NB]	230	38 (16,5)	NB [NB; NB]	1,62 [1,12; 2,35] **p=0,010**	**0,047**

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

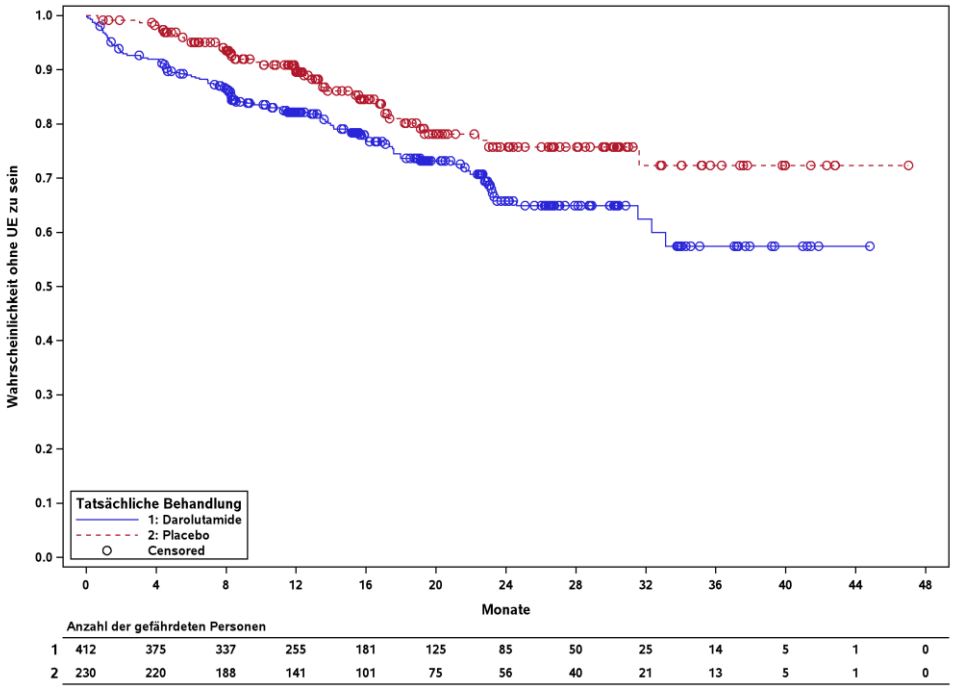


Abbildung 203: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ nach Subgruppe eGFR normal zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

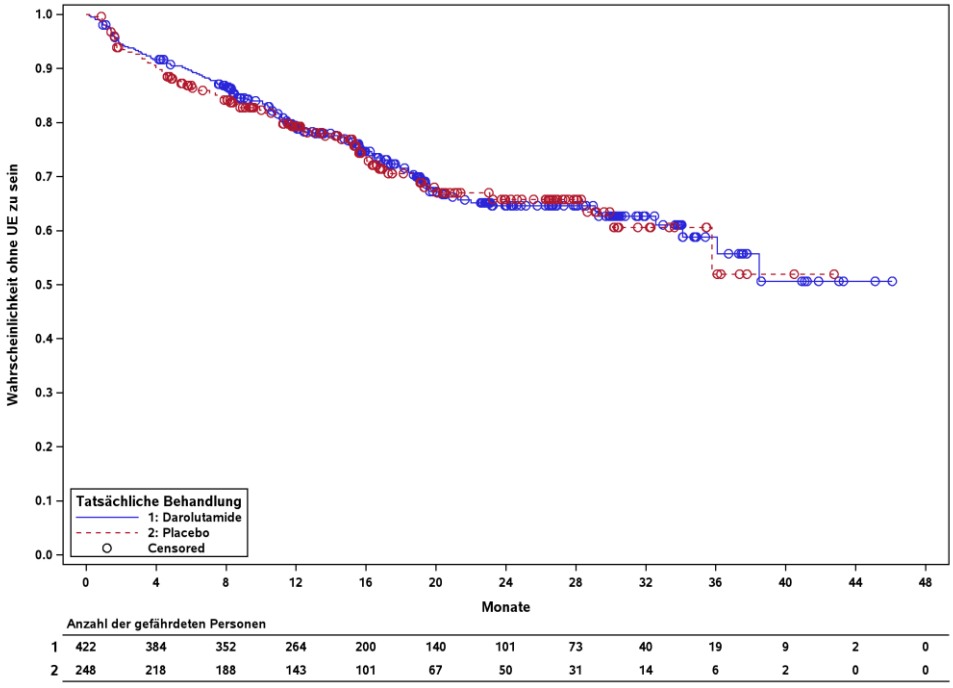


Abbildung 204: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ nach Subgruppe eGFR leicht erhöht zu Studienbeginn der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-127: Subgruppenauswertung für „Jegliche TEAE“ nach geografischer Region der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Geografische Region	**Nord-amerika**	107	101 (94,4)	1,4 [1,2; 2,4]	76	66 (86,8)	1,9 [1,3; 3,4]	1,25 [0,92; 1,71] p=0,160	**0,035**
	Asia Pacific	119	101 (84,9)	4,0 [2,5; 5,0]	67	41 (61,2)	8,1 [4,6; 16,7]	1,85 [1,28; 2,66] **p≤0,001**	
	Europa	621	504 (81,2)	4,2 [3,6; 4,6]	346	266 (76,9)	4,2 [3,8; 4,6]	1,03 [0,89; 1,20] p=0,673	
	RoW	107	88 (82,2)	2,8 [1,7; 4,3]	65	53 (81,5)	3,2 [1,4; 4,7]	1,02 [0,73; 1,44] p=0,889	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

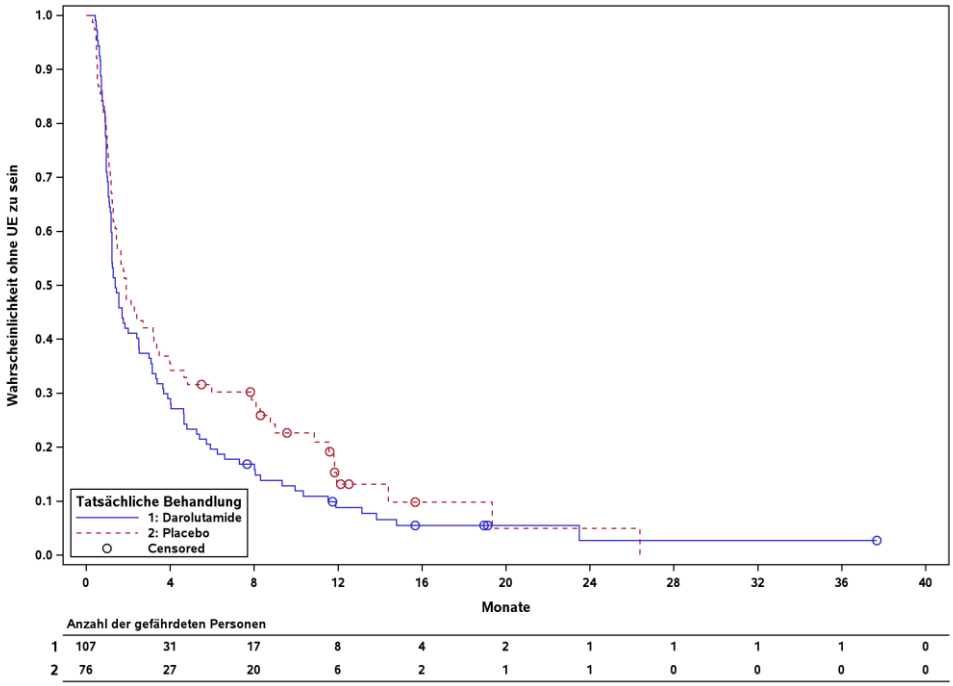


Abbildung 205: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

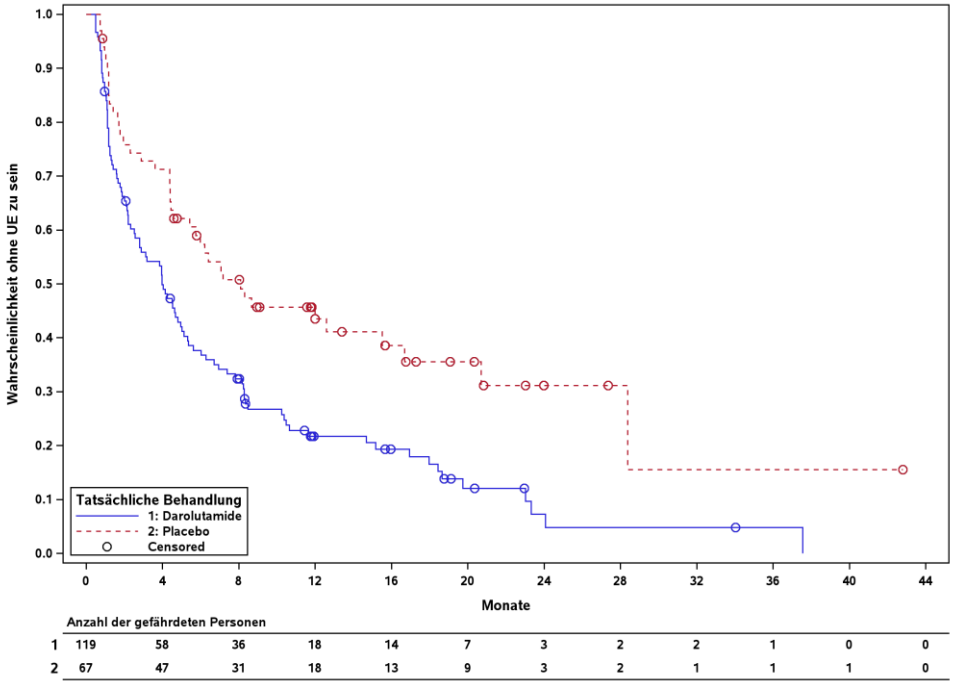


Abbildung 206: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

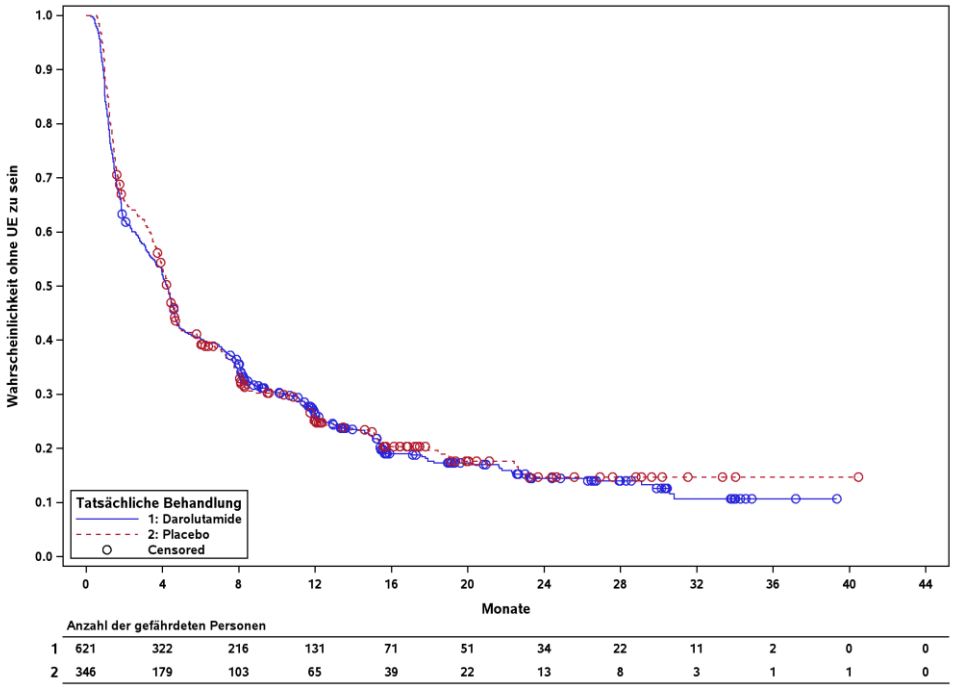


Abbildung 207: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

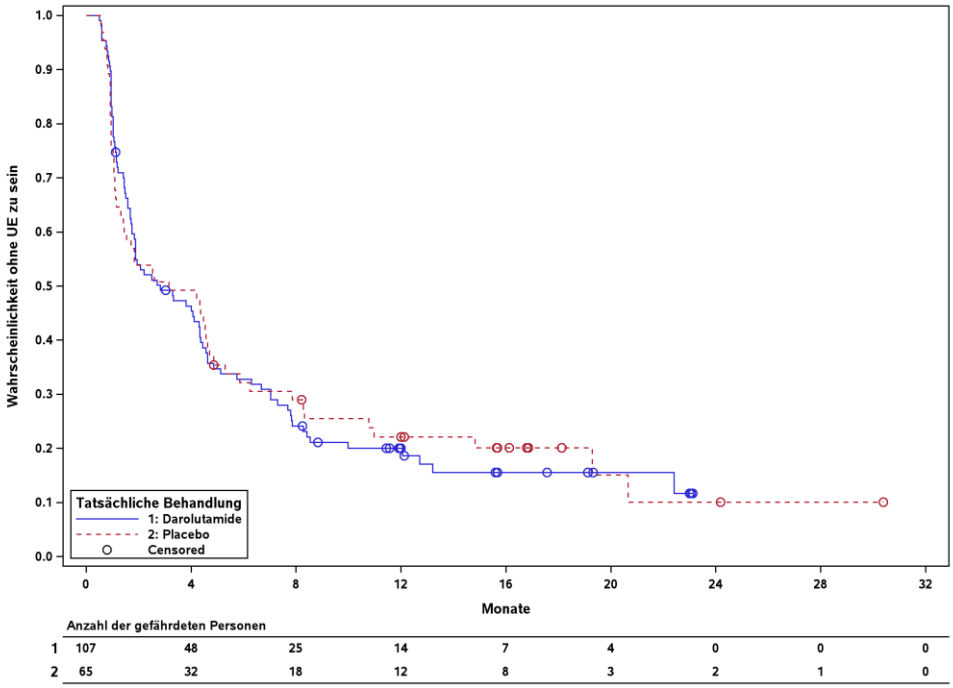


Abbildung 208: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TEAE“ nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-128: Einsatz von Statinen Subgruppenauswertung für „Jegliche TESAE“ nach Einsatz von Statinen der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Einsatz von Statinen	**Ja**	324	129 (39,8)	42,2 [35,0; NB]	205	52 (25,4)	NB [NB; NB]	1,51 [1,09; 2,09] **p=0,012**	**0,048**
	Nein	630	177 (28,1)	NB [NB; NB]	349	88 (25,2)	NB [52,5; NB]	0,99 [0,77; 1,28] p=0,967	

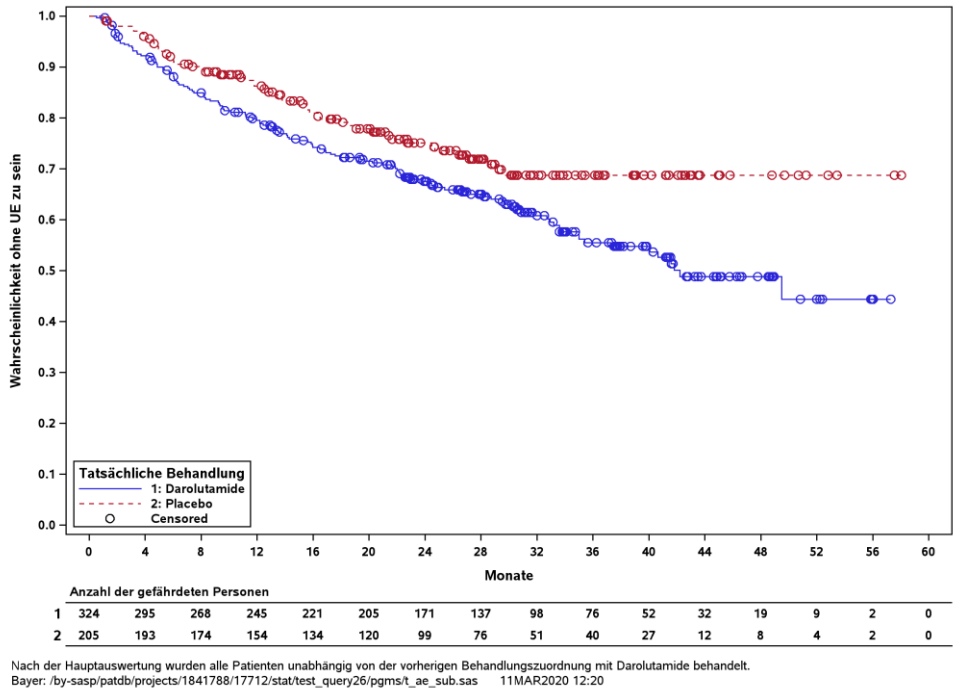
a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

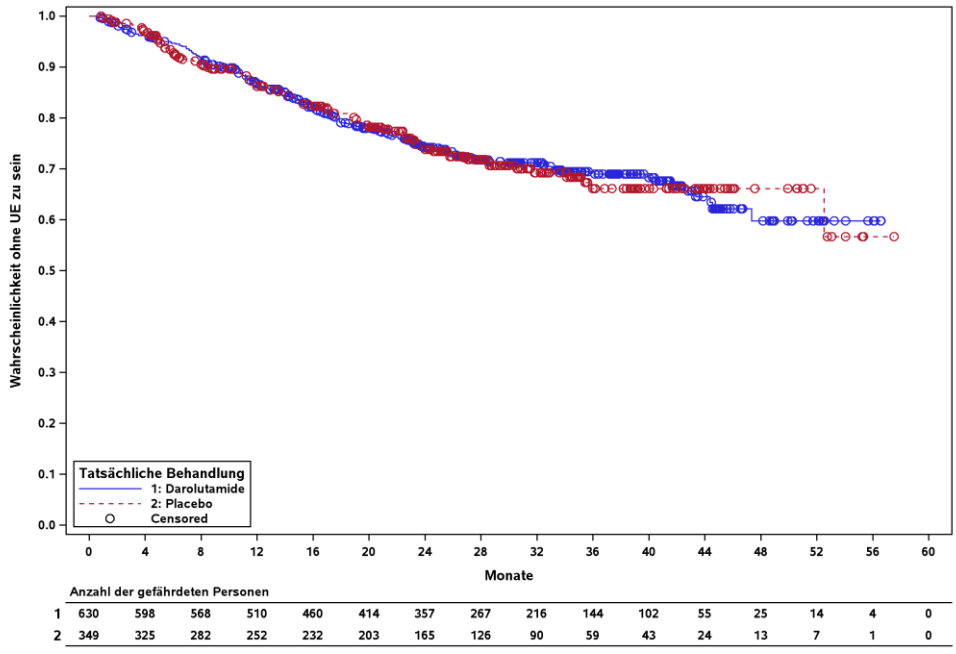
NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]



Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.
Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/test_query26/pgms/t_ae_sub.sas 11MAR2020 12:20

Abbildung 209: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TESAE“ nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Ja der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]



Nach der Hauptauswertung wurden alle Patienten unabhängig von der vorherigen Behandlungszuordnung mit Darolutamide behandelt.
Bayer: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/test_query26/pgms/t_ae_sub.sas 11MAR2020 12:20

Abbildung 210: Kaplan-Meier-Kurve für „Jegliche TESAE“ nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Nein der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-129: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach geografischer Region der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Geografische Region	**Nord-amerika**	107	6 (5,6)	NB [NB; NB]	76	8 (10,5)	NB [NB; NB]	0,46 [0,16; 1,32] p=0,147	**0,047**
	Asia Pacific	119	14 (11,8)	NB [NB; NB]	67	3 (4,5)	NB [NB; NB]	2,39 [0,68; 8,33] p=0,172	
	Europa	621	54 (8,7)	NB [NB; NB]	346	12 (3,5)	NB [NB; NB]	2,19 [1,17; 4,10] **p=0,014**	
	RoW	107	2 (1,9)	NB [NB; NB]	65	2 (3,1)	NB [NB; NB]	0,58 [0,08; 4,13] p=0,586	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

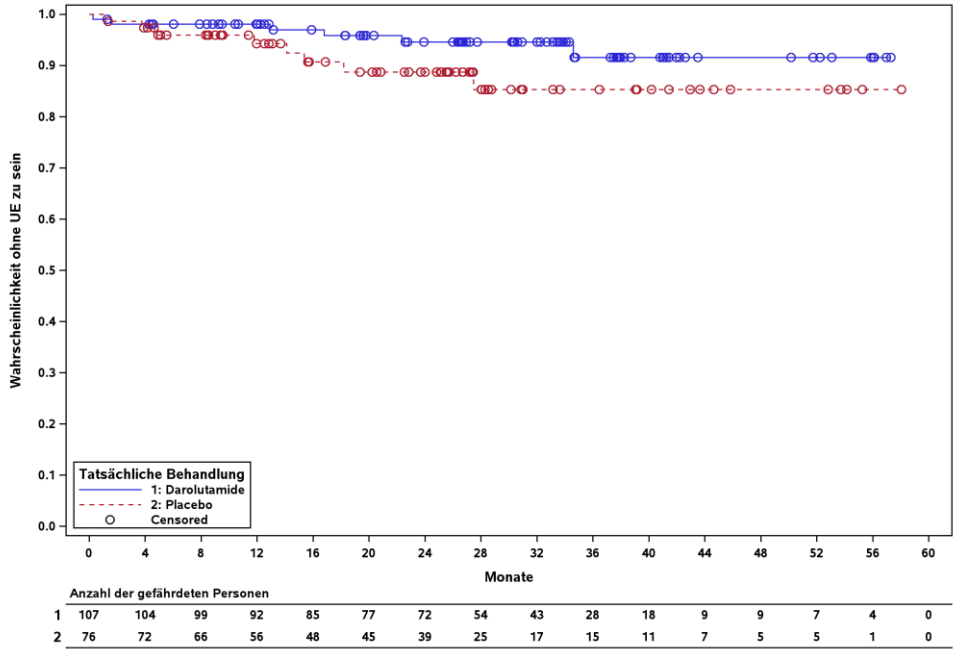


Abbildung 211: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach Subgruppe geografische Region Nordamerika der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

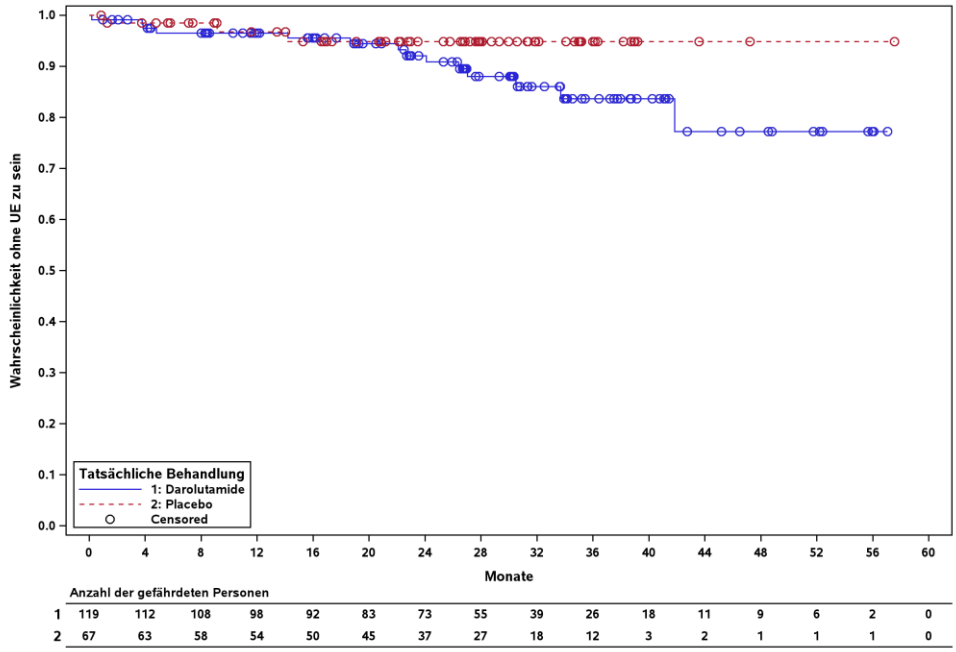


Abbildung 212: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach Subgruppe geografische Region Asia Pacific der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

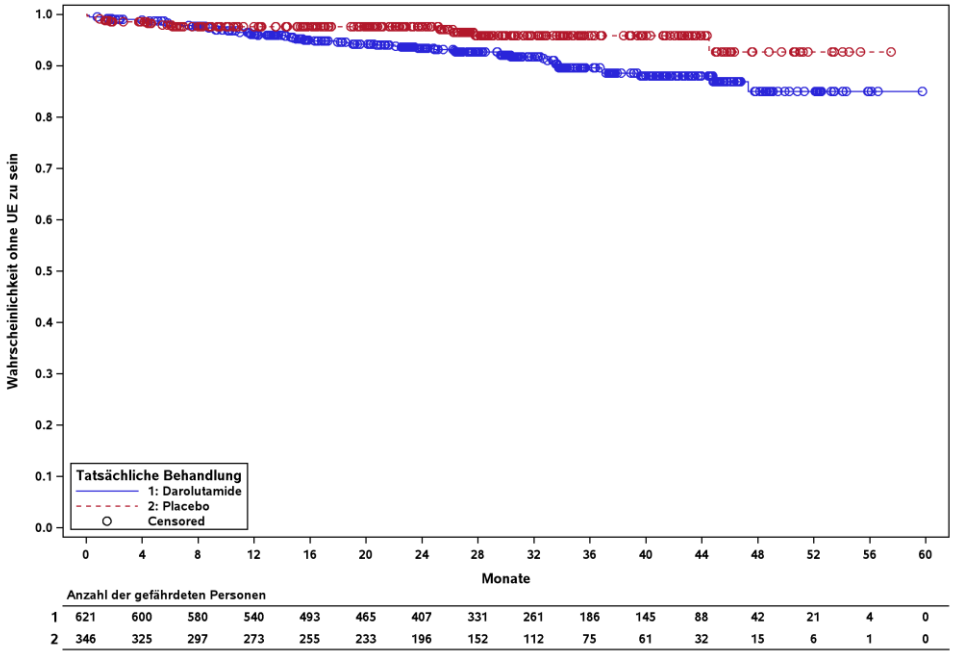


Abbildung 213: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach Subgruppe geografische Region Europa der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

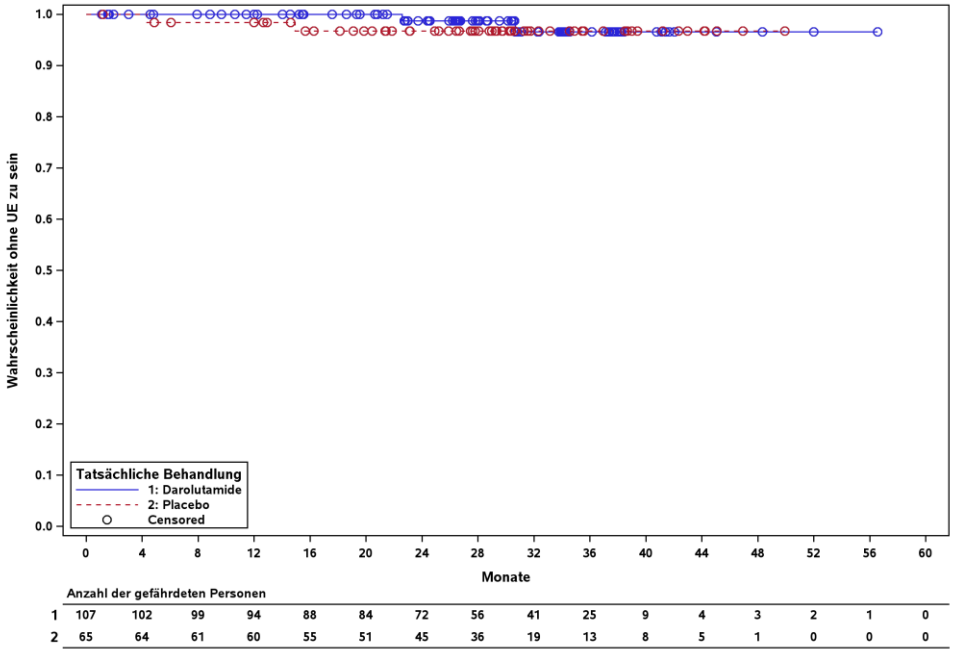


Abbildung 214: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Knochenfraktur nach Subgruppe geografische Region RoW der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-130: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - Niereninsuffizienz nach Gleason-Score der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Gleason-Score	**Fehlend**	27	1 (3,7)	NB [NB; NB]	17	0 (0,0)	NB [NB; NB]	--	**0,038**
	≥7	710	16 (2,3)	NB [NB; NB]	395	14 (3,5)	NB [NB; NB]	0,59 [0,29; 1,21] p=0,151	
	<7	217	11 (5,1)	NB [NB; NB]	142	2 (1,4)	NB [NB; NB]	3,51 [0,78; 15,86] p=0,102	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

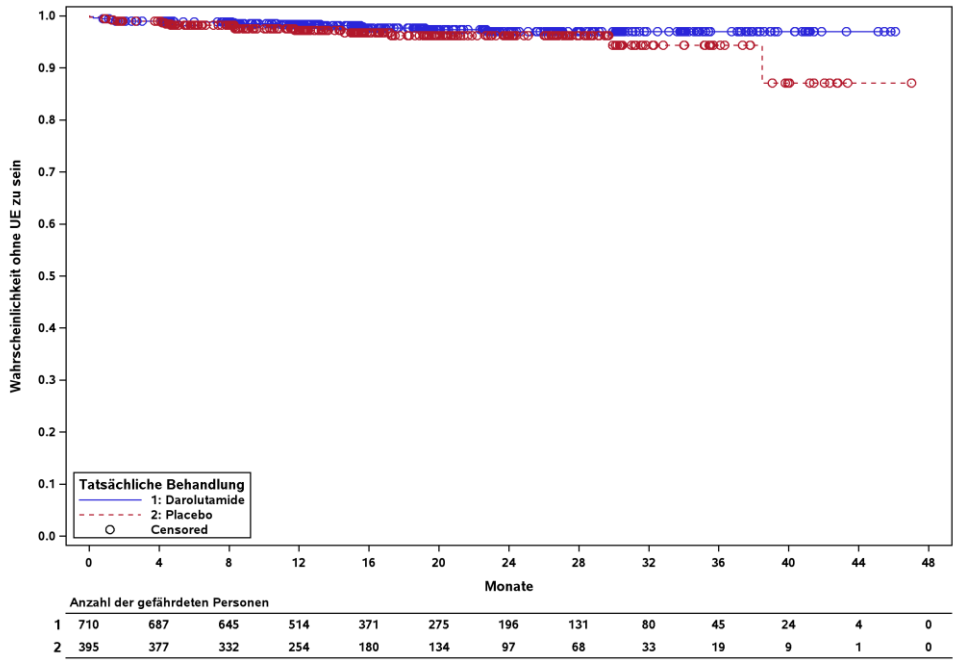


Abbildung 215: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - Niereninsuffizienz nach Subgruppe Gleason-Score bei Diagnose: ≥7 der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

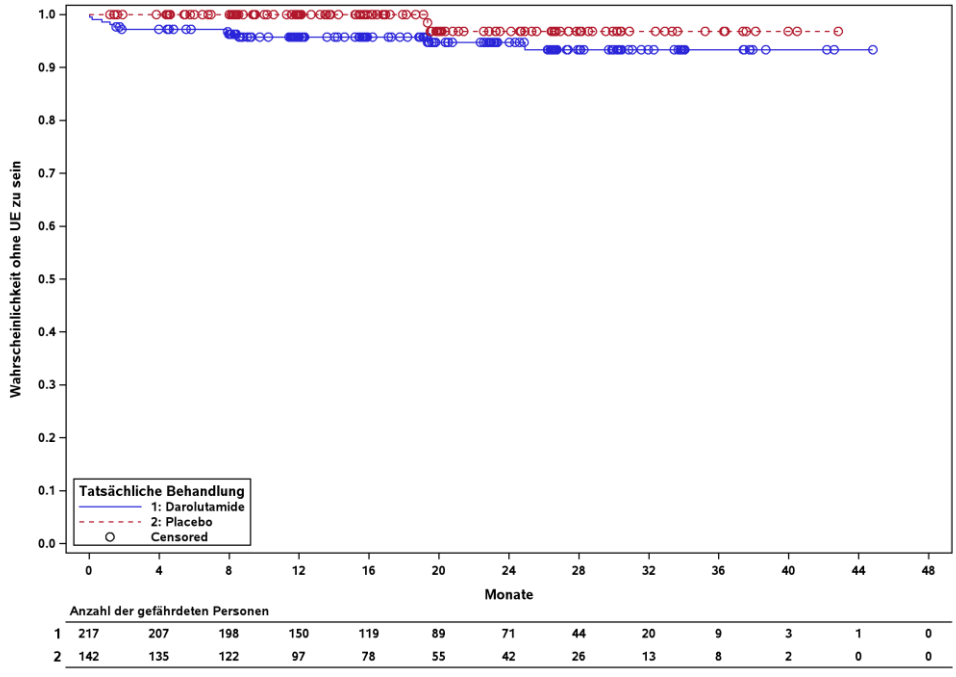


Abbildung 216: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - Niereninsuffizienz nach Subgruppe Gleason-Score bei Diagnose: <7 der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-131: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Niereninsuffizienz nach Gleason-Score der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Gleason-Score	**Fehlend**	27	1 (3,7)	NB [NB; NB]	17	0 (0,0)	NB [NB; NB]	--	**0,047**
	≥7	710	16 (2,3)	NB [NB; NB]	395	13 (3,3)	NB [NB; NB]	0,64 [0,31; 1,33] p=0,232	
	<7	217	11 (5,1)	NB [NB; NB]	142	2 (1,4)	NB [NB; NB]	3,51 [0,78; 15,86] p=0,102	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020f]

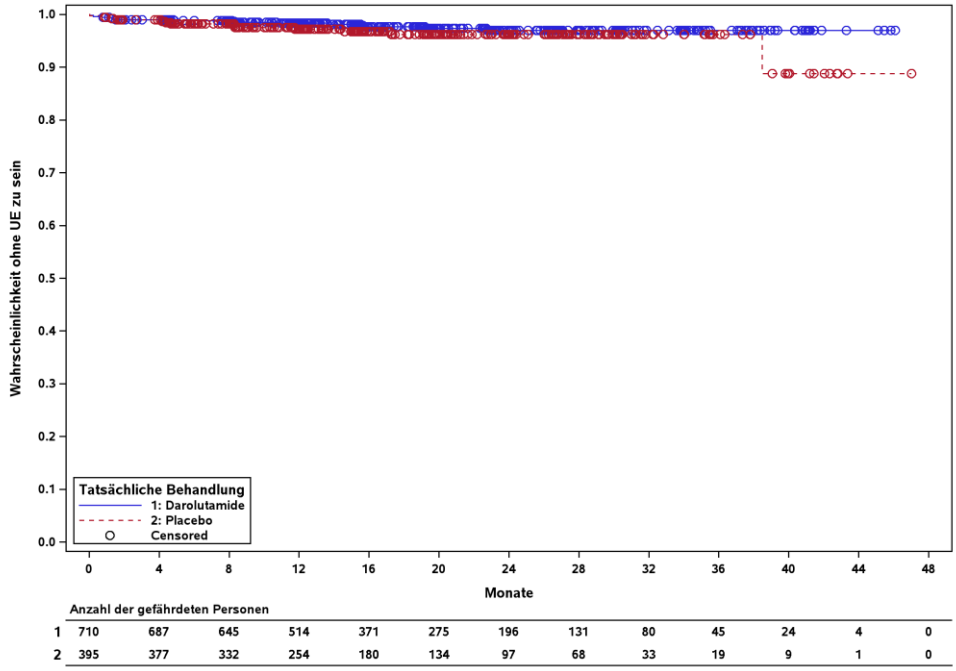


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Niereninsuffizienz nach Subgruppe Gleason-Score bei Diagnose: ≥7 der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

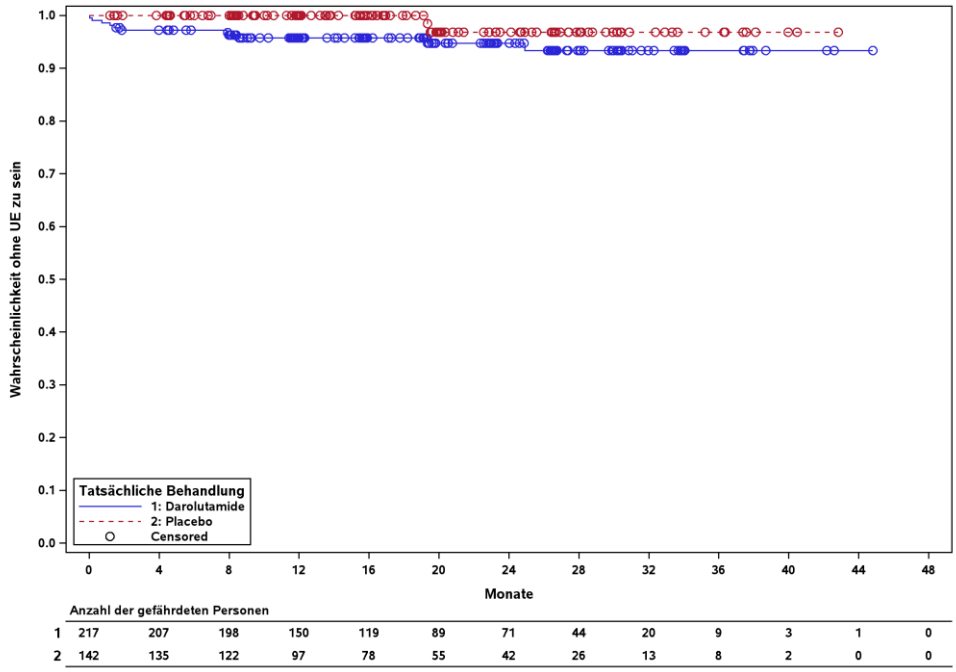


Abbildung 217: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ - Niereninsuffizienz nach Subgruppe Gleason-Score bei Diagnose: <7 der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-132: Einsatz von Statinen, Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - zerebrale Ischämie nach Einsatz von Statinen der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

		Darolutamid + ADT			**Placebo + ADT**			**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Einsatz von Statinen	**Ja**	324	11 (3,4)	NB [NB; NB]	205	2 (1,0)	NB [NB; NB]	3,08 [0,68; 13,92] p=0,144	**0,047**
	Nein	630	8 (1,8)	NB [NB; NB]	349	8 (2,3)	NB [NB; NB]	0,50 [0,19; 1,34] p=0,167	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

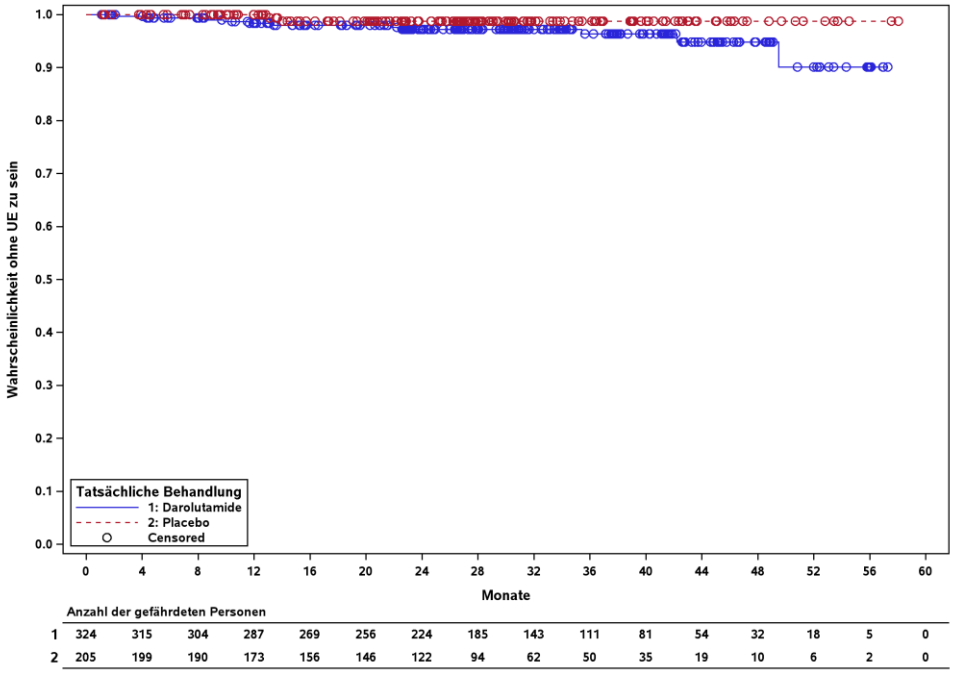


Abbildung 218: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Ja der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

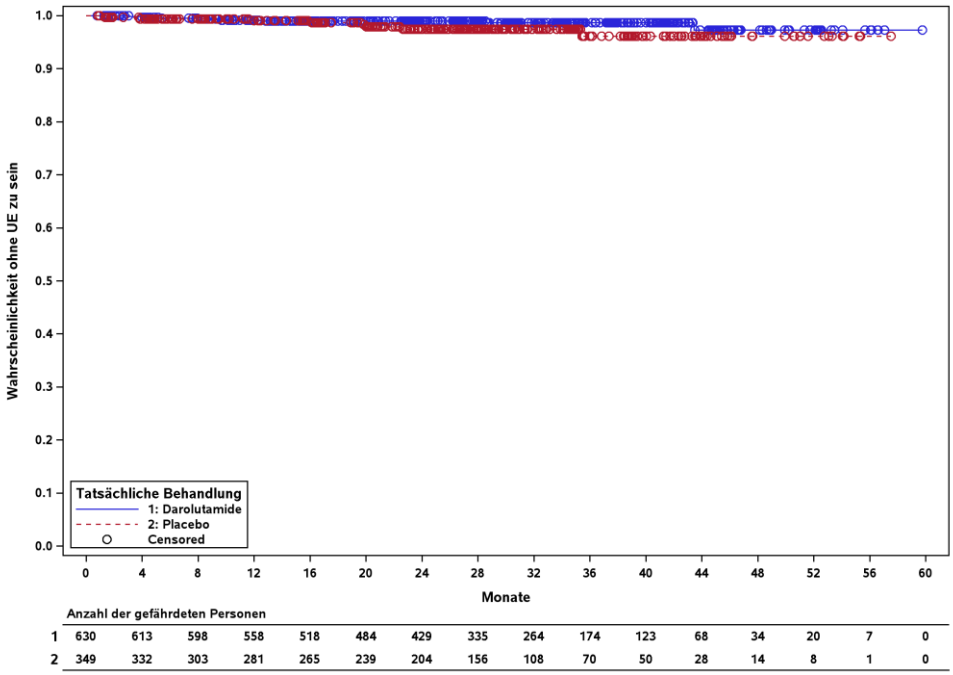


Abbildung 219: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI)“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Nein der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Tabelle 4-133: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Einsatz von Statinen der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Einsatz von Statinen	**Ja**	306	6 (2,0)	NB [NB; NB]	202	1 (0,5)	NB [NB; NB]	3,76 [0,45; 31,22] p=0,220	**0,021**
	Nein	648	2 (0,3)	NB [NB; NB]	352	6 (1,7)	NB [NB; NB]	0,16 [0,03; 0,81] **p=0,027**	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

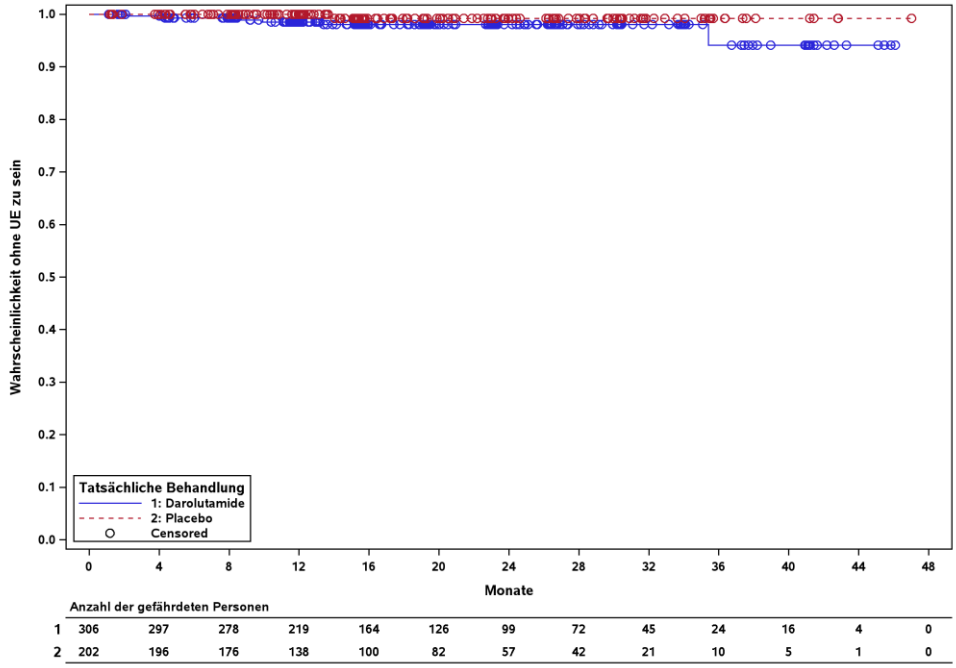


Abbildung 220: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Ja der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

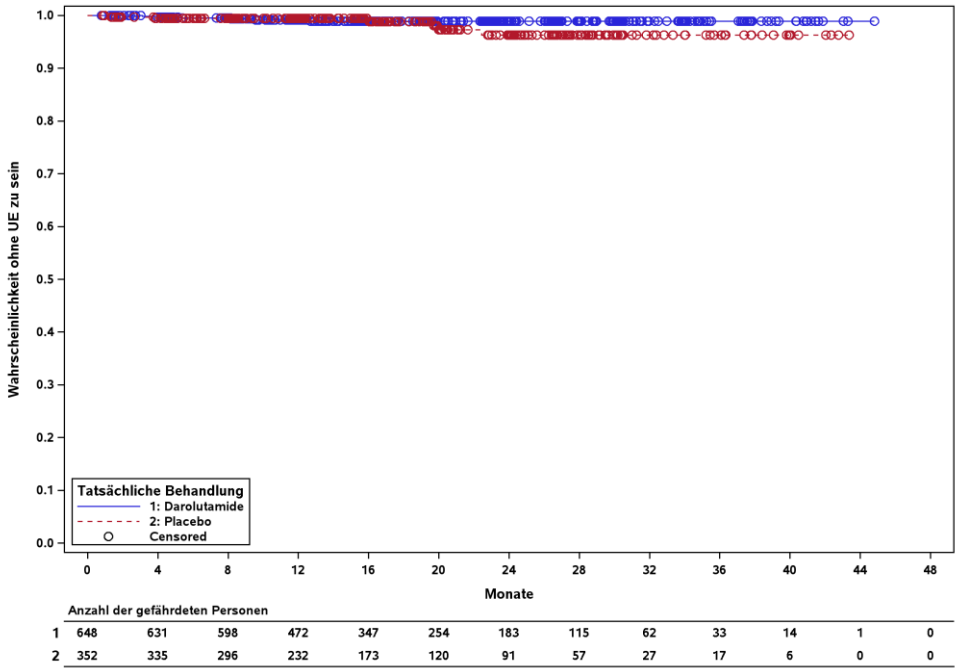


Abbildung 221: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Nein der Studie ARAMIS (1. Datenschnitt: 03.09.2018) [Bayer Vital GmbH 2020a]

Tabelle 4-134: Subgruppenauswertung für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Einsatz von Statinen der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019)

		Darolutamid + ADT			Placebo + ADT			Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
Subgruppe	**Kategorie**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**N[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Median [95%-KI] Monate**	**HR [95%-KI] p-Wert[b]**	**p-Wert Interaktion[c]**
Einsatz von Statinen	**Ja**	324	10 (3,1)	NB [NB; NB]	205	1 (0,5)	NB [NB; NB]	5,57 [0,71; 43,55] p=0,102	**0,011**
	Nein	630	4 (0,6)	NB [NB; NB]	349	8 (2,3)	NB [NB; NB]	0,24 [0,07; 0,81] **p=0,021**	

a: Alle Angaben beziehen sich auf die Analyse des *Safety Analysis Set* (SAF-Population).

b: Die *Hazard Ratio* basiert auf einem Cox-Regressionsmodell.

c: Cox-Regressionsmodell mit p-Wert des Interaktionsterms auf Basis des *type III sum of squares*-Test

NB: nicht berechenbar

Quelle: Analysen Value Dossier Studie ARAMIS [Bayer Vital GmbH 2020g]

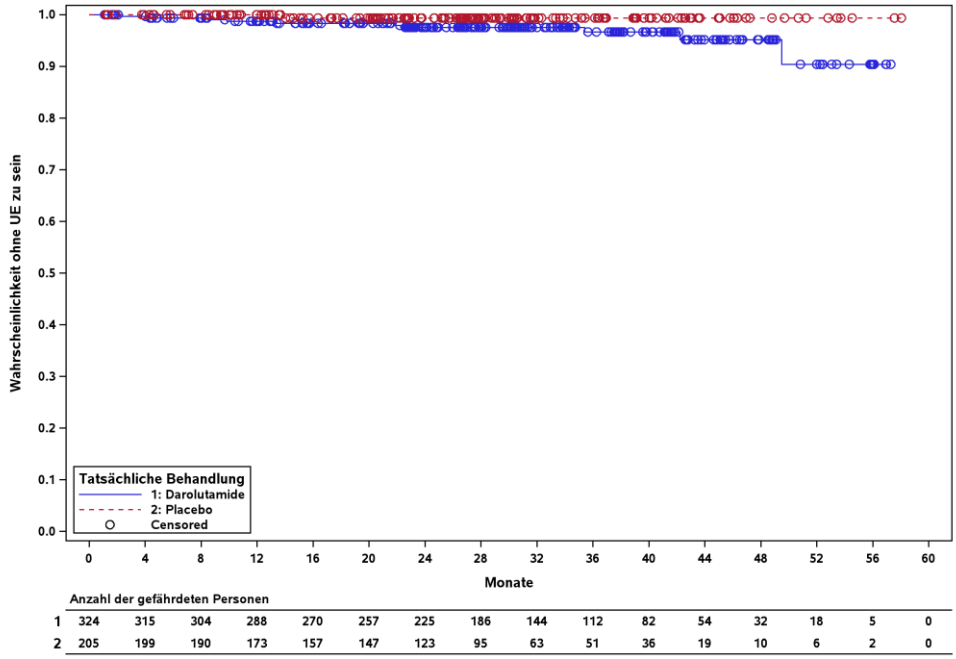


Abbildung 222: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Ja der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

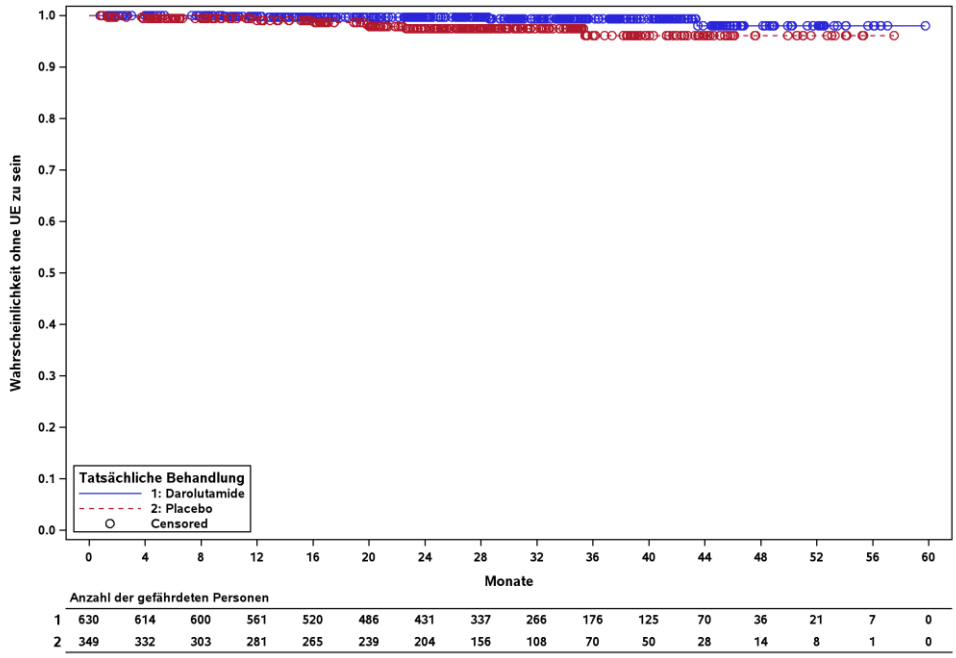


Abbildung 223: Kaplan-Meier-Kurve für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ - zerebrale Ischämie nach Subgruppe Nutzung von Statinen: Nein der Studie ARAMIS (2. Datenschnitt: 15.11.2019) [Bayer Vital GmbH 2020b]

Zusammenfassung der Subgruppenanalysen für die Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit

In der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit traten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts statistisch signifikante Interaktionen für die Endpunkte „Jegliche UE mit CTCAE Grad ≥3“ in der Subgruppenkategorie *eGFR zu Studienbeginn* (p=0,047), „Jegliche TEAE“ in der Subgruppenkategorie *Geografische Region* (p=0,035), „UE von besonderem Interesse (AESI)“ – Niereninsuffizienz in der Subgruppenkategorie *Gleason-Score* (p=0,038), „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ – Niereninsuffizienz in der Subgruppenkategorie *Gleason-Score* (p=0,047) sowie „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ – zerebrale Ischämie in der Subgruppenkategorie *Einsatz von Statinen* (p=0,021) auf.

Für den Endpunkt „Jegliche UE mit CTCAE Grad ≥3“ zeigte sich in der Subgruppenkategorie *eGFR zu Studienbeginn: normal* ein signifikantes Ergebnis (p=0,010) zuungunsten der Patienten in der Darolutamid-Population. Für den Endpunkt „Jegliche TEAE“ trat in der Subgruppenkategorie *Geografische Region: Asia Pacific* ein statistisch signifikanter Unterschied (p≤0,001) ebenfalls zuungunsten der Patienten in der Darolutamid-Population auf. Im Gegensatz zu diesen signifikanten Interaktionen zeigten sich für die Endpunkte auf Hauptebene keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigten sich statistisch signifikante Interaktionen für die Endpunkte „Jegliche TESAE“ in der Subgruppenkategorie *Einsatz von Statinen* (p=0,048), „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ – Knochenfraktur in der Subgruppenkategorie *Geografische Region* (p=0,047), „UE von besonderem Interesse (AESI)“ – zerebrale Ischämie in der Subgruppenkategorie *Einsatz von Statinen* (p=0,047) sowie für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ – zerebrale Ischämie in der Subgruppenkategorie *Einsatz von Statinen* (p=0,011).

Für den Endpunkt „Jegliche TESAE“ zeigte sich in der Subgruppenkategorie *Einsatz von Statinen: Ja* ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,012) zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid. Für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ – Knochenfraktur zeigte sich in der Subgruppenkategorie *Geografische Region: Europa* ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,014) zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid. Für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3“ – zerebrale Ischämie zeigte sich in der Subgruppenkategorie *Einsatz von Statinen: Nein* ein statistisch signifikanter Vorteil (p=0,021) für die Behandlung mit Darolutamid. Im Gegensatz zu den signifikanten Interaktionen traten für die Endpunkte auf Hauptebene, mit Ausnahme des Endpunktes „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3“ – Knochenfraktur zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Insgesamt lässt sich bei den untersuchten Subgruppen kein Muster erkennen, wodurch ein Effektunterschied zwischen Patientegruppen aufgedeckt werden könnte. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation.

Sämtliche Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant war, sind im separaten Anhang zu Modul 4 dargestellt [Bayer Vital GmbH 2020c, Bayer Vital GmbH 2020d].

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbezeichnung	Quelle
ARAMIS	**Protokoll der Studie** Bayer AG, 2019 Integrated Clinical Study Protocol, Version 5.0 - Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlle, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; Amendment 4, 06 JUL 2019 [Bayer AG 2019b] **Studienbericht der Studie** Bayer AG, 2019 Clinical Study Report, Version 1.0 – Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 8 FEB 2019 [Bayer AG 2019a] **Dokumentation der statistischen Methoden (SAP)** ***SAP Zulassungsstudie*** Bayer AG, 2019 SAP Supplement 4, Version 1.0, Data cut-off: 15.11.2019 – Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 04 DEC 2019 [Bayer AG 2019c]

Studienbezeichnung	Quelle
	Bayer AG, 2018 SAP, Version 4.2, Data cut-off: 03.09.2018 – Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 20 SEP 2018 [Bayer AG]
	SAP für Analysen Value Dossier Bayer AG, 2020 SAP Dossier, Version 2.0 Amendment, Data cut-off: 15.11.2019 - Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlle, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 05 NOV 2019 [Bayer Vital GmbH 2020e]
	Bayer AG, 2019 SAP Dossier, Version 2.0, Data cut-off: 15.11.2019 - Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlle, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 05 NOV 2019 [Bayer Vital GmbH 2019b]
	Bayer AG, 2019 SAP Dossier, Version 1.0, Data cut-off: 03.09.2018 - Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlle, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 13 SEP 2019 [Bayer Vital GmbH 2019a]
	Analysen Value Dossier (Ergebnisdokumente) Bayer Vital GmbH, 2020 Tables Value Dossier (1. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 03.09.2018 - Studie ARAMIS: Analyses for Value Dossier Darolutamide: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 23 APR 2020 [Bayer Vital GmbH 2020f]

Studienbezeichnung	Quelle
	Bayer Vital GmbH, 2020 Tables Value Dossier (2. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 15.11.2019 - Studie ARAMIS: Analyses for Value Dossier Darolutamide: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 24 APR 2020 [Bayer Vital GmbH 2020g] Bayer Vital GmbH, 2020 Figures Value Dossier (KM-Plots 1. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 03.09.2018 - Studie ARAMIS: Analyses for Value Dossier Darolutamide: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 23 APR 2020 [Bayer Vital GmbH 2020f] Bayer Vital GmbH, 2020 Figures Value Dossier (KM-Plots 2. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 15.11.2019 - Studie ARAMIS: Analyses for Value Dossier Darolutamide: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 24 APR 2020 [Bayer Vital GmbH 2020b] **Studienregistereinträge** ClinicalTrials.gov - NCT 02200614 [ClinicalTrials.gov 2020] EU Clinical Trials Register – EU-CTR 2013-003820-36 [EU Clinical Trials Register 2020] ICTRP Search Portal – [International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO 2016], EUCTR2013-003820-36-HU [International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO 2016]

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht relevant.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht relevant.

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 4-135: 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

Nicht relevant.

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 drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-136: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Nicht relevant.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht relevant.

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

Tabelle 4-137: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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

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

Tabelle 4-138: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht relevant.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht relevant.

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 4-139: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht relevant.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht relevant.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht relevant.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-140: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht relevant.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht relevant.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-141: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Nicht relevant.

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 4-142: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht relevant.

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

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

Tabelle 4-143: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht relevant.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht relevant.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht relevant.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht relevant.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht relevant.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-144: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

Nicht relevant.

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 4-145: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Nicht relevant.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Nicht relevant.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht relevant.

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 4.3.1.3.2.***

Nicht relevant.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht relevant.

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.

Evidenzklassifizierung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid in der Indikation „Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen“ liegt eine multizentrische doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie mit mehr als 1.500 Patienten vor (ARAMIS; NCT02200614). Ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen war darin definiert über eine Prostataspezifisches-Antigen (PSA)-Verdopplungszeit von ≤10 Monaten.

Die insgesamt 1.509 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder in den Darolutamid-Arm oder den Studienarm mit beobachtendem Abwarten (Placebo) randomisiert. In beiden Armen wurde zusätzlich eine Androgendeprivationstherapie mit einem GnRH-Agonisten oder -Antagonisten durch- bzw. fortgeführt, sofern keine Orchiektomie vorlag.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregister-recherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Mit der Studie ARAMIS liegt somit für die Bewertung des Zusatznutzens Evidenz der Stufe Ib vor [Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019d].

Verzerrungspotential

Studienebene

Die Qualität der ARAMIS-Studie ist als hoch einzustufen. Nach einem einheitlichen Studienprotokoll wurde in 409 Studienzentren in 36 Ländern im Zeitraum September 2014 bis Februar 2018 jeweils mindestens ein Patient randomisiert.

Die Studie wurde bis zum 1. Datenschnitt verblindet durchgeführt, so dass weder die Patienten, noch die behandelnden Ärzte oder die Mitarbeiter des Sponsors, welche an der Behandlung oder der Beurteilung der Patienten beteiligt waren, Kenntnis über die Gruppenzugehörigkeit der jeweiligen Patienten hatten. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden die Placebo-Tabletten mit identischem Aussehen und identischer Verpackung wie die Tabletten mit aktivem Wirkstoff bereitgestellt.

Die Analyse des primären Endpunkts und gleichzeitig erste Auswertung der Studie (1. Datenschnitt) war *a priori* für den Zeitpunkt geplant, zu dem etwa 385 MFS-Ereignisse beobachtet worden waren. Sie umfasste die doppelblinde Behandlungsphase. Die mediane Behandlungsdauer betrug zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (03.09.2018) für die Darolutamid-Patienten 14,8 Monate (N=955; Spanne: 0 bis 44,3 Monate) und für die Placebo-Patienten 11,0 Monate (N=554; Spanne: 0,1 bis 40,5 Monate). Nach dem 1. Datenschnitt wurde die Studie entblindet, und die Placebo-Patienten erhielten die Möglichkeit, auf Darolutamid zu wechseln (*Cross over*-Design). 200 Placebo-Patienten wurden zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts noch mit dem Studienmedikament behandelt; 170 davon setzten die Therapie in der sich anschließenden unverblindeten Studienphase mit Darolutamid fort.

Die finale Analyse (2. Datenschnitt) war *a priori* für den Zeitpunkt geplant, zu dem etwa 240 Todesfälle vorlagen. Die mediane Behandlungsdauer betrug zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.11.2019) für die Darolutamid-Patienten 25,8 Monate (N=955; Spanne: 0 bis 59 Monate) und für die Placebo-Patienten 11,0 Monate (N=554; Spanne: 1 bis 12 Monate).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene zum 1. Datenschnitt mit niedrig bewertet (vgl. 4.3.1.2.2, Anhang 4-F). Das Datenset des 2. Datenschnitts hingegen enthält auch Daten von Patienten in der *open-label*-Phase, die in der verblindeten Phase Placebo erhalten hatten und für die ein Behandlungswechsel nach Entblindung möglich war. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher anhand der signifikanten Ergebnisse des 1. Datenschnitts. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts dienen dazu, Ergebnisse des 1. Datenschnitts zu bestätigen.

Der Behandlungswechsel von Placebo zu Darolutamid nach Ende der doppelblinden Studienphase lässt erwarten, dass für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ eine Verzerrung zu Lasten von Darolutamid auftritt. Entgegen dieser Erwartung wurde im 2. Datenschnitt ein höherer Effekt als im 1. Datenschnitt beobachtet, der somit noch deutlicher zeigt, dass Darolutamid das Gesamtüberleben statistisch signifikant verlängert. In diesem Fall wird daher das Ausmaß des 2. Datenschnittes für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Endpunktebene

Neben der Mortalität (Gesamtüberleben), diversen Sicherheitsparametern und AESI wurden die Morbidität mittels der Endpunkte „Symptomatische skelettale Ereignisse“, „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“, „Schmerzprogression und -remission (BPI-SF)“, „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“, „Metastasenfreies Überleben“, „Progressionsfreies Überleben“ sowie der EQ-5D VAS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels FACT-P und EORTC QLQ-PR25 berücksichtigt. Diese Endpunkte sind etabliert, wurden als patientenrelevant eingestuft (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und sind im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA [European Medicines Agency (EMA) 2017] und der FDA [Food and Drug Administration (FDA) 2018] zur Planung klinischer Studien in der Onkologie bzw. beim Prostatakarzinom.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Der unterschiedlichen Behandlungsdauer im Darolutamid- und Placebo-Arm wurde bei allen kontinuierlichen Messparametern durch Responderanalysen Rechnung getragen.

Beleglage

Die randomisierte, kontrollierte Studie ARAMIS liefert mit dem 1. Datenschnitt qualitativ hochwertige Daten zum Zusatznutzen von Darolutamid versus einem vergleichenden Abwarten. Die Daten des 2. Datenschnitts liefern valide Informationen zum weiteren Krankheitsverlauf unter Darolutamid und untermauern die Ergebnisse des 1. Datenschnitts. Entsprechend der Methoden des IQWiG kann aus den Daten der Studie somit ein **Hinweis** abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid erfolgte auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie ARAMIS, in welcher über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren die Krankheitsverläufe von 1.509 Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom dokumentiert und analysiert wurden. Alle Patienten behielten während der Studie die bestehende Androgendeprivationstherapie bei, sofern keine operative Kastration vorlag. Damit wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie im vollen Umfang umgesetzt.

In den Analysen werden alle vom G-BA im Beratungsgespräch genannten patientenrelevanten Endpunkte adressiert. Das Verzerrungspotential der Studie und der betrachteten Endpunkte ist niedrig. Die Aussagekraft der Nachweise wird entsprechend als hoch eingeschätzt, sodass aus den Daten der Studie ein Hinweis abgeleitet werden kann.

Insgesamt stammen fast zwei Drittel der Studienpatienten aus Europa. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (79,1%) sind Kaukasier [Fizazi 2019a]. Das mediane Alter der Patienten beträgt 74,0 Jahre (Spanne: 48,0 bis 95,0 Jahre). Dieses Alter ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter (72,0 Jahre) von Prostatakarzinompatienten in Deutschland (erhoben im Jahr 2016) [Robert Koch-Institut (RKI) 2019]. Somit ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die therapeutische Herausforderung in der vorliegenden Indikation besteht im Erhalt eines stabilen Erkrankungsstadiums, damit einhergehend die Krankheitsprogression in das metastasierte Stadium zu verzögern und somit das Überleben der Patienten zu verlängern, Nebenwirkungen und Schmerzen zu vermeiden sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Ohne geeignete Therapie besteht bei Hochrisikopatienten mit einer PSADT ≤10 Monate das Risiko für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium, in dessen Folge sich sowohl die Prognose als auch die HRQoL für die Patienten deutlich verschlechtert.

Bis vor kurzem existierte in Deutschland keine zugelassene medikamentöse Standardtherapie für diese Patientenpopulation. Vielmehr wurden Patienten in diesem Krankheitsstadium überwiegend einer Androgendeprivationstherapie unterzogen, die gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zwar einen hohen Empfehlungsgrad (A) aufweist, jedoch auf einem niedrigen Evidenzlevel (4) basiert [Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Liede 2016]. Auch die Verhinderung oder Verzögerung des Auftretens ossärer Metastasen mithilfe von Bisphosphonaten, des RANKL-Antikörpers Denosumab oder anderer Substanzen konnte in früheren Studien nicht oder nur unzureichend erzielt werden [Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2019]. Zugelassene Therapieoptionen mit hohem Evidenzlevel standen erst nach einer Krankheitsprogression, d. h. für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, mCRPC) zur Verfügung, woraus sich weiterhin der ungedeckte therapeutische Bedarf bzw. die Notwendigkeit der Einführung neuer Therapien für die Behandlung des Hochrisiko-nmCRPC ergab.

Mit Zulassung der beiden neuartigen Antiandrogene Enzalutamid und Apalutamid zur Behandlung des nmCRPC bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko stehen in Deutschland seit Kurzem erstmalig Therapieoptionen zur Behandlung dieser Patientenpopulation zur Verfügung. Jedoch treten durch die systemische Wirkung dieser Therapien und die gleichzeitige Gabe von hormonablativen Therapien Nebenwirkungen auf. Da bei Patienten in der nicht-metastasierten Phase des Prostatakarzinoms in der Regel noch keine krankheitsbedingten Symptome auftreten, ist es über das zentrale Therapieziel der verzögerten Entwicklung von Metastasen hinaus besonders wichtig, Nebenwirkungen zu vermeiden und die Lebensqualität der Patienten zu erhalten. Aus diesem Grund sollten die beiden Wirkstoffe Apalutamid und Enzalutamid insbesondere bei Patienten mit einer langen PSADT nur mit Bedacht eingesetzt werden [Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) 2019].

Darolutamid verzögert hingegen die Krankheitsprogression sowie die Bildung von Metastasen und verlängert signifikant das Gesamtüberleben von Männern mit nmCRPC gegenüber ADT [Fizazi 2019a, Fizazi 2018]. Aufgrund seiner einzigartigen chemischen Struktur ist Darolutamid gut verträglich und überwindet die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße. Unerwünschte Ereignisse, auch im Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem, wie Benommenheit und kognitive Veränderungen (Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Amnesie) treten daher unter Darolutamid nicht häufiger auf und haben somit keine negativen Auswirkungen auf die HRQoL der Patienten [Fizazi 2018, Williams 2020].

Die Daten der ARAMIS-Studie belegen dies eindrücklich, wie im Folgenden zusammenfassend dargestellt wird.

Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts waren insgesamt 136 Todesfälle eingetreten. In keinem der beiden Behandlungsarme wurde zu diesem Zeitpunkt der Median für den Endpunkt

„Gesamtüberleben“ erreicht. Dennoch gab es einen statistisch signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens zugunsten von Darolutamid (HR 0,71; 95%-KI [0,50; 0,99]; p=0,046).

Bei der finalen Analyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts waren insgesamt 254 Todesfälle zu verzeichnen. Der Median wurde auch zu diesem Zeitpunkt in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht. Trotz des Wechsels zahlreicher Placebo-Patienten in eine Darolutamid-Therapie nach der Entblindung blieb der statistisch signifikante Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid nicht nur erhalten, sondern wurde sogar noch ausgeprägter (HR 0,69; 95%-KI [0,53; 0,88]; p=0,003). Die Ergebnisse wurden auch durch die beiden Sensitivitätsanalysen zur *Cross over*-Korrektur untermauert (Tabelle 4-36).

In der Gesamtschau ergeben die Daten daher für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-146: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Mortalität für die Studienpopulation der RCT ARAMIS

Endpunkt	**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT Ereignisanteil Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert	**Zielgrößenkategorie [KI_o] Wahrscheinlichkeit[a] Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
Gesamtüberleben (OS)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	8,2% vs. 10,5% NB vs. NB 0,71 [0,50; 0,99]; **p=0,046**	Zielgrößenkategorie: Gesamtmortalität $0,95 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis Zusatznutzen**, Ausmaß: **gering**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	15,5% vs. 19,1% NB vs. NB 0,69 [0,53; 0,88]; **p=0,003**	Zielgrößenkategorie: Gesamtmortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis Zusatznutzen**, Ausmaß: **beträchtlich**
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) NB: nicht berechenbar		

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Symptomatische skelettale Ereignisse wie eine Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome, symptomatische Knochenfrakturen oder tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Eingriffe haben einen direkten Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität des

Patienten [Kinnane 2007, Weinfurt 2005] und führen darüber hinaus in vielen Fällen zu weiteren Beeinträchtigungen und dadurch zu zusätzlich notwendigen Arztkontakten sowie Hospitalisierungen. Zudem korreliert das Auftreten skelettaler Komplikationen eng mit dem Überleben von Patienten mit Prostatakarzinom [DePuy 2007, Norgaard 2010].

Insgesamt traten in der ARAMIS-Studie bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts bei 1,7% der Patienten in der Darolutamid-Population und bei 3,2% der Patienten im Kontrollarm SSE auf. Dabei zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Patienten unter Darolutamid-Behandlung (HR 0,43; 95%-KI [0,22; 0,84]; p=0,014).

Bis zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts traten bei 3,0% der Patienten unter Behandlung mit Darolutamid und bei 5,1% der Patienten im Kontrollarm SSE auf. Auch hier zeigte sich trotz des *Cross overs* ein ausgeprägter statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Darolutamid (HR 0,48; 95%-KI [0,29; 0,81]; p=0,006).

In der Zusammenschau ergibt sich für den Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren (Blasenkatheterisierung, Nephrostomie, Orchiektomie, Prostatektomie, Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff Exzision/Resektion, transurethrale Resektion der Harnblase, transurethrale Resektion der Prostata, andere) können im Therapieverlauf zur Linderung von Symptomen oder aufgrund von Anzeichen einer Krankheitsprogression erforderlich sein. Diese Verfahren sind oft mit Risiken verbunden, gehen mit einer Hospitalisierung einher oder haben einen unmittelbaren Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten. Die Verhinderung oder Verzögerung von prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren ist somit von hoher Relevanz.

In der ARAMIS-Studie mussten sich bis zum 1. Datenschnitt deutlich weniger Patienten unter Darolutamid einem prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren unterziehen als unter Placebo (3,6% vs. 7,9%). Der Vorteil von Darolutamid war statistisch signifikant (HR 0,39; 95%-KI [0,25; 0,61]; p<0,001) und spiegelte sich auch in den Daten des 2. Datenschnitts wider (HR 0,42; 95%-KI [0,28; 0,62]; p≤0,001).

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ basierend auf den Ergebnissen der ARAMIS-Studie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** zugunsten von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)

Im Krankheitsverlauf des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms können mittelfristig starke Schmerzen wie z. B. Knochenschmerzen auftreten [Kirby 2011] und zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen [Bader 2012, von Moos 2017]. Über den validierten BPI-SF-Fragenbogen können insbesondere die Schmerzentwicklung sowie schwere Schmerzen über den Beginn einer Opiattherapie erhoben werden.

Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts wiesen 26,3% der Patienten in der Darolutamid-Population und 32,1% der Patienten im Kontrollarm eine Schmerzprogression auf, welche gemäß Studienprotokoll als Erhöhung des Scorewertes für Item 3 (schlimmster Schmerz) um mindestens 2 Punkte gegenüber Studienbeginn oder Beginn mit kurz- oder langwirkenden Opioiden zur Behandlung von krebsbedingtem Schmerz definiert war, je nachdem was sich früher ereignete. Die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression betrug 40,3 Monate (95%-KI [33,2; 41,2]) in der Darolutamid-Population und 25,4 Monate (95%-KI [19,1; 29,6]) im Kontrollarm. Mit einem HR von 0,65 (95%-KI [0,53; 0,79]; <0,001) zeigte sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid.

Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Schmerzremission (BPI-SF Item 3)

Darüber hinaus wurde auch die Schmerzremission separat auf Basis des Items 3 ausgewertet. Eine Schmerzremission um ≥2 Punkte hatten bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts mit 12,8% mehr Patienten in der Darolutamid-Population als unter Placebo (9,7%), der Unterschied erreichte jedoch kein Signfikanzniveau (HR 0,87; 95%-KI [0,63; 1,19]; p=0,379).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (HR 0,93; 95%-KI [0,69; 1,25]; p=0,617).

Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)

Signifikante Unterschiede zugunsten von Darolutamid fanden sich jedoch bei der Schmerzprogression, die ebenfalls mittels BPI-SF Item 3 (Verschlechterung um ≥2 Punkte) gemessen wurde. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts wiesen 24,9% der Patienten in der Darolutamid-Population und 30,3% der Patienten im Kontrollarm eine Schmerzprogression auf (HR 0,66; 95%-KI [0,54; 0,81], ≤0,001).

Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts untermauerten diesen Unterschied. Hierbei wiesen 30,1% der Patienten in der Darolutamid-Population sowie 35,4% der Patienten im Kontrollarm eine Schmerzprogression um ≥2 Punkte auf (HR 0,67; 95%-KI [0,56; 0,80]; p≤0,001).

Zusammenfassend ergibt sich hinsichtlich der Schmerzprogression um ≥2 Punkte bei BPI-SF Item 3 (schlimmster Schmerz) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen

Während ein Einsatz von Opioiden beim BPI-SF im Rahmen des Interviews mit dem Patienten erhoben wurde, erfolgte darüber hinaus eine Analyse der Opioidverordnungen auf der Grundlage der systematisch dokumentierten Medikation.

Generell wurden im Verlauf der ARAMIS-Studie nur wenige Patienten mit Opioiden aufgrund krebsbedingter Schmerzen behandelt (2,7% [Darolutamid] vs. 3,8% [Placebo]). Mit einem HR von 0,58 (95%-KI [0,32; 1,03]; p=0,062) zeigte sich ein positiver Trend zugunsten von Darolutamid, der allerdings statistisch nicht signifikant war.

Metastasenfreies Überleben

Eine Metastasierung des Prostatakarzinoms stellt für den Patienten eine starke psychische Belastung dar, denn er nimmt wahr, dass die Krankheit fortschreitet und Behandlungsalternativen weniger werden. Ferner sind Metastasen beim Prostatakarzinom häufig mit starken Schmerzen verbunden. In der Folge wird die Lebensqualität negativ beeinflusst. Ziel der Therapie des nmCRPC ist somit eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression bzw. der Zeit bis zum Auftreten von Metastasen, um die Lebensqualität der Betroffenen möglichst lange aufrechtzuerhalten.

Bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts traten Metastasen bei 23,1% der Patienten unter Darolutamid-Behandlung und bei 39,0% der Patienten unter Placebobehandlung auf (Tabelle 4-147). Die mediane Dauer des MFS betrug 40,4 Monate (95%-KI [34,3; NB]) in der Darolutamid-Population im Vergleich zu 18,4 Monaten (95%-KI [15,5; 22,3]) im Kontrollarm. Für den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ wurde ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Darolutamid-Population mit einem HR von 0,41 (95%-KI [0,34; 0,50]; p≤0,001) beobachtet.

In der Gesamtschau ergibt sich für den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Progressionsfreies Überleben

Eine Verlängerung des PFS ist mit dem verzögerten Auftreten oder der Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik verbunden. Die Beurteilung von Ansprechen und Progression erfolgte nach den RECIST-Kriterien. In Kombination mit einer Beurteilung gemäß BICR entspricht dies einer standardisierten und robusten Methode zur Erhebung des Krankheitsverlaufs.

Insgesamt wurde bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts bei 26,7% der Patienten unter Darolutamid-Behandlung und bei 46,6% der Patienten im Kontrollarm eine Krankheitsprogression dokumentiert. Hierbei weisen die Patienten der Darolutamid-Population mit 36,8 Monaten (95%-KI [32,9; NB]) ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben auf als Patienten im Kontrollarm mit 14,8 Monaten (95%-KI [11,8; 18,4]). Die Behandlung mit Darolutamid reduzierte das Risiko einer Krankheitsprogression im Vergleich zu Placebo um 62% (HR 0,38; 95%-KI [0,32; 0,45]; p≤0,001).

Für den Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

EQ-5D VAS

Der EQ-5D VAS ist ein allgemein anerkanntes generisches Messinstrument zur Beurteilung des Gesundheitszustandes von Krebspatienten. Dieses spiegelt die Auswirkungen der Behandlung auf den Gesundheitszustand des Patienten direkt wider und ist somit unmittelbar patientenrelevant.

In der ARAMIS-Studie zeigten sich für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Verbesserung bzw. die Verschlechterung um 7 und 10 Punkte auf der visuellen Analogskala des EQ-5D-Fragebogens.

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts zeigten sich für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Verbesserung bzw. die Verschlechterung um 7 und 10 Punkte auf der visuellen Analogskala des EQ-5D-Fragebogens.

Tabelle 4-147: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Morbidität für die Studienpopulation der RCT ARAMIS

Endpunkt	**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,7% vs. 3,2% NB vs. NB 0,43 [0,22; 0,84]; **p=0,014**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **beträchtlich**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	3,0% vs. 5,1% NB vs. NB 0,48 [0,29; 0,81]; **p=0,006**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,75 \leq KI_o < 0,90$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **beträchtlich**
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	3,6% vs. 7,9% NB vs. NB 0,39 [0,25; 0,61]; p**<0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $KI_o < 0,75$ und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **erheblich**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	4,7% vs. 9,6% NB vs. NB 0,42 [0,28; 0,62]; p**≤0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität KI_o<0,75 und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **erheblich**
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	26,3% vs. 32,1% 40,3 vs. 25,4 0,65 [0,53; 0,79]; **p<0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75≤KI_o<0,90 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **beträchtlich**
Schmerzremission (BPI-SF Item 3) – Verbesserung MID 2		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	12,8% vs. 9,7% NB vs. NB 0,87 [0,63; 1,19]; p=0,379	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	14,3% vs. 11,4% NB vs. NB 0,93 [0,69; 1,25]; p=0,617	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) – Verschlechterung MID 2		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	24,9% vs. 30,3% NB vs. 26,9 0,66 [0,54; 0,81]; **p≤0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75≤KI_o<0,90 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **beträchtlich**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	30,1% vs. 35,4% NB vs. 32,4 0,67 [0,56; 0,80]; **p≤0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75≤KI_o<0,90 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **beträchtlich**
Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen		

Endpunkt	**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	2,7% vs. 3,8% NB vs. NB 0,58 [0,32; 1,03]; p=0,062	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Metastasenfreies Überleben (MFS) – unzensiert[c]		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	23,1% vs. 39,0% 40,4 vs. 18,4 0,41 [0,34; 0,50]; p≤**0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität KI_o<0,75 und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **erheblich**
Progressionsfreies Überleben (PFS) – unzensiert[c]		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	26,7% vs. 46,6% 36,8 vs. 14,8 0,38 [0,32; 0,45]; p≤**0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität KI_o<0,75 und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **erheblich**
EQ-5D VAS - Verbesserung MID 7		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	25,3% vs. 22,9% 6,0 vs. 26,9 0,82 [0,66; 1,02]; p=0,070	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	32,6% vs. 26,7% 40,2 vs. 33,1 1,05 [0,86;1,29]; p=0,622	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EQ-5D VAS - Verschlechterung MID 7		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	27,1% vs. 29,4% 5,6 vs. 8,6 1,13 [0,93; 1,38]; p=0,231	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	41,2% vs. 34,5% 25,9 vs. 19,5 0,87 [0,72; 1,03]; p=0,112	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
EQ-5D VAS - Verbesserung MID 10		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	23,8% vs. 21,7% 19,7 vs. 26,9 0,82 [0,65; 1,03; p=0,083	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	30,7% vs. 25,3% 40,5 vs. 33,1 1,06 [0,86; 1,30]; p=0,596	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EQ-5D VAS - Verschlechterung MID 10		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	26,0% vs. 27,3% 10,2 vs. 9,4 1,18 [0,96; 1,45]; p=0,120	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	39,6% vs. 31,6% 27,7 vs. 20,2 0,91 [0,75; 1,09]; p=0,296	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

c: Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) unzensiert

d: Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn (Baseline) zensiert

NB: nicht berechenbar

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

In der palliativen Behandlungssituation besitzt eine möglichst langfristige Erhaltung oder auch Verbesserung der Lebensqualität einen hohen Stellenwert. Der validierte FACT-P-Fragebogen wird weltweit bei Krebspatienten eingesetzt, um die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben.

In den Auswertungen des 1. bzw. 2 Datenschnitts wiesen bei Visite 4 (Woche 16) signifikant weniger Patienten in der Darolutamid-Population eine Verschlechterung hinsichtlich des

FACT-P Gesamtscores (MID 10) auf als im Placeboarm. Dieses Ergebnis spiegelte sich auch in sämtlichen Dimensionen (MID 3) wider.

Für die HRQoL gemäß FACT-P Gesamtscore (Verschlechterung) besteht somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore war zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Gleiches gilt für die Visiten zu Behandlungsende, das jedoch bei jedem Patienten zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten und aus unterschiedlichen Gründen eingetreten sein konnte.

Tabelle 4-148: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P Gesamtscore und Subskalen (ausgenommen PCS) für die Studienpopulation der RCT ARAMIS

Endpunkt		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **RR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
FACT-P Gesamtscore – Verbesserung (MID 10)			
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	19,7% vs. 16,5% 0,84 [0,66; 1,07]; 0,154	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10)			
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	19,7% vs. 24,5% 0,80 [0,65; 0,99]; **p=0,041**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **gering**
Physisches Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)			
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	12,9% vs. 12,6% 0,98 [0,73; 1,31]; p=0,902	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Physisches Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)			

Endpunkt		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **RR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	16,0% vs. 20,9% 0,76 [0,61; 0,96]; **p=0,023**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **gering**
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)			
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	24,5% vs. 20,7% 0,84 [0,68; 1,04]; p=0,111	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)			
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	22,4% vs. 27,5% 0,81 [0,67; 0,99]; **p=0,036**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **gering**
Emotionales Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)			
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	20,0% vs. 16,3% 0,82 [0,64; 1,04]; p=0,101	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)			

Endpunkt		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **RR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	16,6% vs. 22,3% 0,74 [0,59; 0,93]; **p=0,009**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **gering**
Funktionelles Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)			
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	20,5% vs. 20,9% 1,02 [0,82; 1,27]; p=0,871	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Funktionelles Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)			
1./2. Datenschnitt (03.09.2018/15.11.2019)	Visite 4	21,4% vs. 26,1% 0,82 [0,67; 1,00]; **p=0,048**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **gering**
FACT-P Gesamtscore – Verbesserung (MID 10)			
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	10,0% vs. 14,3% 1,43 [0,82; 2,48]; p=0,199	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

Endpunkt		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **RR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	9,6% vs. 13,1% 1,38 [0,84; 2,26]; p=0,205	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung (MID 10)			
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	44,1% vs. 40,3% 1,10 [0,87; 1,38]; p=0,439	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	47,8% vs. 43,0% 1,11 [0,92; 1,35]; p=0,282	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Physisches Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)			
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	5,2% vs. 6,9% 1,34 [0,61; 2,96]; p=0,468	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	6,2% vs. 7,2% 1,15 [0,60; 2,21]; p=0,670	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Physisches Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)			

Endpunkt		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **RR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	39,1% vs. 34,6% 1,13 [0,87; 1,46]; p=0,357	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	40,1% vs. 36,7% 1,09 [0,88; 1,36]; p=0,427	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)			
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlugsende	20,2% vs. 26,4% 1,31 [0,91; 1,88]; p=0,149	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	22,3% vs. 26,3% 1,18 [0,87; 1,61]; p=0,290	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Soziales/familiäres Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)			
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	37,0% vs. 25,5% 1,45 [1,08; 1,94]; **p=0,013** Kehrwert: 0,69 [0,52; 0,93]	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Geringer Schaden**

Endpunkt		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **RR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	33,2% vs. 25,9% 1,28 [0,98; 1,68]; p=0,072	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Emotionales Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)			
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	13,8% vs. 13,4% 0,97 [0,59; 1,60]; p=0,914	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	12,1% vs. 12,4% 1,02 [0,64; 1,63]; p=0,921	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Emotionales Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)			
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	34,5% vs. 34,6% 1,00 [0,76; 1,31]; p=0,975	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	38,5% vs. 36,3% 1,06 [0,85; 1,33]; p=0,598	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Funktionelles Wohlbefinden – Verbesserung (MID 3)			

Endpunkt		**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **RR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	16,1% vs. 18,2% 1,13 [0,73; 1,75]; p=0,582	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	14,8% vs. 17,1% 1,15 [0,77; 1,72]; p=0,482	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Funktionelles Wohlbefinden – Verschlechterung (MID 3)			
1. Datenschnitt (03.09.2018)	Visite Behandlungsende	39,7% vs. 43,3% 0,92 [0,72; 1,16]; p=0,463	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	Visite Behandlungsende	45,3% vs. 45,0% 1,01 [0,83; 1,22]; p=0,947	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

NB: nicht berechenbar

Weiterhin wurde die prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) des FACT-P ausgewertet. Für die Zeit bis zur Verbesserung bei einer MID von 3 Punkten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dahingegen ergaben sich in Bezug auf die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥3 Punkte für den 1. Datenschnitt mit einem HR von 0,80 (95%-KI [0,70; 0,91]; p≤0,001) sowie für den 2. Datenschnitt mit einem HR von 0,81 (95%-KI [0,71; 0,92]; p=0,001) statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Behandlung mit Darolutamid im Vergleich zum Kontrollarm mit Placebo.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung auf der PCS des FACT-P besteht somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-149: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu gesundheitsbezogene Lebensqualität für die Studienpopulation der RCT ARAMIS

Endpunkt	**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
FACT-P: Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) - Verbesserung MID 3		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	45,5% vs. 38,3% 15,9 vs. 20,8 0,92 [0,78; 1,08]; p=0,317	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	51,1% vs. 44,6% 18,4 vs. 22,1 0,95 [0,82; 1,11]; p=0,549	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
FACT-P: Prostatakarzinomspezifische Subskala (PCS) – Verschlechterung MID 3		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	61,8% vs. 63,9% 11,1 vs. 7,9 0,80 [0,70; 0,91]; **p≤0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **gering**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	70,9% vs. 70,0% 11,1 vs. 8,0 0,81 [0,71; 0,92]; **p=0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **gering**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) NB: nicht berechenbar		

EORTC QLQ-PR25

Das Modul PR25 des EORTC QLQ wurde speziell für Patienten mit Prostatakarzinom durch die EORTC-*Genitourinary Cancer Groups* (GU Cancer Groups) entwickelt. Der EORTC QLQ-PR25 erfasst spezifische Symptome (z. B. die Blasensymptomatik sowie die hormonelle behandlungsbedingte Symptomatik) sowie Teilaspekte der Lebensqualität explizit für Patienten mit Prostatakarzinom.

Bei der Beurteilung der HRQoL gemäß EORTC QLQ-PR25 zeigte sich beim 1. Datenschnitt bezüglich der Zeit ab der Randomisierung bis zur Verbesserung (MID 8) von Miktionsbeschwerden gegenüber Studienbeginn ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Patienten des Darolutamid-Behandlungsarmes im Vergleich zum Kontrollarm (HR 0,83; 95%-KI [0,70; 0,99]; p=0,035).

Für die Zeit bis zur Verbesserung von Miktionsbeschwerden besteht somit ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Bei der Zeit bis zur Verschlechterung (MID 8) von Miktionsbeschwerden zeigten sich sowohl zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (HR 0,62; 95%-KI [0,53; 0,72]; p≤0,001) als auch des 2. Datenschnitts (HR 0,63; 95%-KI [0,55; 0,73]; p≤0,001) statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Patienten in der Darolutamid-Gruppe im Vergleich zum Kontrollarm. Gleiches galt für die Verschlechterung (MID 8) der Darmfunktion (1. Datenschnitt: HR 0,78; 95%-KI [0,66; 0,92]; p=0,003; 2. Datenschnitt: HR 0,79; 95%-KI [0,67; 0,92]; p=0,002).

Für die Zeit bis zur Verschlechterung von Miktionsbeschwerden besteht somit ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Darmfunktion besteht ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie.

Die Daten des 2. Datenschnitts untermauerten diese Ergebnisse.

Tabelle 4-150: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-PR25 für die Studienpopulation der Studie ARAMIS

Endpunkt	**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
EORTC QLQ-PR25: Miktionsbeschwerden – Verbesserung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	46,4% vs. 34,8% 11,8 vs. 18,4 0,83 [0,70; 0,99]; p=**0,035**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **gering**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	51,0% vs. 37,4% 14,8 vs. 18,4 0,87 [0,74; 1,03]; p=0,106	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EORTC QLQ-PR25: Miktionsbeschwerden – Verschlechterung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	43,6% vs. 51,1% 14,8 vs. 7,6 0,62 [0,53; 0,72]; p≤**0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $KI_o < 0,75$ und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **erheblich**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	52,5% vs. 53,8% 14,9 vs. 7,6 0,63 [0,55; 0,73]; p≤**0,001**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $KI_o < 0,75$ und Risiko ≥5% Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**, Ausmaß: **erheblich**
EORTC QLQ-PR25: Darmfunktion – Verbesserung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	28,8% vs. 24,2% NB vs. NB 0,95 [0,77; 1,17]; p=0,635	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	31,0% vs. 24,7% NB vs.NB 0,96 [0,78; 1,18]; p=0,696	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EORTC QLQ-PR25: Darmfunktion – Verschlechterung MID 8		

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit**[a] **Ausmaß des Zusatznutzens**[b]
1. Datenschnitt (03.09.2018)	43,4% vs. 42,4% 18,4 vs. 11,5 0,78 [0,66; 0,92]; p=**0,003**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **gering**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	53,4% vs. 45,3% 18,4 vs. 12,6 0,79 [0,67; 0,92]; p=**0,002**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0{,}90 \leq KI_o < 1{,}00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **gering**
EORTC QLQ-PR25: Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verbesserung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	30,1% vs. 28,9% 36,8 vs. 29,4 1,16 [0,96; 1,41]; p=0,128	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	34,3% vs. 30,1% 44,4 vs. 29,4 1,16 [0,96 1,40]; p=0,132	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EORTC QLQ-PR25: Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verschlechterung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	40,3% vs. 31,0% 18,9 vs. 18,4 1,06 [0,88; 1,27]; p=0,524	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	48,2% vs. 32,5% 21,9 vs. 22,3 1,08 [0,90; 1,28]; p=0,408	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EORTC QLQ-PR25: Inkontinenzhilfe – Verbesserung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,7% vs. 5,6% NB vs. NB 1,53 [0,96; 2,43]; p=0,074	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	5,4% vs. 5,6% NB vs. NB 1,50 [0,95; 2,36]; p=0,082	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EORTC QLQ-PR25: Inkontinenzhilfe – Verschlechterung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	8,7% vs. 6,5% 36,6 vs. 22,1 0,99 [0,67; 1,47]; p=0,974	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	9,8% vs. 7,0% 37,1 vs. 28,3 0,87 [0,60; 1,27]; p=0,476	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EORTC QLQ-PR25: Sexuelle Aktivität – Verbesserung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	26,5% vs. 25,8% 33,2 vs. 30,1 1,22 [1,00; 1,51]; p=0,055	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	31,1% vs. 27,6% NB vs. 30,1 1,26 [1,03; 1,54]; p**=0,022** Kehrwert: 0,79 [0,65; 0,97]	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Geringer Schaden**
EORTC QLQ-PR25: Sexuelle Aktivität – Verschlechterung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	23,5% vs. 20,0% NB vs. NB 1,01 [0,80; 1,27]; p=0,942	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	25,4% vs. 20,9% NB vs. NB 0,98 [0,79; 1,23]; p=0,874	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EORTC QLQ-PR25: Sexualfunktion – Verbesserung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,5% vs. 5,1% 18,5 vs. 14,9 1,12 [0,68; 1,84]; p=0,651	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
		Kein Zusatznutzen oder -schaden
2. Datenschnitt (15.11.2019)	5,3% vs. 5,6% 22,1 vs. 14,7 1,14 [0,72; 1,81]; p=0,574	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
EORTC QLQ-PR25: Sexualfunktion – Verschlechterung MID 8		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	5,2% vs. 6,0% 11,3 vs. 10,2 0,79 [0,50; 1,25]; p=0,309	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	6,3% vs. 6,3% 14,8 vs. 11,1 0,73 [0,48; 1,13]; p=0,159	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) NB: nicht berechenbar		

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Im Verlauf der Behandlung erlitten in der ARAMIS-Studie bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 85,7% der Patienten der Darolutamid-Population sowie 80,1% der Patienten im Kontrollarm mindestens ein unerwünschtes Ereignis (HR 1,10; 95%-KI [0,98; 1,24]; p=0,105). Trotz der Verabreichung des potenten Wirkstoffs Darolutamid kam es für die Patienten in der Darolutamid-Population zu diesem Zeitpunkt zu keinem signifikant gehäuften oder verminderten Auftreten von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo.

Der Anteil der Studienpatienten, bei denen ein unerwünschtes Ereignis auftrat, war bis zum 2. Datenschnitt auf 91,4% (Darolutamid-Arm) bzw. 85,2% (Kontrollarm) gestiegen. Der Unterschied war nicht signifikant (HR 1,12; 95%-KI [1,00; 1,26]; p=0,055). Lediglich für „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ zeigte sich ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR 1,12; 95%-KI [1,00; 1,26]; p=0,046). Anhand des oberen Randes

des Konfidenzintervalls des Kehrwerts ergibt sich jedoch kein Hinweis auf einen patientenrelevanten Schaden (HR 0,89; 95%-KI [0,79; 1,00]). Somit waren die Inzidenzen unerwünschter Ereignisse überwiegend zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar und bestätigten das gute Sicherheitsprofil von Darolutamid.

Tabelle 4-151: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit für die Studienpopulation der RCT ARAMIS

Endpunkt	**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_0]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
Jegliche UE		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	85,7% vs. 80,1% 1,9 vs. 2,8 1,10 [0,98; 1,24]; p=0,105	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	91,4% vs. 85,2% 1,8 vs. 2,7 1,12 [1,00; 1,25]; p=0,055	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	83,4% vs. 78,2% 2,1 vs. 3,1 1,10 [0,97; 1,23]; p=0,128	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	89,5% vs. 82,9% 2,0 vs. 3,0 1,12 [1,00; 1,26]; p=**0,046** Kehrwert: 0,89 [0,79; 1,00]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	29,4% vs. 24,7% 38,5 vs. NB 1,11 [0,91; 1,36]; p=0,311	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	37,3% vs. 30,5% 47,3 vs. NB 1,11 [0,93; 1,34]; p=0,252	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Jegliche SUE		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	25,5% vs. 21,3% 44,4 vs. NB 1,10 [0,88; 1,37]; p=0,419	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	32,8% vs. 26,2% NB vs. NB 1,13 [0,93; 1,38]; p=0,217	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	9,0% vs. 8,7% NB vs. NB 0,95 [0,67; 1,36]; p=0,791	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	10,6% vs. 10,1% NB vs. NB 0,94 [0,68; 1,31]; p=0,735	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Jegliche zum Tode führenden UE		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,0% vs. 3,8% NB vs. NB 0,98 [0,57; 1,67]; 0,932	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	4,9% vs. 4,3% NB vs. NB 1,01 [0,62; ,65]; p=0,969	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

NB: nicht berechenbar

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Statistisch signifikante Effekte auf SOC- und PT-Ebene ergaben sich sowohl zum Zeitpunkt des 1. als auch des 2. Datenschnitts für den Endpunkt „Jegliche UE“. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts zeigte sich für den Endpunkt „Jegliche SUE“ zudem ein statistisch signifikanter Effekt auf SOC-Ebene.

Hinsichtlich des Endpunktes „Jegliche UE“ ergaben sich auf SOC- und PT-Ebene zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Darolutamid für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 0,79; 95%-KI [0,64; 0,96]; p=0,021) sowie für die PT „Dysurie“ (HR 0,44; 95%-KI [0,25; 0,77]; p=0,004) und „Harnretention“ (HR 0,49; 95%-KI [0,31; 0,78]; p=0,003).

Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts ergaben sich für den Endpunkt „Jegliche UE“ auf SOC- und PT-Ebene statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Darolutamid für die PT „Dysurie“ (HR 0,48; 95%-KI [0,29; 0,78]; p=0,004) und „Harnretention“ (HR 0,57; 95%-KI [0,38; 0,87]; p=0,008).

In der Zielgrößenkategorie „nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ ergibt sich somit für die PT „Harnretention“ und „Dysurie“ ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gleichzeitig zeigten sich zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts für die SOC „Herzerkrankungen“ (HR 1,38; 95%-KI [1,01; 1,91]; p=0,047; Kehrwerte: HR 0,72; 95%-KI [0,52; 0,99]), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR 1,29; 95%-KI [1,03; 1,61]; p=0,028; Kehrwerte: HR 0,78; 95%-KI [0,62; 0,97]) sowie für das Auftreten der PT „Leistenhernie“ (HR 8,04; 95%-KI [1,06; 61,18]; p=0,044; Kehrwerte: HR 0,12; 95%-KI [0,02; 0,94]) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Darolutamid im Vergleich zu Placebo.

Diese Daten werden durch die Auswertungen des 2. Datenschnitts teils bestätigt. So zeigten sich für die SOC „Herzerkrankungen“ (HR 1,42; 95%-KI [1,06; 1,90]; p=0,017; Kehrwerte: HR 0,70; 95%-KI [0,53; 0,94]), die SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR 1,40; 95%-KI [1,14; 1,74]; p=0,002; Kehrwerte: HR 0,71; 95%-KI [0,57; 0,88]) und die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ (HR 1,68; 95%-KI [1,27; 2,24]; p≤0,001; Kehrwerte: HR 0,59; 95%-KI [0,45 ; 0,79]) sowie für das Auftreten der PT „Schmerzen in einer Extremität“ (HR 1,65; 95%-KI [1,03; 2,65]; p=0,039; Kehrwerte: HR 0,61; 95%-KI [0,38; 0,97]) und der PT „Ermüdung“ (HR 1,47; 95%-KI [1,07; 2,03]; p=0,017; Kehrwerte: HR 0,68; 95%-KI [0,49; 0,93]) statistisch signifikante Effekte zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid im Vergleich zu Placebo.

Dennoch ergeben sich anhand der oberen Konfidenzintervalle der Kehrwerte bei diesen SOC bzw. PT mit Ausnahme der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ keine Hinweise auf einen Zusatzschaden von Darolutamid.

Hinsichtlich des Endpunktes „Jegliche schwerwiegende UE“ ergaben sich auf SOC- und PT-Ebene zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts erneut statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Gabe von Darolutamid für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (HR 0,57; 95%-KI [0,37; 0,87]; p=0,009).

In der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ ergibt sich somit für die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 4-152: Übersicht der Ergebnisse zu UE nach SOC und PT zwischen Darolutamid und der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (03.09.2018)

Endpunkte	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Darolutamid**	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Vergleichsgruppe**
Jegliche UE	• Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC) • Dysurie (PT) • Harnretention (PT)	• Herzerkrankungen (SOC) • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) • Leistenhernie (PT)
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3	-	-
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3	-	-
Jegliche SUE	• Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	-
Jegliche zum Therapieabbruch führenden Ereignisse	-	-
Jegliche zum Tode führenden UE	-	-

Tabelle 4-153: Übersicht der Ergebnisse zu UE nach SOC und PT zwischen Darolutamid und der Vergleichsgruppe zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts (15.11.2019)

Endpunkte	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Darolutamid**	**Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Vergleichsgruppe**
Jegliche UE	• Dysurie (PT) • Harnretention (PT)	• Herzerkrankungen (SOC) • Schmerzen in einer Extremität (PT) • Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) • Ermüdung (PT) • Verletzung, Vergiftung und durch

Endpunkte	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Darolutamid	Statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Vergleichsgruppe
		Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3	-	-
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3	-	-
Jegliche SUE	-	-
Jegliche zum Therapieabbruch führenden Ereignisse	-	-
Jegliche zum Tode führenden UE	-	-

Tabelle 4-154: Zusammenfassung des Zusatznutzens zu UE auf SOC- und PT-Ebene für die Studienpopulation der Studie ARAMIS

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
Jegliche UE		
Herzerkrankungen (SOC)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	13,7% vs. 9,6% NB vs. NB 1,38 [1,01; 1,91]; p=**0,047** Kehrwert: 0,72 [0,52; 0,99]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	17,2% vs. 11,4% NB vs. NB 1,42 [1,06; 1,90]; **p=0,017** Kehrwert: 0,70 [0,53; 0,94]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)		
Leistenhernie (PT)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,5% vs. 0,2% NB vs. NB 8,04 [1,06; 61,18]; p=**0,044** Kehrwert:	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
	0,12 [0,02; 0,94]	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)		
Schmerzen in einer Extremität (PT)		
2. Datenschnitt (15.11.2019)	7,1% vs. 4,2% NB vs. NB 1,65 [1,03; 2,65]; **p=0,039** Kehrwert: 0,61 [0,38; 0,97]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	23,8% vs. 28,0% NB vs. NB 0,79 [0,64; 0,96]; p=**0,021**	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Dysurie (PT)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	2,4% vs. 4,9% NB vs. NB 0,44 [0,25; 0,77]; p=**0,004**	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen KI_o<0,80 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **beträchtlich**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	3,1% vs. 5,8% NB vs. NB 0,48 [0,29; 0,78]; **p=0,004**	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen KI_o<0,80 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **beträchtlich**
Harnretention (PT)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	3,6% vs. 6,5% NB vs. NB 0,49 [0,31; 0,78]; p=**0,003**	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen KI_o<0,80 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **beträchtlich**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	5,1% vs. 7,8% NB vs. NB 0,57 [0,38; 0,87]; **p=0,008**	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen 0,80≤KI_o<0,90 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **gering**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	25,9% vs. 20,0% NB vs. NB 1,29 [1,03; 1,61]; p=**0,028** Kehrwert: 0,78 [0,62; 0,97]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	31,3% vs. 22,2% NB vs. NB 1,40 [1,14; 1,74]; **p=0,002** Kehrwert: 0,71 [0,57; 0,88]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen 0,80≤KI_o<0,90 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Geringer Schaden**
Ermüdung (PT)		
2. Datenschnitt (15.11.2019)	14,4% vs. 9,6% NB vs. NB 1,47 [1,07; 2,03]; **p=0,017** Kehrwert: 0,68 [0,49; 0,93]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)		
2. Datenschnitt (15.11.2019)	20,1% vs. 11,4% NB vs. NB 1,68 [1,27; 2,24]; **p≤0,001** Kehrwert: 0,59 [0,45 ; 0,79]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Jegliche SUE		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,7% vs. 7,2% NB vs. NB 0,57 [0,37; 0,87]; **p=0,009**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,75≤KI_o<0,90 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Zusatznutzen**; Ausmaß: **beträchtlich**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	7,0% vs. 8,8% NB vs. NB 0,66 [0,46; 0,96]; **p=0,029**	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) NB: nicht berechenbar		

UE von besonderem Interesse (AESI)

Ermüdung war das häufigste AESI zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts. Dieses Ereignis trat bei 153 (16,0%) Patienten im Darolutamid-Arm sowie bei 66 (11,9%) Patienten im Kontrollarm auf. Das Risiko betrug 1,35 und war mit einem p-Wert von 0,045 statistisch signifikant zugunsten des Kontrollarms. Bei der Betrachtung des AESI nach CTCAE Graden bestätigte sich der signifikante Unterschied (p=0,030) lediglich für die gemäß MedDRA und NCI-CTCAE als nicht schwerwiegend eingestuften UE mit CTCAE Grad <3. Für 29 (3,0%) Patienten unter Behandlung mit Darolutamid und 5 (0,9%) Patienten im Kontrollarm wurde das AESI Ausschlag dokumentiert. Das Risiko betrug 3,27 und war mit einem p-Wert von 0,015 signifikant geringer im Kontrollarm. Der signifikante Unterschied (p=0,023) bestätigte sich nur für das AESI nach CTCAE Grad <3. Im Falle des „UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung“ lag der obere Rand des Konfidenzintervalls jedoch oberhalb des Schwellenwerts von 0,80 (Kehrwerte: HR 0,74; 95%-KI [0,56; 0,99]). Für alle weiteren AESI zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend ergab sich somit anhand der Ergebnisse des 1. Datenschnitts für die UE von besonderem Interesse (AESI) mit Ausnahme des „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“ sowie für „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag“ auf Ebene der Hauptkategorien kein Zusatznutzen oder –schaden.

Für das „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“ lag das obere Konfidenzintervall jedoch unterhalb des Schwellenwerts von 0,80 (Kehrwert: HR 0,31; 95%-KI [0,12; 0,79]). Somit besteht für das „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“ ein Hinweis auf einen **beträchtlichen Schaden von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie Placebo.** Für das „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag“ lag das obere Konfidenzintervall unterhalb des Schwellenwerts von 0,90 (Kehrwert: HR 0,33; 95%-KI [0,13; 0,86]). Somit besteht für das „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag“ ein Hinweis auf einen **geringen Schaden von Darolutamid**

gegenüber der Vergleichstherapie. Bei dem AESI Ausschlag ist jedoch von einer reversiblen Nebenwirkung auszugehen, die für den Patienten im Alltag in der Regel keine wesentlichen Beeinträchtigungen außer einem möglichen Juckreiz mit sich bringt.

Auch zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts trat das AESI Ermüdung am häufigsten auf (Darolutamid: 181 [19,0%] Patienten vs. Kontrollarm: 75 [13,5] Patienten. Das Risiko war mit einem HR von 1,39 (95%-KI [1,06; 1,83]; p=0,017) statistisch signifikant zuungunsten der Behandlung mit Darolutamid. Der signifikante Unterschied (p=0,012) bestätigte sich auch hier nur für die nicht schwerwiegenden UE mit CTCAE Grad <3. Darüber hinaus hatten zu diesem Zeitpunkt mehr Patienten in der Darolutamid-Population eine Knochenfraktur erlitten (p=0,039) und wiesen einen Ausschlag (p=0,039) auf. Der signifikante Unterschied für das AESI Knochenfraktur (p=0,042) bestätigte sich für die mit CTCAE Grad <3 eingestuften Ereignisse. Der obere Rand der Konfidenzintervalle lag jedoch jeweils oberhalb des Schwellenwerts von 0,80. Für alle weiteren AESI zeigten sich auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-155: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu „UE von besonderem Interesse (AESI)“ für die Studienpopulation der Studie ARAMIS

Endpunkt	**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
UE von besonderem Interesse (AESI): Knochenfraktur		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,7% vs. 4,3% NB vs. NB 1,01 [0,62; 1,66]; p=0,966	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	8,8% vs. 5,1% NB vs. NB 1,57 [1,02; 2,41]; p=**0,039** Kehrwert: 0,64 [0,41; 0,98]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Knochenfraktur		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,2% vs. 3,8% NB vs. NB 1,04 [0,61; 1,76]; p=0,898	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	8,0% vs. 4,5% NB vs. NB 1,60 [1,02; 2,52]; **p=0,042** Kehrwert: 0,63 [0,40; 0,98]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_0]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Knochenfraktur		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,9% vs. 0,9% NB vs. NB 0,94 [0,31; 2,81]; p=0,911	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,4% vs. 1,1% NB vs. NB 1,09 [0,41; 2,86]; p=0,866	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI): Sturz		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,4% vs. 4,9% NB vs. NB 0,83 [0,51; 1,35]; p=0,464	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	7,1% vs. 5,6% NB vs. NB 1,16 [0,76; 1,78]; p=0,488	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Sturz		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	3,6% vs. 4,3% NB vs. NB 0,77 [0,45; 1,29]; p=0,320	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	6,3% vs. 5,1% NB vs. NB 1,14 [0,73; 1,79]; p=0,567	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Sturz		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,8% vs. 0,7% NB vs. NB 1,04 [0,31; 3,45]; p=0,953	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,0% vs. 0,9% NB vs. NB 1,02 [0,35; 3,00]; p=0,966	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI): Krampfanfall		

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_0]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,2% vs. 0,2% NB vs. NB 1,03 [0,09; 11,37]; p=0,982	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,3% vs. 0,2% NB vs. NB 1,47 [0,15; 14,20]; p=0,737	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Krampfanfall		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,2% vs. 0,2% NB vs. NB 1,03 [0,09; 11,37]; p=0,982	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,2% vs. 0,2% NB vs. NB 1,01 [0,09; 11,17]; p=0,993	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	16,0% vs. 11,9% NB vs. NB 1,35 [1,01; 1,80]; p=**0,045** Kehrwert: 0,74 [0,56; 0,99]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	19,0% vs. 13,5% NB vs. NB 1,39 [1,06; 1,83]; p=**0,017** Kehrwert: 0,72 [0,55; 0,94]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ermüdung		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	15,7% vs. 11,4% NB vs. NB 1,39 [1,03; 1,86]; **p=0,030** Kehrwert: 0,72 [0,54; 0,97]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	18,6% vs. 13,0% NB vs. NB 1,43 [1,08; 1,88]; **p=0,012** Kehrwert: 0,70 [0,53; 0,93]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_0]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ermüdung		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,7% vs. 1,1% NB vs. NB 0,64 [0,22; 1,92]; p=0,432	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,8% vs. 1,3% NB vs. NB 0,61 [0,22; 1,69]; p=0,342	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI): Gewicht erniedrigt		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	3,7% vs. 2,7% NB vs. NB 1,26 [0,69; 2,31]; p=0,454	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	5,7% vs. 4,3% NB vs. NB 1,18 [0,73; 1,91]; p=0,500	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Gewicht erniedrigt		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	3,7% vs. 2,7% NB vs. NB 1,26 [0,69; 2,31]; p=0,454	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	5,7% vs. 4,3% NB vs. NB 1,18 [0,73; 1,91]; p= 0,500	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Gewicht erniedrigt		
1. Datenschnitt (03.09.2018)*	--	--
2. Datenschnitt (15.11.2019)*	--	--
UE von besonderem Interesse (AESI): Pneumonie und Pneumonitis		

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_0]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	3,2% vs. 2,3% NB vs. NB 1,30 [0,68; 2,48]; p=0,433	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	4,4% vs: 2,3% NB vs. NB 1,73 [0,93; 3,23]; p=0,085	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Pneumonie und Pneumonitis		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	2,0% vs. 1,6% NB vs. NB 1,16 [0,52; 2,56]; p=0,720	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	2,9% vs. 1,8% NB vs. NB 1,50 [0,73; 3,09]; p=0,275	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Pneumonie und Pneumonitis		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,5% vs. 0,9% NB vs. NB 1,50 [0,54; 4,18]; p=0,434	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,9% vs. 0,9 NB vs. NB 1,90 [0,70; 5,12]; p=0,206	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI): Diabetes mellitus und Hyperglykämie		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	2,4% vs. 2,2% NB vs. NB 1,01 [0,50; 2,04]; p=0,973	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	3,7% vs. 2,9% NB vs. NB 1,14 [0,63; 2,06]; p=0,664	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie		

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_0]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	2,1% vs. 1,6% NB vs. NB 1,16 [0,53; 2,55]; p=0,711	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	3,4% vs. 2,5% NB vs. NB 1,18 [0,63; 2,22]; p=0,608	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,5% vs. 0,5% NB vs. NB 0,90 [0,21; 3,76]; p=0,882	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,7% vs. 0,5% NB vs. NB 1,22 [0,31; 4,73]; p=0,774	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI): Niereninsuffizienz		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	2,9% vs. 2,9% NB vs. NB 0,91 [0,49; 1,69]; p=0,770	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	4,3% vs. 3,4% NB vs. NB 1,09 [0,63; 1,88]; p=0,761	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Niereninsuffizienz		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	2,9% vs. 2,7% NB vs. NB 0,98 [0,52; 1,83]; p=0,944	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	4,3% vs. 3,2% NB vs. NB 1,15 [0,66; 2,01]; p=0,616	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Niereninsuffizienz		

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,3% vs. 0,4% NB vs. NB 0,74 [0,12; 4,44]; p=0,742	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,4% vs. 0,4% NB vs. NB 0,97 [0,18; 5,33]; p=0,976	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	3,0% vs. 0,9% NB vs. NB 3,27 [1,26; 8,46]; p=**0,015** Kehrwert: 0,31 [0,12; 0,79]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen KI_o<0,80 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Beträchtlicher Schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	3,9% vs. 1,8% NB vs. NB 2,09 [1,04; 4,22]; p=**0,039** Kehrwert: 0,48 [0,24; 0,96]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	2,8% vs. 0,9% NB vs. NB 3,02 [1,16; 7,87]; **p=0,023** Kehrwert: 0,33 [0,13; 0,86]	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen KI_o<0,90 Wahrscheinlichkeit: **Hinweis** **Geringer Schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	3,7% vs. 1,8% NB vs. NB 1,97 [0,97; 3,99]; p=0,060	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ausschlag		
1. Datenschnitt (03.09.2018)*	--	--

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_0]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,3% vs. 0,2% NB vs. NB 1,66 [0,17; 16,01]; p=0,660	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI): Benommenheit		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,6% vs. 4,2% NB vs. NB 1,13 [0,68; 1,87]; p=0,647	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	5,6% vs. 4,3% NB vs. NB 1,25 [0,77; 2,03]; p=0,366	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Benommenheit		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,6% vs. 4,2% NB vs. NB 1,13 [0,68; 1,87]; p=0,647	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	5,6% vs. 4,3% NB vs. NB 1,25 [0,77; 2,03]; p=0,366	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Benommenheit		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,2% vs. 0,2% NB vs. NB 1,09 [0,10; 11,99]; p=0,946	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,2% vs. 0,2% NB vs. NB 1,10 [0,10; 12,13]; p=0,939	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI): zerebrale Ischämie		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	1,4% vs. 1,4% NB vs. NB 0,91 [0,37; 2,21]; p=0,834	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	2,0% vs. 1,8% NB vs. NB 0,99 [0,46; 2,13]; p=0,981	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: zerebrale Ischämie		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,6% vs. 0,2% NB vs. NB 4,05 [0,47; 34,95]; p=0,203	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	0,6% vs. 0,2% NB vs. NB 3,53 [0,42; 29,46]; p=0,245	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	0,8% vs. 1,3% NB vs. NB 0,59 [0,21; 1,64]; p=0,312	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	1,5% vs. 1,6% NB vs. NB 0,78 [0,34; 1,80]; p=0,554	Zielgrößenkategorie: schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

* Für diesen Endpunkt sind keine Ereignisse vorhanden.

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

NB: nicht berechenbar

QT-Verlängerung

In der ARAMIS-Studie trat mit 4,0% der Patienten in der Darolutamid-Population vs. 3,6% der Patienten im Kontrollarm zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vergleichbar häufig eine QTcB-Verlängerung >500 msec auf (HR 1,06; 95%-KI [0,62; 1,82]; p=0,831). In keiner der beiden Studienpopulationen wurde die mediane Zeit bis zur QTcB-Verlängerung >500 msec erreicht. Auch hinsichtlich der QTcB-Verlängerung >450 msec zeigten sich vergleichbare Ergebnisse zwischen den Behandlungsgruppen (HR 1,01; 95%-KI [0,87; 1,18]; p=0,847). Die mediane Zeit bis zur QTcB-Verlängerung >450 msec betrug 14,8 Monate in der Darolutamid-Population und 15,0 Monate im Kontrollarm.

Hinsichtlich der Zeit bis zur QTcF-Verlängerung wurde in keiner der beiden Studienpopulationen der Median erreicht. Sowohl die QTcF-Verlängerung >500 msec (HR 1,55; 95%-KI [0,69; 3,49]; p=0,287) als auch die QTcF-Verlängerung >450 msec (HR 1,04; 95%-KI [0,87; 1,26]; p=0,650) traten zwischen der Darolutamid-Population und dem Kontrollarm zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts vergleichbar häufig auf.

Zum Zeitunkt des 2. Datenschnitts zeigten sich im Vergleich zum 1. Datenschnitt kaum Veränderungen hinsichtlich der QTcB- sowie der QTcF-Verlängerung um 500 bzw. 450 msec. Auch zeigten sich für keinen der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-156: Zusammenfassung des Zusatznutzens auf Endpunktebene zu „QT-Verlängerung“ für die Studienpopulation der Studie ARAMIS

Endpunkt	**Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT**	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	4,0% vs. 3,6% NB vs. NB 1,06 [0,62; 1,82]; p=0,831	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	4,6% vs. 3,6% NB vs. NB 1,21 [0,71; 2,05]; p=0,485	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Zeit bis zur ersten QTcB-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	49,8% vs. 47,1% 14,8 vs. 15,0 1,01 [0,87; 1,18]; p=0,847	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	52,1% vs. 48,0% 18,3 vs. 18,4 1,04 [0,90; 1,21]; p=0,583	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn		

Endpunkt	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT	
	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT **Ereignisanteil** **Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)** **HR [95 %-KI]; p-Wert**	**Zielgrößenkategorie** **[KI_o]** **Wahrscheinlichkeit[a]** **Ausmaß des Zusatznutzens[b]**
1. Datenschnitt (03.09.2018)	2,3% vs. 1,4% NB vs. NB 1,55 [0,69; 3,49]; p=0,287	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	2,4% vs. 1,4% NB vs. NB 1,62 [0,72; 3,62]; p=0,241	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
Zeit bis zur ersten QTcF-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn		
1. Datenschnitt (03.09.2018)	33,1% vs. 30,9% NB vs. NB 1,04 [0,87; 1,26]; p=0,650	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**
2. Datenschnitt (15.11.2019)	35,8% vs. 31,6% NB vs. NB 1,10 [0,92; 1,32]; p=0,304	Zielgrößenkategorie: nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen **Kein Zusatznutzen oder -schaden**

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Zielgrößenkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)

NB: nicht berechenbar

Fazit unerwünschte Ereignisse

Auf Ebene der Hauptkategorien sind die beiden Behandlungsarme hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar und zeigen somit das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid. Auf SOC- und PT-Ebene bestehen sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Darolutamid gegenüber der Vergleichstherapie statistisch signifikante Effekte. Insgesamt sind die beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar, sodass zusammenfassend kein **Hinweis auf einen Schaden** von Darolutamid gegenüber einer Placebogabe respektive einer ausschließlichen Androgendeprationstherapie besteht. Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu einer konventionellen Androgen-deprivationstherapie erhöht sich somit das Risiko von unerwünschten Ereignissen nicht wesentlich.

Subgruppenanalysen

Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich keine relevanten, systematisch abweichenden Ergebnisse im Vergleich zur Gesamtpopulation. Insgesamt wurden 22 Effektmodifikationen nachgewiesen. Größtenteils zeigten diese gleichgerichtete Subgruppenausprägungen zugunsten der Behandlung mit Darolutamid, die mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation übereinstimmten („Gesamtüberleben“, „Schmerzprogression [BPI-SF]-Gesamtscore“, „Schmerzprogression [BPI-SF] – Verschlechterung ≥2“, Metastasenfreies Überleben – unzensiert“, „Metastasenfreies Überleben – zensiert“, „Progressionsfreies Überleben – unzensiert“, „FACT-P – Subskala Funktionelles Wohlbefinden“, „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Knochenfraktur“, „UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie“). In der Subgruppenanalyse nach *Geografische Region* zeigt sich insbesondere, dass der in der Gesamtpopulation beobachtete Vorteil von Darolutamid auch in der für dieses Dossier relevanten Gruppe „Europa“ beobachtet werden konnte. Insgesamt wird für die hier relevante Population von konsistenten Ergebnissen zur Gesamtpopulation ausgegangen. Für die Subgruppenkategorie *Nordamerika* konnte weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid beobachtet werden.

Für die restlichen Effektmodifikationen zeigte sich kein klares Muster hisichtlich des Einflusses bestimmer Subgruppen. Zusammenfassend wurden somit keine systematischen Subgruppeneffekte über die verschiedenen Endpunkte hinweg beobachtet, so dass die für die Gesamtpopulation berichteten Ergebnisse nicht nach Subgruppen differenziert werden müssen und die Ableitung des Zusatznutzens lediglich aus den Ergebnissen für die Gesamtpopulation erfolgte.

Fazit

In der nachfolgenden Tabelle werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Darolutamid und ADT gegenüber der Vergleichstherapie auf Endpunktebene anhand der Daten aus der ARAMIS-Studie zusammengefasst.

Tabelle 4-157: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene basierend auf der Studie ARAMIS

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens[a]
Zielgrößenkategorie Mortalität		
Gesamüberleben (OS)	Hinweis	beträchtlich
Zielgrößenkategorie Morbidität		
Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)	Hinweis	beträchtlich
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren	Hinweis	erheblich
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)	Hinweis	beträchtlich
Schmerzremission (BPI-SF Item 3) –		kein Zusatznutzen oder -

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens[a]
Verbesserung MID 2		schaden
Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) – Verschlechterung MID 2	Hinweis	beträchtlich
Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen		kein Zusatznutzen oder -schaden
Metastasenfreies Überleben (MFS)	Hinweis	erheblich
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Hinweis	erheblich
EQ-5D VAS – Verbesserung MID 7		kein Zusatznutzen oder -schaden
EQ-5D VAS – Verschlechterung MID 7		kein Zusatznutzen oder -schaden
EQ-5D VAS – Verbesserung MID 10		kein Zusatznutzen oder -schaden
EQ-5D VAS – Verschlechterung MID 10		kein Zusatznutzen oder -schaden
Zielgrößenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P Gesamtscore – Verbesserung MID 10 (Visite 4)		kein Zusatznutzen oder -schaden
FACT-P Gesamtscore – Verschlechterung MID 10 (Visite 4)	Hinweis	gering
FACT-P PCS – Verbesserung MID 3		kein Zusatznutzen oder -schaden
FACT-P PCS – Verschlechterung MID 3	Hinweis	gering
EORTC QLQ-PR25: Miktionsbeschwerden – Verbesserung MID 8	Hinweis	gering
EORTC QLQ-PR25: Miktionsbeschwerden – Verschlechterung MID 8	Hinweis	erheblich
EORTC QLQ-PR25: Darmfunktion – Verbesserung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Darmfunktion – Verschlechterung MID 8	Hinweis	gering
EORTC QLQ-PR25: Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verbesserung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Nebenwirkungen der Hormontherapie – Verschlechterung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Inkontinenzhilfe – Verbesserung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Inkontinenzhilfe – Verschlechterung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens[a]
EORTC QLQ-PR25: Sexuelle Aktivität – Verbesserung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Sexuelle Aktivität – Verschlechterung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Sexualfunktion – Verbesserung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
EORTC QLQ-PR25: Sexualfunktion – Verschlechterung MID 8		kein Zusatznutzen oder -schaden
Zielgrößenkategorie Sicherheit und Verträglichkeit		
Jegliche UE		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche UE nach CTCAE Grad <3		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche SUE		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE		kein Zusatznutzen oder -schaden
Jegliche zum Tode führenden UE		kein Zusatznutzen oder -schaden
Dysurie (PT)	Hinweis	beträchtlich
Harnretention (PT)	Hinweis	beträchtlich
Jegliche SUE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)	Hinweis	beträchtlich
UE von besonderem Interesse (AESI): Knochenfraktur		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Knochenfraktur		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Knochenfraktur		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Sturz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Sturz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Sturz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Krampfanfall		kein Zusatznutzen oder -schaden

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens[a]
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Krampfanfall		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Krampfanfall		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Ermüdung		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ermüdung		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Ermüdung		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Gewicht erniedrigt		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Gewicht erniedrigt		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Pneumonie und Pneumonitis		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Pneumonie und Pneumonitis		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Pneumonie und Pneumonitis		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Diabetes mellitus und Hyperglykämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Diabetes mellitus und Hyperglykämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Niereninsuffizienz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Niereninsuffizienz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Niereninsuffizienz		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag	Hinweis	beträchtlicher Schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: Ausschlag	Hinweis	Geringer Schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): Benommenheit		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach		kein Zusatznutzen oder -

Endpunkt	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens[a]
CTCAE Grad <3: Benommenheit		schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: Benommenheit		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI): zerebrale Ischämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad <3: zerebrale Ischämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
UE von besonderem Interesse (AESI) nach CTCAE Grad ≥3: zerebrale Ischämie		kein Zusatznutzen oder -schaden
QTcB-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn		kein Zusatznutzen oder -schaden
QTcB-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn		kein Zusatznutzen oder -schaden
QTcF-Verlängerung >500 msec nach Studienbeginn		kein Zusatznutzen oder -schaden
QTcF-Verlängerung >450 msec nach Studienbeginn		kein Zusatznutzen oder -schaden
a: Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt anhand der signifikanten Ergebnisse des 1. Datenschnitts unter Berücksichtigung der Schwellenwerte des IQWiG zur Feststellung des Ausmaßes eines Effekts [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017]. Die Ergebnisse des 2. Datenschnitts dienen dazu, Ergebnisse des 1. Datenschnitts zu bestätigen.		

Aus der Evidenzlage ergeben sich

- **Hinweise** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Darolutamid und Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgen-deprivationstherapie für die Endpunkte
    - Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren
    - Metastasenfreies Überleben (MFS)
    - Progressionsfreies Überleben (PFS)
    - EORTC QLQ-PR25: Verschlechterung Miktionsbeschwerden
- **Hinweise** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte
    - Gesamüberleben (OS)

- Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)
- Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)
- Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)
- Dysurie (PT)
- Harnretention (PT)
- Jegliche SUE – Erkrankungen der Nieren und Harnwege (SOC)

- **Hinweise** auf einen **geringen Zusatznutzen** von Darolutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Endpunkte
  - FACT-P Gesamtscore
  - FACT-P Verschlechterung PCS
  - EORTC QLQ-PR25: Verbesserung Miktionsbeschwerden
  - EORTC QLQ-PR25: Verschlechterung Darmfunktion

Demgegenüber steht lediglich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI): Ausschlag“. Der Endpunkt wird jedoch durch nicht schwerwiegende Ereignisse nach CTCAE Grad <3 getrieben, so dass von einer reversiblen Nebenwirkung auszugehen ist, die für den Patienten im Alltag in der Regel keine wesentlichen Beeinträchtigungen außer einem möglichen Juckreiz mit sich bringt.

Gesamtfazit

In der Gesamtbetrachtung der statistisch signifikant positiven Effekte in den Bereichen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie einer insgesamt vergleichbaren Sicherheit ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Darolutamid und Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivations-therapie gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivationstherapie.

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 4-158: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Männer mit Hochrisiko-nmCRPC	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den

interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) 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[20]) 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.

Für die Nutzenbewertung wurden keine Surrogatparameter herangezogen.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Atkinson, T. M.; Mendoza, T. R.; Sit, L.; Passik, S.; Scher, H. I. et al. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. Pain medicine (Malden, Mass.) 2010*;* 11(3)**:** 337-346.

2. Bader, P.; Echtle, D.; Fonteyne, V.; Livadas, K.; De Meerleer, G. et al. Prostate cancer pain management: EAU guidelines on pain management. World journal of urology 2012*;* 30(5)**:** 677-686.

3. Bayer AG. SAP, Version 4.2: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer, 20 SEP 2018.

4. Bayer AG. Clinical Study Report, Version 1.0 - Studie ARAMIS: A multinational, randomised,double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration resistant prostate cancer; 8 FEB 2019. 2019a.

5. Bayer AG. Integrated Clinical Study Protocol, Version 5.0 - Studie ARAMIS: A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; Amendment 04 (global amendment described in Section 11.4) forming integrated protocol Version 5.0, 06 JUL 2019. 2019b.

6. Bayer AG. SAP Supplement 4, Version 1.0, Data cut-off: 15.11.2019 – Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; Date 04 DEC 2019. 2019c.

7. Bayer Vital GmbH. SAP Value Dossier, Version 1.0, Data cut-off: 03.09.2018 - Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 13 SEP 2019. 2019a.

8. Bayer Vital GmbH. SAP Value Dossier, Version 2.0, Data cut-off: 15.11.2019 - Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 05 Nov 2019. 2019b.

9. Bayer Vital GmbH. Figures Value Dossier (KM-Plots 1. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 03.09.2018, Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 23 APR 2020. 2020a.

10. Bayer Vital GmbH. Figures Value Dossier (KM-Plots 2. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 15.11.2019, Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 24 APR 2020. 2020b.

11. Bayer Vital GmbH. Listings Value Dossier (SGA 1. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 03.09.2018, Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 23 APR 2020. 2020c.

12. Bayer Vital GmbH. Listings Value Dossier (SGA 2. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 15.11.2019, Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 24 APR 2020. 2020d.

13. Bayer Vital GmbH. SAP Value Dossier, Version 2.0 Amendment, Data cut-off: 15.11.2019 - Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 05 NOV 2019. 2020e.

14. Bayer Vital GmbH. Tables Value Dossier (1. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 03.09.2018, Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 23 APR 2020. 2020f.

15. Bayer Vital GmbH. Tables Value Dossier (2. Datenschnitt), Version 1.0, Data cut-off: 15.11.2019, Studie ARAMIS: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer; 24 APR 2020. 2020g.

16. Branson, M.; Whitehead, J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. Statistics in medicine 2002*;* 21(17)**:** 2449-2463.

17. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist (aufgerufen am 07.12.2019). 2019a. https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf.

18. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005; zuletzt geändert durch Art. 2 G v. 9.8.2019 (aufgerufen am 07.12.2019). 2019b. https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf.

19. Cereceda, L. E.; Flechon, A.; Droz, J. P. Management of vertebral metastases in prostate cancer: a retrospective analysis in 119 patients. Clinical prostate cancer 2003*;* 2(1)**:** 34-40.

20. Cheng, K. K.; Lee, D. T. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. Critical reviews in oncology/hematology 2011*;* 78(2)**:** 127-137.

21. ClinicalTrials.gov. NCT02200614 (Studie ARAMIS): Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201) in Men With High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer (ARAMIS); [updated April 14, 2020], Sponsor: Bayer Healthcare AG (aufgerufen am 22.04.2020). 2020. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200614.

22. Coleman, R. E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res 2006*;* 12(20 Pt 2)**:** 6243s-6249s.

23. DePuy, V.; Anstrom, K. J.; Castel, L. D.; Schulman, K. A.; Weinfurt, K. P. et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2007*;* 15(7)**:** 869-876.

24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Apalutamid (nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2019. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/apalutamid/apalutamid-nicht-metastasiertes-kastrationsresistentes-prostatakarzinom-dgho-dgu-20190523.pdf/view (aufgerufen am 12.12.2019).

25. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet, nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2019. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/enzalutamid/enzalutamid-nicht-metastasiertes-kastrationsresistentes-prostatakarzinom-dgho-dgu-20190322.pdf/view (aufgerufen am 12.12.2019).

26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel. Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. 2010. https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf/view (aufgerufen am 04.12.2019).

27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf (aufgerufen am 04.12.2019).

28. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Krebsinformationsdienst; EU-Zulassung: Apalutamid bei Prostatakrebs. 2019. https://www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2019/fk03-zulasssung-apalutamid-erleada-hormontherapie-kastrationsresistent-prostatakrebs.php (aufgerufen am 12.12.2019).

29. Droz, J. P.; Flechon, A.; Terret, C. Prostate cancer: management of advanced disease. Ann Oncol 2002*;* 13 Suppl 4**:** 89-94.

30. Esper, P.; Mo, F.; Chodak, G.; Sinner, M.; Cella, D. et al. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology 1997*;* 50(6)**:** 920-928.

31. EU Clinical Trials Register. A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of darolutamide (DCM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer. EudraCT Number: 2013-003820-36; Sponsor: Bayer Healthcare AG. 2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003820-36 (aufgerufen am 22.04.2020).

32. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 14. The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. Note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (CHMP/ICH/04). 2005. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-14-clinical-evaluation-qt/qts-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-drugs-step-5_en.pdf (aufgerufen am 22.04.2020).

33. European Medicines Agency (EMA). Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf (aufgerufen am 22.04.2020).

34. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 22 September 2017, EMA/CHMP/205/95 Rev.5, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf (aufgerufen am 11.02.2019). London: EMA, Oncology Working Party.

35. Fizazi, K.; Shore, N.; Tammela, T. L.; Ulys, A.; Vjaters, E. et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. The New England journal of medicine 2019a*;* 380(13)**:** 1235-1246.

36. Fizazi, K.; Shore, N. D.; Tammela, T.; Kuss, I.; Le Berre, M. A. et al. Impact of darolutamide (DARO) on pain and quality of life (QoL) in patients (Pts) with nonmetastatic castrate-resistant prostate cancer (nmCRPC);

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5000 (aufgerufen am 23.04.2020). Journal of clinical oncology 2019b*;* 37.

37. Fizazi, K.; Shore, N. D.; Tammela, T.; Ulys, A.; Vjaters, E. et al. ARAMIS: Efficacy and safety of darolutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC); https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.7_suppl.140 (aufgerufen am 23.04.2020). J. Clin. Oncol. 2019c*;* 37.

38. Fizazi, K.; Shore, N. D.; Tammela, T. L. J.; Sarapohja, T.; Vuorela, A. et al. ARAMIS trial: Efficacy and safety of ODM-201 in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS5094 (aufgerufen am 23.04.2020). Journal of clinical oncology 2016*;* 34.

39. Fizazi, K.; Smith, M. R.; Tombal, B. Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. Clinical genitourinary cancer 2018*;* 16(5)**:** 332-340.

40. Food and Drug Administration (FDA) Nonmetastatic, CastrationResistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE); November 2018. 2018**:** 1-7.

41. Gater, A.; Abetz-Webb, L.; Battersby, C.; Parasuraman, B.; McIntosh, S. et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. Health and quality of life outcomes 2011*;* 9**:** 88.

42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2013-B-086; Beratungsgespräch vom 31. Oktober 2013 der Firma Orion Pharma GmbH zum Wirkstoff Darolutamid. Berlin. 2013.

43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Lebensqualität in der frühen Nutzenbewertung" - Sichtweise des G-BA. Berlin, 2. Februar 2017. 2017. https://www.vfa-patientenportal.de/download/praesentation-mueller (aufgerufen am 31.03.2020).

44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneitmittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC). Vom 7. Juni 2018. 2018. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf (aufgerufen am 11.12.2019).

45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom) vom 16. Mai 2019. 2019a.

46. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid. Vom 1. August 2019. 2019b.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet: nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Hochrisiko-Prostatakarzinom). Vom 16. Mai 2019. 2019c. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5744/2019-05-16_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-411_TrG.pdf (aufgerufen am 16.12.2019).

48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundezanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 05.11.2019 B2, in Kraft getreten am 06. November 2019. 2019d.

49. Goh, P.; Harris, K.; Napolskikh, J.; Chow, E.; Sinclair, E. et al. New multidisciplinary prostate bone metastases clinic: first of its kind in Canada. Current oncology (Toronto, Ont.) 2007*;* 14(1)**:** 9-12.

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. 2017.

51. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO. A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of ODM-201 in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer - ARAMIS [updated 17 october 2016] (aufgerufen am 22.04.2020). 2016. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003820-36.

52. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III efficacy and safety study of ODM-201 in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer. ICTRP EUCTR2013-003820-36-HU, Sponsor: Bayer Healthcare AG. 2016. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003820-36-HU (aufgerufen am 22.04.2020).

53. Kinnane, N. Burden of bone disease. Eur J Oncol Nurs 2007*;* 11 Suppl 2**:** S28-31.

54. Kirby, M.; Hirst, C.; Crawford, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. International journal of clinical practice 2011*;* 65(11)**:** 1180-1192.

55. Lefebvre C; Manheimer E; Glanville J. 2011. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins J, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of

Interventions. Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011; https://handbook-5-1.cochrane.org/ (aufgerufen am 23.04.2020).

56. Leitlinienprogramm Onkologie; (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1. AWMF-Registernummer: 043/022OL. 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLl_S3_Prostatakarzinom_2019-06.pdf (aufgerufen am 22.04.2020).

57. Liede, A.; Hallett, D. C.; Hope, K.; Graham, A.; Arellano, J. et al. International survey of androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic prostate cancer in 19 countries. ESMO open 2016*;* 1(2)**:** e000040.

58. Morales, P. The dangers of QTc interval prolongation and medications used for cancer treatment. 2011. https://www.healio.com/hematology-oncology/news/print/hemonc-today/%7Bd8b1332a-5fea-4edc-aace-e694e1cfaf67%7D/the-dangers-of-qtc-interval-prolongation-and-medications-used-for-cancer-treatment (aufgerufen am 16.12.2019).

59. Moul, J. W.; Dawson, N. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. Cancer investigation 2012*;* 30(1)**:** 1-12.

60. Norgaard, M.; Jensen, A. O.; Jacobsen, J. B.; Cetin, K.; Fryzek, J. P. et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). The Journal of urology 2010*;* 184(1)**:** 162-167.

61. Pang, J. S. T.; Shore, N.; Smith, M. R.; Tammela, T. L.; Ulys, A. et al. Efficacy and safety of darolutamide in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) in the ARAMIS trial. Ann. Oncol. 2019*;* 30**:** ix69.

62. Pazdur, R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist 2008*;* 13 Suppl 2**:** 19-21.

63. Pickard, A. S.; Neary, M. P.; Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes 2007a*;* 5**:** 70.

64. Pickard, A. S.; Wilke, C. T.; Lin, H. W.; Lloyd, A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. PharmacoEconomics 2007b*;* 25(5)**:** 365-384.

65. Piechota, H. J.; Brühl, P.; Hertle, L.; Sökeland, J. Katheterdrainage der Harnblase heute. Deutsches Ärzteblatt 97, Heft 4, 28. Januar 2000. 2000.

66. Robert Koch-Institut (RKI) Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe. 2019**:** 1-160.

67. Robins, J. M.; Tsiatis, A. A. Correcting For Non-Compliance in Randomized Trials Using Rank Preserving Structural Failure Time Models. Commun. Statist.-Theory Meth. 1991*;* 20(8)**:** 2609-2631.

68. Royston, P.; Parmar, M. K. Restricted mean survival time: an alternative to the hazard ratio for the design and analysis of randomized trials with a time-to-event outcome. BMC medical research methodology 2013*;* 13**:** 152.

69. Saad, F.; Clarke, N.; Colombel, M. Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. European urology 2006*;* 49(3)**:** 429-440.

70. Shore, N.; Zurth, C.; Fricke, R.; Gieschen, H.; Graudenz, K. et al. Evaluation of Clinically Relevant Drugâ€"Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. Targeted oncology 2019a*;* 14(5)**:** 527-539.

71. Shore, N. D.; Smith; Tammela, T. L. J.; Ulys, A.; Vjaters, E. et al. Darolutamide delays prostate-specific antigen progression and time to next anticancer therapies in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. Journal of urology 2019b*;* 201(4)**:** e995.

72. Smith, M. R.; Saad, F.; Coleman, R.; Shore, N.; Fizazi, K. et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet (London, England) 2012*;* 379(9810)**:** 39-46.

73. Suzuki, K.; Kuss, I.; Smith; Fizazi, K. ARAMIS trial: efficacy and safety of ODM-201 in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. Annals of oncology 2016*;* 27**:** vii106-.

74. Tassinari, D.; Sartori, S.; Tamburini, E.; Scarpi, E.; Raffaeli, W. et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. J Palliat Med 2008*;* 11(3)**:** 492-501.

75. Tombal, B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? Ann Oncol 2012*;* 23 Suppl 10**:** x251-258.

76. von Moos, R.; Costa, L.; Ripamonti, C. I.; Niepel, D.; Santini, D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2017*;* 71**:** 80-94.

77. Weinfurt, K. P.; Li, Y.; Castel, L. D.; Saad, F.; Timbie, J. W. et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol 2005*;* 16(4)**:** 579-584.

78. Wenzel-Seifert, K.; Wittmann, M.; Haen, E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. Deutsches Arzteblatt international 2011*;* 108(41)**:** 687-693.

79. Williams, S.; Mazibuko, N.; O'Daly, O.; Zurth, C.; Patrick, F. et al. Significant Localized Reduction in Cerebral Blood Flow in Regions Relevant to Cognitive Function with Enzalutamide (ENZA) Compared to Darolutamide (DARO) and Placebo (PBO) in

Healthy Volunteers; ASCO GU Congress: Abstract Number: 326, Poster Board: M10. J Clin Oncol 2020*;* 38 (supp 6; abstract 326).

80. Wirth, M.; Weißbach, L.; Ackermann, R.; Alberti, W.; Albrecht, C. et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2011*;* 2012(18.01).

81. Wong, S. S.; Wilczynski, N. L.; Haynes, R. B. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. J Med Libr Assoc 2006*;* 94(1)**:** 41-47.

82. Zurth, C. R.; Fizazi, K.; Fricke, R.; Gieschen, H.; Graudenz, K. et al. Assessing the clinical relevance of drug-drug interactions (DDI) with darolutamide (DARO). Ann. Oncol. 2019*;* 30**:** v350.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-159 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der MEDLINE-Datenbank

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	PubMed
Datum der Suche	24.02.2020
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Lefebvre 2011 – sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision) [Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011][Lefebvre C 2011]; PubMed format Syntax wurde von https://work.cochrane.org/pubmed (*direct link*) übernommen.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Darolutamide	54
2	Darolutamid	1
3	Darolutamid*	54
4	Nubeqa	54
5	ODM-201	66
6	"ODM 201"	26
7	ODM201	1
8	ORM-16497	54
9	"ORM 16497"	54
10	ORM16497	0
11	ORM-16555	54
12	"ORM 16555"	54
13	ORM16555	0
14	BAY-1841788	3
15	"BAY 1841788"	3
16	BAY1841788	0
17	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	67
18	randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]	1278198
19	17 AND 18	20

Tabelle 4-160 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Embase-Datenbank

Datenbankname	Embase®	
Suchoberfläche	Embase.com	
Datum der Suche	24.02.2020	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[22]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity Syntax wurde von https://work.cochrane.org/embase übernommen.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	random*:ti,ab	1498421
2	placebo*:ti,ab,de	453564
3	(double NEXT/1 blind*):ti,ab	207802
4	1 OR 2 OR 3	1758516
5	'darolutamide'	212
6	'darolutamid'	2
7	darolutamid*	212
8	nubeqa	5
9	'odm-201'	120
10	'odm 201'	120
11	odm201	1
12	'orm-16497'	1
13	'orm 16497'	1
14	orm16497	0
15	'orm-16555'	0
16	'orm 16555'	0
17	orm16555	0
18	'bay-1841788'	9
19	'bay 1841788'	9
20	bay1841788	1
21	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	234
22	4 AND 21	88

[22] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Tabelle 4-161 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	24.02.2020	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	Trials	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Darolutamide OR Darolutamid OR Darolutamid* OR Nubeqa OR ODM-201 OR „ODM 201“ OR ODM201 OR ORM-16497 OR „ORM 16497“ OR ORM16497 OR ORM-16555 OR „ORM 16555“ OR ORM16555 OR BAY-1841788 OR „BAY 1841788“ OR BAY1841788 in Title Abstract Keyword – (Word variations have been searched)	53

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-162 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	21.02.2020
Eingabeoberfläche	Search
Suchstrategie	Darolutamide OR Darolutamid OR Darolutamid* OR Nubeqa OR ODM-201 OR „ODM 201“ OR ODM201 OR ORM-16497 OR „ORM 16497“ OR ORM16497 OR ORM-16555 OR „ORM 16555“ OR ORM16555 OR BAY-1841788 OR „BAY 1841788“ OR BAY1841788
Treffer	28

Tabelle 4-163 (Anhang): Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.02.2020
Eingabeoberfläche	Search
Suchstrategie	Darolutamide OR Darolutamid OR Darolutamid* OR Nubeqa OR ODM-201 OR ODM201 OR ORM-16497 OR ORM16497 OR ORM-16555 OR ORM16555 OR BAY-1841788 OR BAY1841788
Treffer	13

Tabelle 4-164 (Anhang): Suche im Studienregister International Clinical Trials Registry Platform

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	21.02.2020
Eingabeoberfläche	Search
Suchstrategie	Darolutamide OR Darolutamid OR Darolutamid* OR Nubeqa OR ODM-201 OR „ODM 201“ OR ODM201 OR ORM-16497 OR „ORM 16497“ OR ORM16497 OR ORM-16555 OR „ORM 16555“ OR ORM16555 OR BAY-1841788 OR „BAY 1841788“ OR BAY1841788
Treffer	33 Trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle auf Basis des Titel-/Abstractscreenings selektierten Volltexte konnten eingeschlossen werden.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-165 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studie aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Suchportal Registernummer	Titel	Sponsor/ Collaborators	Ausschluss-grund
1	ClinicalTrials.gov NCT04122976 ICTRP Search Portal NCT04122976	A Study in Which Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC) Patients for Whom a Decision to Treat With Darolutamide Has Been Made Before Enrollment Are Observed and Certain Outcomes Are Described - DAROL	Bayer	kein RCT
2	ClinicalTrials.gov NCT02671097 ICTRP Search Portal NCT02671097	Drug-drug Interaction Study Using Rosuvastatin as a Breast Cancer Resistant Protein (Efflux Transporter), Organic Anion-transporting Polypeptide (OATP)1B1, and OATP1B3 (Uptake Transporters) Probe Substrate	Bayer	kein RCT
3	ClinicalTrials.gov NCT02363855 ICTRP Search Portal NCT02363855	Phase 1 Dose Escalation Study of BAY 1841788 in Japanese Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Subjects	Bayer	kein RCT
4	ClinicalTrials.gov NCT03048110 ICTRP Search Portal NCT03048110	Drug-drug Interaction (DDI) Study to Assess ODM-201 as a Victim of CYP3A4 Inhibition or Induction	Bayer; Orion Corporation Orion Pharma	kein RCT

#	Suchportal Registernummer	Titel	Sponsor/ Collaborators	Ausschluss-grund
5	ClinicalTrials.gov NCT03237416 ICTRP Search Portal NCT03237416	Drug-drug-interaction Study to Assess the Effect of Darolutamide on the Pharmacokinetics of Probe Substrates of CYP3A4 and P-gp in Healthy Male Volunteers	Bayer; Orion Corporation Orion Pharma	kein RCT
6	ClinicalTrials.gov NCT02894385 ICTRP Search Portal NCT02894385	Effect of Hepatic and Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of BAY1841788 (ODM-201)	Bayer; Orion Corporation Orion Pharma	kein RCT
7	ClinicalTrials.gov NCT03385655 ICTRP Search Portal NCT03385655	Prostate Cancer Biomarker Enrichment and Treatment Selection	Canadian Cancer Trials Group; Canadian Cancer Clinical Trials Network; BC Cancer Foundation	kein RCT
8	ClinicalTrials.gov NCT03551782	A Study of Cetrelimab (JNJ-63723283), a Programmed Cell Death Receptor-1 (PD-1) Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Janssen Research & Development, LLC	kein RCT
9	ClinicalTrials.gov NCT03770455	Avelumab Plus 2nd-generation ADT in African American Subjects With mCRPC	Jodi Layton, MD; EMD Serono; Tulane University	kein RCT
10	ClinicalTrials.gov NCT01429064 ICTRP Search Portal NCT01429064	Safety and Tolerability of ODM-201 in Castrate Resistant Prostate Cancer; Extension Study to Study 3104001	Orion Corporation Orion Pharma	kein RCT
11	ClinicalTrials.gov NCT02418650 ICTRP Search Portal NCT02418650	Mass Balance, Pharmacokinetics, Biotransformation and Bioavailability Study of ODM-201 in Healthy Male Subjects - ARIADME	Orion Corporation Orion Pharma; Bayer	kein RCT
12	ClinicalTrials.gov NCT04070209 ICTRP Search Portal NCT04070209	Management of Oligoprogressive Castration Resistant Prostate Cancer (PCS X)	Sir Mortimer B. Davis - Jewish General Hospital	kein RCT

#	Suchportal Registernummer	Titel	Sponsor/ Collaborators	Ausschluss-grund
13	ClinicalTrials.gov NCT03004534 EU-CTR 2016-004151-79 ICTRP Search Portal NCT03004534	A Study to Evaluate Changes in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Use of Darolutamide A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201)	Translational Research in Oncology; Bayer (TRIO)	kein RCT
14	ClinicalTrials.gov NCT04104893	A Study of CHeckpoint Inhibitors in Men With prOgressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation - CHOMP	VA Office of Research and Development; Merck Sharp & Dohme Corp.	kein RCT
15	EU-CTR 2010-022802-41-GB ICTRP Search Portal 2010-022802-41-GB	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, MULTIPLE DOSE ESCALATION STUDY WITH A RANDOMISED PHASE I..	Orion Corporation Orion Pharma	kein RCT
16	EU-CTR 2010-022803-24-GB ICTRP Search Portal 2010-022803-24-GB	SAFETY AND TOLERABILITY OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, EXTENSION STUDY TO STUDY 3104001 - Arades-Ext Phase II - ARADES (Extension)	Orion Corporation Orion Pharma	kein RCT
17	ClinicalTrials.gov NCT03704519 ICTRP Search Portal NCT03704519	Imaging Study to Compare Effects of Darolutamide and Enzalutamide With Respect to Placebo on the Blood Flow in the Brain in Healthy Male Volunteers.	Bayer	Population nicht wie definiert
18	ClinicalTrials.gov NCT04157088 ICTRP Search Portal NCT04157088	Study to Compare the Effects of Drug Darolutamide and Drug Enzalutamide on Physical Function, Including Balance and Daily Activity, in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) - DaroAcT	Bayer	Population nicht wie definiert
19	ClinicalTrials.gov NCT02799602 EU-CTR 2015-002590-38 ICTRP Search Portal DRKS00011439 NCT02799602	ODM-201 in Addition to Standard ADT and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer – ARASENS A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer	Bayer; Orion Corporation Orion Pharma	Population nicht wie definiert

#	Suchportal Registernummer	Titel	Sponsor/ Collaborators	Ausschluss-grund
20	ClinicalTrials.gov NCT04025372 ICTRP Search Portal NCT04025372	INTREPId (INTermediate Risk Erection PreservatIon Trial)	Dana-Farber Cancer Institute; Bayer; GenomeDx Biosciences Corp	Population nicht wie definiert
21	ClinicalTrials.gov NCT02972060 EU-CTR 2016-004334-17 ICTRP Search Portal NCT02972060	ODM-201 vs Androgen Deprivation Therapy in Hormone naïve Prostate Cancer	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Bayer	Population nicht wie definiert
22	ClinicalTrials.gov NCT03314324 EU-CTR 2017-001606-14 ICTRP Search Portal NCT03314324	A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer - ODENZA	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris	Population nicht wie definiert
23	ClinicalTrials.gov NCT04237584 ICTRP Search Portal NCT04237584	A Study Comparing ARB With Radium-223 vs ARB Therapy With Placebo and the Effect Upon Survival for mCRPC Patients - ESCALATE	MANA RBM; Bayer; Carolina Urologic Research Center; Tulane University; Barbara Ann Karmanos Cancer Institute	Population nicht wie definiert
24	ClinicalTrials.gov NCT01784757 ICTRP Search Portal NCT01784757	Bioavailability Study of ODM-201 in Subjects With Metastatic Chemotherapy-naive Castration-resistant Prostate Cancer ARAFOR	Orion Corporation Orion Pharma; Endo Pharmaceuticals	Population nicht wie definiert
25	ClinicalTrials.gov NCT01317641 ICTRP Search Portal NCT01317641	Safety and Pharmacokinetics Study of ODM-201 in Castrate Resistant Prostate Cancer - ARADES	Orion Corporation Orion Pharma; Endo Pharmaceuticals	Population nicht wie definiert
26	ClinicalTrials.gov NCT02933801 EU-CTR 2016-003996-23 ICTRP Search Portal NCT02933801	ODM-201 Maintenance Therapy in Patients With mCRPC Previously Treated With Novel Hormonal Agents.	Swiss Group for Clinical Cancer Research	Population nicht wie definiert

#	Suchportal Registernummer	Titel	Sponsor/ Collaborators	Ausschluss-grund
27	ClinicalTrials.gov NCT04176081 ICTRP Search Portal NCT04176081	Study of Radiation Therapy in Combination With Darolutamide + Degarelix in Intermediate Risk Prostate Cancer - SChLAP/IDC	University Health Network, Toronto; Prostate Cancer Canada; Bayer	Population nicht wie definiert
28	ClinicalTrials.gov NCT03383679 EU-CTR 2017-002284-18 ICTRP Search Portal NCT03383679 2017-002284-18-BE 2017-002284-18-FR	A randomized phase 2 study in patients with triple-negative, androgen receptor positive locally recurrent (unresectable) or metastatic breast cancer treated with darolutamide or capecitabine - START	UNICANCER	Population nicht wie definiert
29	ICTRP Search Portal DRKS00017467	Randomized multicenter, phase III trial evaluating the safety of 2 schedules of cabazitaxel (bi-weekly versus tri-weekly) plus prednisone in elderly men (= 65years) with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with a docetaxel-containing regimen - CABASTY	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie	Population nicht wie definiert
30	EU-CTR 2017-002534-23	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER	Orion Corporation Orion Pharma	Population nicht wie definiert
31	EU-CTR 2019-002104-40	A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)	Population nicht wie definiert
32	EU-CTR 2018-002249-13	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-209 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER OR ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED BRE...	Orion Corporation Orion Pharma	Population nicht wie definiert
33	EU-CTR 2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic ...	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.	Population nicht wie definiert
34	ClinicalTrials.gov NCT04136353 ICTRP Search Portal NCT04136353	Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate - DASL-HiCaP	University of Sydney; Australian and New Zealand Urogenital and	Intervention nicht wie definiert

#	Suchportal Registernummer	Titel	Sponsor/ Collaborators	Ausschluss-grund
			Prostate Cancer Trials Group; Bayer; Cancer Trials Ireland; Canadian Cancer Trials Group	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-166 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 4-166 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-166 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARAMIS

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Im Rahmen der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurden Männer mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, nmCRPC) untersucht, die aktuell mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) behandelt werden und bei denen ein hohes Risiko zur Metastasierung (definiert als PSA-Verdopplungszeit ([*Prostate-Specific Antigen Doubling Time*, PSADT] ≤10 Monate) besteht. <u>Primäres Studienziel:</u> Nachweis der Überlegenheit von Darolutamid vs. Placebo hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens (*Metastasis Free Survival*, MFS) bei Männern mit Hochrisiko-nmCRPC. <u>Sekundäre Studienziele:</u> Nachweis des Nutzens von Darolutamid hinsichtlich: • Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS), • Zeit bis zum Fortschreiten der Schmerzsymptomatik, • Zeit bis zur Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms, • Zeit bis zum Auftreten eines symptomatischen skelettales Ereignisses (*Symptomatic Skeletal Event*, SSE) und Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Darolutamid. <u>Weitere Studienziele:</u> Nachweis des Nutzens von Darolutamid hinsichtlich: • progressionsfreies Überleben (*Progression Free Survival*, PFS), • Zeit bis zum ersten Prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren, • Zeit bis zur Initiierung der ersten antineoplastischen Folgetherapie,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und Beurteilung der Wirksamkeit von Darolutamid hinsichtlich • PSA-Progression und PSA-Ansprechen, • Verschlechterung des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), • gesundheitsbezogener Lebensqualität (*Health-related Quality of Life*, HrQoL), sowie Beurteilung der Pharmakokinetik (PK) von Darolutamid und Keto-Darolutamid und die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der Exposition und dem Sicherheits- und Wirksamkeitsansprechen. <u>Statistische Hypothesen:</u> Als Basis für die statistische Hypothese wurde eine Überlebensverteilungsfunktion zugrunde gelegt. Die zweiseitige Hypothese wurde wie folgt formuliert: H0: $S_{Darolutamid}(t) = S_{Placebo}(t)$, für alle $t > 0$ und H1: $S_{Darolutamid}(t) \neq S_{Placebo}(t)$, für einige $t > 0$. Dabei stellt $S(t)$ die geschätzte Überlebensverteilung zum Zeitpunkt t für das MFS dar.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase-III-Studie Die Studie ARAMIS ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 Darolutamid:Placebo. Die zur Teilnahme an der Studie geeigneten Patienten wurden nach Abschluss aller Screeninguntersuchungen stratifiziert nach: • PSADT (≤6 Monate vs. >6 Monate) und • Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja vs. nein). und einem der folgenden zwei Studienarme zugeteilt: • <u>1.200mg Darolutamid:</u> Darolutamid 600mg (2 Tabletten zu je 300mg) 2x täglich oral zur Mahlzeit, entsprechend einer Tagesdosis von 1.200mg bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren unerwünschten Ereignis (UE). • <u>Placebo:</u> Placebo (2 Tabletten) 2x täglich oral zur Mahlzeit bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren UE. <u>Studienvisiten:</u> Die Studie umfasste eine Screeningphase (bis zu 28 Tagen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vor der Randomisierung) und eine Behandlungsphase von patientenindividueller Dauer (Visite 1, Tag 1; Visite 2, Tag 15, Visite 3, Tag 29 und Visite 4, Woche 16 sowie nachfolgend alle 16 Wochen). Zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren UE endete die Behandlungsphase. Nach Abschluss der Behandlungsphase konnten die Patienten die Behandlung mit Darolutamid unverblindet (*open-label*) weiterführen bzw. Patienten der Placebogruppe wurde ein Wechsel zur unverblindeten Behandlung mit Darolutamid ermöglicht. Die Visiten wurden alle 16 Wochen durchgeführt. Die Abschlussvisite fand 28 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation statt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Studienprotokoll vom 10. März 2014 wurde insgesamt dreimal geändert: <u>Protokolländerung Nr. 1 vom 24. November 2014:</u> Diese Protokolländerung wurde global umgesetzt. • Die Definition der Progression in Weichteilen wurde dahingehend geändert, dass die Progression in Lymphknoten des Beckens unterhalb der Aortenbifurkation ausgeschlossen wurde. Patienten mit neu diagnostizierten pathologischen Lymphknoten des Beckens unterhalb der Aortenbifurkation konnten die Behandlung mit der Studienmedikation fortsetzen. • Ein Einschlusskriterium mit Bezug auf die Werte des prostataspezifischen Antigens (PSA) wurde dahingehend geändert, dass Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*Castration-Resistant Prostate Cancer*, CRPC), definiert durch „*drei gestiegene PSA-Werte mit mindestens einer Woche Abstand im Verlauf der ADT*" an der Studie teilnehmen konnten. Der Beobachtungszeitraum für die PSA-Werte, der zur Berechnung der PSADT herangezogen werden konnte, wurde von sechs auf 12 Monate verlängert, um sich in der Zielpopulation den Routineintervallen für die PSA-Bestimmung in der klinischen Praxis anzupassen. • Das PFS wurde als zusätzlicher explorativer Endpunkt ergänzt, um die lokoregionäre Krankheitsprogression erfassen zu können, da die Progression in den Lymphknoten des Beckens unterhalb der Aortenbifurkation nicht als Metastase definiert werden sollte. • Der Zeitraum der Erfassung schmerzbezogener Daten wurde angepasst, um diese Daten bis zum dokumentierten Fortschreiten der Schmerzsymptomatik anstatt bis zum Ende der Follow up-Phase erfassen zu können. Anschließend wurde Frage Nr. 7 „*Welche Behandlung oder Medikation erhalten Sie gegen die Schmerzen?*" des *Brief Pain Inventory* (BPI) gelöscht. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schmerzmedikation sollte lediglich über die Patientenerhebungsbögen (*Case Report Forms*, CRF) erfasst werden. • Die drei aufeinanderfolgenden Messungen von Blutdruck, Herzfrequenz und Elektrokardiogramm (EKG) sollten innerhalb von 5 Minuten durchgeführt werden anstatt wie zuvor mit einem Abstand von mindestens 5 Minuten. • Die vermutete Krankheitsprogression wurde als Grund für eine außerplanmäßige Visite ergänzt, da die symptomatische Erkrankung zwischen den Visiten fortschreiten und eine weitere Beurteilung erfordern könnte. Die Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT) oder das Röntgen und die Knochenszintigrafie wurden als mögliche Untersuchungsverfahren ergänzt, die zum Zeitpunkt der außerplanmäßigen Visiten durchgeführt werden konnten, sofern indiziert. • Klarstellung zum Einsatz antineoplastischer Therapien. Es wurde eine Anweisung ergänzt, dass eine andere systemische antineoplastische Therapie frühestens sieben Tage nach der Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation begonnen werden konnte. Der Zeitpunkt der Abschlussvisite wurde auf 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation (anstatt 7 Tage) für Patienten geändert, welche die Behandlung mit der Studienmedikation endgültig einstellen und mit der nachfolgenden antineoplastischen Therapie beginnen. Die Abschlussvisite wurde für alle Patienten gleich festgelegt, um UE bis 28 Tage nach Ende der Studienbehandlung erfassen zu können. • Das Ausschlusskriterium für die Therapie mit knochenprotektiven Substanzen wurde geklärt, um Patienten von der Studie auszuschließen, welche diese Substanzen zur Prävention skelettaler Ereignisse erhielten, und um denjenigen Patienten die Teilnahme an der Studie zu ermöglichen, welche diese zur Behandlung einer Osteoporose in einer Dosierung und nach einem Dosierschema erhielten, welche für die Behandlung von Osteoporose indiziert sind. Die Angabe zur Mindestdauer dieser Osteoporosetherapie wurde entfernt. • Im Abschnitt für den Studienabbruch wurde der Satz „*Darüber hinaus, kann der Prüfarzt zu jedem Zeitpunkt einen Patienten von der Studie ausschließen, sofern er/sie dies als medizinisch notwendig erachtet und es im besten Interesse des Patienten liegt.*" ergänzt. <u>Protokolländerung Nr. 2 vom 19. Juli 2016:</u> Diese Protokolländerung wurde global umgesetzt. Das Protokoll wurde aktualisiert, um den Sponsoringwechsel vom

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		pharmazeutischen Unternehmen Orion Corporation zur Bayer Vital GmbH zu reflektieren und um die Informationen über die Studiennummer und die Nomenklatur der Studienmedikation zu aktualisieren. Weitere wesentliche Änderungen sind nachfolgend aufgeführt: • Es wurden Klarstellungen zu den Ein- und Ausschlusskriterien vorgenommen. • Die Anforderungen für das Monitoring von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden überarbeitet. <u>Protokolländerung Nr. 3 vom 26. Februar 2018:</u> Diese Protokolländerung wurde global umgesetzt. • Die Annahme von 572 erforderlichen MFS-Ereignissen zur Erzielung eines Behandlungseffektes mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,75 wurde überarbeitet und auf einen größer angenommenen Behandlungseffekt mit einem HR von 0,65 bei etwa 385 MFS-Ereignissen geändert. Die Schätzung des Stichprobenumfangs wurde hinsichtlich eines HR von 0,71 aktualisiert, um dem wenig aussagekräftigen Charakter bei Vorliegen von Metastasen zu Studienbeginn und dem Verzerrungseffekt auf das angenommene MFS-HR aufgrund des Einschlusses von zu Studienbeginn vorliegenden Metastasen Rechnung zu tragen. Die statistischen Analysen der primären und sekundären Endpunkte wurden ebenfalls modifiziert. Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes wurde im gesamten Protokoll als MFS-Analyse bezeichnet. Darüber hinaus wurde geklärt, dass sekundäre Endpunkte zum Zeitpunkt der MFS-Analyse und zu einem späteren Zeitpunkt zu bewerten sind. • Die Möglichkeit eine unverblindete Behandlung mit Darolutamid zu erhalten wurde ergänzt, um es Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlungsentblindung eine Behandlung mit Darolutamid/Placebo erhielten, zu ermöglichen mit einer unverblindeten Darolutamid-Behandlung nach dem Ermessen des Prüfarztes fortzusetzen, sofern die Studienergebnisse nach Meinung des Sponsors (unter Berücksichtigung der Rückmeldung des Lenkungsausschusses der Studie und/oder Gesundheitsbehörden) eine positive Nutzen-/Risikobewertung für Darolutamid in der Studie unterstützten. • Es wurden Bewertungen für Patienten ergänzt, die mit einer unverblindeten Behandlung mit Darolutamid fortsetzten. • Ein standardisierter Verfahrenstext wurde ergänzt, welcher besagte, dass Kontrastmittel nicht als Begleitmedikation erfasst werden müssen, außer, wenn

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ein UE im Zusammenhang mit der Verabreichung auftrat. • Zusätzliche Erhebungen des Überlebens wurden ergänzt, welche kurz nach dem Zeitpunkt des Datenschnitts für die MFS-Analyse und vor jeglicher nachfolgenden Analyse des OS erfolgen sollten, um sicherstellen zu können, dass die Daten aktuell sind.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Patienten, die sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie geeignet: • unterschriebene Einverständniserklärung; • Männer ≥18 Jahre; • histologisch und zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder kleinzelliger Eigenschaften; • CRPC definiert als zu drei Zeitpunkten ansteigende PSA-Werte nach dem Nadir mit mindestens einwöchigem Abstand während der ADT. Sofern der Patient in der Vergangenheit mit Antiandrogenen behandelt wurde, so musste der letzte PSA-Wert mindestens vier Wochen nach Antiandrogenentzug erhoben werden; • Kastrationslevel von Serumtestosteron (<1,7nmol/l [50ng/dl]) unter Therapie mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten oder einer Antagonisten-Therapie oder nach der beidseitigen Kastration. Patienten, die keiner beidseitigen Kastration unterzogen wurden, mussten die GnRH-Therapie im Verlauf der Studie fortsetzen; • PSADT ≤10 Monaten oder PSA ≥2ng/ml zum Zeitpunkt des Screenings; • ECOG PS Grad 0 oder 1; • Blutbild zum Zeitpunkt des Screenings: Hämoglobin ≥9,0g/dl, absolute Neutrophilenzahl (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) ≥1.500/µl (1,5x10^9/l), Blutplättchen ≥100.000/µl (100x10^9/l) (die Verabreichung von Wachstumsfaktoren oder Bluttransfusionen war innerhalb von 7 Tagen vor der hämatologischen Labordiagnostik zum Zeitpunkt des Screenings nicht erlaubt); • Serumwerte der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤2,5-fach der oberen Grenzwerte des Normbereichs (*Upper Limit of Normal*, ULN) zum Zeitpunkt des Screenings, Gesamtbilirubin ≤1,5-fach des ULN (mit Ausnahme von Patienten mit diagnostiziertem Morbus Gilbert-Meulengracht), Kreatinin ≤2,0-fach des ULN (modifiziert nach Protokolländerung Nr. 2); • sexuell aktive Patienten, sofern nicht operativ sterilisiert,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mit der Bereitschaft, Kondome als effektive Verhütungsmethode einzusetzen und von einer Samenspende im Verlauf der Studie und drei Monate nach dem Ende der Studienbehandlung abzusehen. <u>Ausschlusskriterien:</u> Patienten, für die jegliches der folgenden Kriterien zutraf, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen: • Vorgeschichte einer metastatischen Erkrankung zu jeglichem Zeitpunkt oder Vorliegen nachweisbarer Metastasen, gemäß verblindeter zentraler Bewertung innerhalb von 42 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. Ausnahme: Vorliegen von Beckenlymphknoten <2cm entlang der kurzen Achse unterhalb der Aortenbifurkation; • symptomatische lokoregionäre Beschwerden, welche eine medizinische Intervention erforderten, wie eine moderate oder starke Harnwegsobstruktion oder Hydronephrose aufgrund des Prostatakarzinoms; • akute Toxizität vorheriger Behandlungen und Behandlungsverfahren, die vor der Randomisierung nicht auf Grad ≤1 oder den Ausgangszustand abgeklungen waren; • Vorbehandlung mit: o Androgeninhibitoren der zweiten Generation, wie Enzalutamid, ARN-509, Darolutamid oder jeglichen anderen experimentellen Androgeninhibitoren, o CYP17-Enzyminhibitoren, wie Abirateronacetat, TAK-700 oder o orale Ketoconazole für mehr als 28 Tage; • Verwendung von Östrogenen oder 5-α-Reduktaseinhibitoren (Finasterid, Dutasterid) innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung und Androgeninhibitoren (Bicalutamid, Flutamid, Nilutamid, Cyproteronacetat) mindestens 28 Tage vor dem Screening (modifiziert durch Protokolländerung Nr. 2); • vorausgegangene Chemotherapie oder Immuntherapie des Prostatakarzinoms, mit Ausnahm einer adjuvanten/neoadjuvanten Behandlung, die >2 Jahre vor der Randomisierung abgeschlossen wurde; • Vorbehandlung mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosis höher als das Äquivalent von 10mg Prednison/Tag innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung; • Strahlentherapie (externe Strahlentherapie [*external beam radiation therapy*, EBRT]), Brachytherapie oder radiopharmazeutische Substanzen innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• schwerwiegende oder unkontrollierte Begleiterkrankung, Infektion oder Komorbidität, welche gemäß der Meinung des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten zur Studienteilnahme beeinträchtigen könnte; • Therapie mit knochenprotektiven Substanzen (Bisphosphonat oder Denosumab) zur Prävention skelettaler Ereignisse innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung. Patienten, die eine Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zur Prävention von Knochenschwund in einer Dosierung und nach einem Dosierschema erhielten, welches für die Behandlung von Osteoporose indiziert ist, konnten die Behandlung in derselben Dosis und nach demselben Schema fortsetzen; • bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder jeglichen Bestandteilen der Studienmedikation; • großer chirurgischer Eingriff innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung; • jeglicher der folgenden Vorfälle innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung: Schlaganfall, Herzinfarkt, schwere/unstabile *Angina pectoris*, koronare/periphere Arterienbypass-Operation, kongestive Herzinsuffizienz Stadium III oder IV gemäß *New York Heart Association* (NYHA); • unkontrollierter Bluthochdruck dargestellt durch einen systolischen Blutdruck ≥160mmHg oder einen diastolischen Blutdruck ≥100mmHg zum Zeitpunkt des Screenings (modifiziert nach Protokolländerung Nr. 2); • Vorgeschichte einer malignen Erkrankung, außer einem adäquat behandelten Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinom der Haut oder einem oberflächlichen Blasenkarzinom, das noch nicht in die Bindegewebsschicht gestreut hat (d. h. pTis, pTa und pT1), wie auch jeglicher andere Krebs, für den die Behandlung vor ≥5 Jahren abgeschlossen wurde und der sich aktuell in kompletter Remission befand (durch Protokolländerung Nr. 3 sprachlich angepasst); • Magen-Darm-Erkrankung oder Verfahren von dem erwartet wurde, dass es die Absorption der Studienmedikation signifikant beeinträchtigen würde; • aktive virale Hepatitis, aktive Erkrankung mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder chronische Lebererkrankung; • Behandlung mit jeglicher Studienmedikation innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung (modifiziert durch Protokolländerung Nr. 2); • jeglicher andere Zustand, der gemäß der Meinung des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten zur Einhaltung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienverfahren beeinträchtigen könnte; • Unvermögen des Patienten, die Studienmedikation zu schlucken und die Anforderungen der Studie einzuhalten.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde multizentrisch an 409 Studienzentren in 36 Ländern/Regionen durchgeführt: Nordamerika (Kanada, USA), Asien Pazifik (Japan, Südkorea, Taiwan) und der restlichen Welt (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kolumbien, Lettland, Litauen, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Schweden, Serbien, Slowakei, Spanien, Südafrika, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, Weißrussland)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe:</u> Darolutamid 600mg (2 Tabletten zu je 300mg) 2x täglich oral zur Mahlzeit, entsprechend einer Tagesdosis von 1.200mg bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren UE <u>Placebogruppe:</u> Placebo (2 Tabletten) 2x täglich oral zur Mahlzeit bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung oder einem unzumutbaren UE
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Das primäre Zielkriterium war das MFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Evidenz einer Metastase oder dem Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis zuerst eintritt. Die Auswertung des MFS erfolgt, wenn annähernd 385 MFS-Ereignisse beobachtet wurden. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund; • Zeit bis zum Auftreten eines SSE, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten des ersten SSE; • Zeit bis zur Gabe einer zytotoxischen Chemotherapie, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn des ersten Zyklus einer zytotoxischen Chemotherapie; • Zeit bis zum Fortschreiten der Schmerzsymptomatik, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Schmerzprogression, wobei Progression definiert war als eine Zunahme von ≥2 Punkten bei Frage Nr. 3 des *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF)-Fragebogens oder der Initiierung der Einnahme von Kurz- oder Langzeitopioiden gegen die krebsbedingten Schmerzen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		was auch immer zuerst eintritt. Die sekundären Zielkriterien wurden zum Zeitpunkt der MFS-Analyse und zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet. <u>Weitere Zielkriterien:</u> • PFS; • Zeit bis zum ersten krebsbedingten invasiven Verfahren; • Zeit bis zur Initiierung der nachfolgenden antineoplastischen Therapie; • Zeit bis zur PSA-Progression; • Anteil an Patienten mit PSA-Ansprechen; • Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung des ECOG PS; • Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS; • Lebensqualität (*Quality of Life*, QoL): o Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung des Gesamtscores auf dem Fragebogen zur funktionellen Bewertung der Tumortherapie – Prostata (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*, FACT-P) nach 16 Wochen, o Zeit bis zur Verschlechterung des Scores auf der Skala zur Prostatakrebs-spezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Prostate Cancer Scale*, PCS), o Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Urinausscheidungssymptome auf dem *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Prostate Specific 25-item* (EORTC QLQ-PR25), o Zeit bis zur Verschlechterung des Scores hinsichtlich der Urinausscheidungssymptome auf dem EORTC QLQ-PR25, o Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung des Nutzwertes auf dem EQ-5D-3L nach 16 Wochen, o Durchschnittliche Veränderung des Nutzwertes (QoL) in der Behandlungsphase (Studienende – Studienbeginn).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Zur Bestimmung des Stichprobenumfangs für diese Studie wurden folgende Annahmen getroffen: Das mediane MFS für Placebo basierte auf den Studienergebnissen der Phase-III-Studie zu Denosumab [Smith 2012]. Der Bewertungsprozess der bildgebenden Verfahren beinhaltete eine unabhängige Wirksamkeitsprüfung, um eine objektive Bewertung aller

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		relevanten bildgebenden Verfahren zur Bestimmung des Vorhandenseins oder Fehlens von Metastasen und des Datums der Metastasierung für den primären Endpunkt des MFS sicherstellen zu können. Um Patienten mit Metastasen zu Studienbeginn, die im Rahmen des unabhängigen Wirksamkeitsprüfungsprozesses identifiziert wurden, berücksichtigen zu können, wurde die Anzahl der Ereignisse angepasst, um die geringe Aussagekraft bei Vorliegen von Metastasen zu Studienbeginn und den Verzerrungseffekt auf das angenommene MFS-HR aufgrund der Einbeziehung von Metastasenereignissen zu berücksichtigen. Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde ereignisgesteuert durchgeführt und sollte stattfinden, wenn annähernd 385 MFS-Ereignisse eingetreten waren. Es wurde geschätzt, dass diese Anzahl an MFS-Ereignissen zur Erzielung einer annähernd 91%igen Teststärke bei einem zweiseitigen α von 0,05 benötigt werden, um so eine statistische Signifikanz der Zeit bis zum Auftreten von Metastasen zeigen zu können. Basierend auf der Annahme einer 40-monatigen Gesamtdauer und einer Dropout-Rate von 40% werden für die Studie in etwa 1.500 Patienten (1.000 Darolutamid-Patienten, 500 Placebo-Patienten) benötigt, um annähernd 385 MFS-Ereignisse in einem angemessenen Zeitraum zu erreichen. Die Berechnung der Stichprobengröße wurde mit einem simulationsbasierten Algorithmus durchgeführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalysen:</u> Für den primären Endpunkt wurde lediglich eine finale Analyse geplant, sobald annähernd 385 MFS-Ereignisse eingetreten waren. Für die sekundären Wirksamkeitsparameter wurde die zum Zeitpunkt der MFS-Analyse durchgeführte Analyse als Interimsanalyse angesehen. Für die weiteren Endpunkte wurde keine Interimsanalyse durchgeführt. <u>Beendigung der Studienteilnahme:</u> Jeder Patient hatte das Recht, die Teilnahme an der Studie zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zu beenden. Soweit umsetzbar sollte seitens des Prüfarztes versucht werden, den Grund für den Abbruch der Studienteilnahme zu ermitteln und diesen im CRF zu dokumentieren. Der Prüfarzt hatte das Recht, einen Patienten von der Studie auszuschließen, sofern es nach Meinung des Prüfarztes medizinisch notwendig war und im besten Interesse des Patienten lag. Sofern der Patient vor dem Auftreten einer bestätigten Metastase im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase eine unzulässige Behandlung begonnen hatte, so musste dieser Patient die Studienbehandlung abbrechen und wurde dennoch bis zum Ende der Studie hinsichtlich des Überlebens nachbeobachtet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Patienten wurden zur Teilnahme an der Abschlussvisite 28 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation gebeten. Eine andere systemische antineoplastische Therapie durfte nicht früher als 7 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation begonnen werden. <u>Behandlungsabbruch:</u> Aus folgenden Gründe musste die Behandlung des Patienten abgebrochen werden: • bestätigte Metastasierung, • unzumutbares UE. Der Behandlungsabbruch sollte dem Studienmonitor und dem medizinischen Monitor im Falle eines schwerwiegenden UE (SUE) innerhalb von 24 Stunden oder innerhalb von 7 Tagen im Falle des Behandlungsabbruchs aus jeglichem anderen Grund per Mail/Telefon/Fax gemeldet werden. Die Patienten wurden zur Teilnahme an der Abschlussvisite 28 Tage nach der Einnahme der letzten Studienmedikation gebeten. Nach der Abschlussvisite wurden die Patienten alle 16 Wochen anhand einer Visite oder telefonischem Kontakt bis zum Ende der Studie nachbeobachtet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Methode zur Generierung einer zufälligen Verteilung der Behandlung auf die Patientennummern erfolgt mittels zentraler Blockrandomisierung nach Studienzentren entsprechend des Studiendesigns unter Verwendung eines 2-stufigen Verfahrens. Zunächst wurden ein separater Randomisierungsplan und eine Packungsliste der Studienbehandlung mittels zufällig permutierter Blöcke erstellt. Nachfolgend wurden die Permutationsblöcke des Randomisierungsplans den Studienzentren und den Studienteilnehmern mittels *Interactive Response Technology* (IRT) zugeordnet, um entweder Darolutamid oder Placebo im Verhältnis 2:1 zu erhalten. Die Packungsnummern waren unverwechselbar der vom Prüfarzt zuvor zugeteilten Nummer des Studienteilnehmers zugeordnet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: • PSADT ≤6 Monate vs. >6 Monate, • Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der Randomisierung (ja vs. nein).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in die Interventions- und Placebogruppe. Die Behandlungscodes werden im Randomisierungssystem des Sponsors und beim IRT-Dienstleister aufbewahrt. Die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Behandlungscodes werden von einem unabhängigen Randomisierungsexperten aufgelistet, und die Liste wird dem Sponsor übermittelt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nachdem der Patient die Einverständniserklärung unterzeichnet und sämtliche Einschlusskriterien sowie keines der Ausschluss-kriterien erfüllt hatte sowie der medizinische Monitor das Teilnahmeformular überprüft und genehmigt hatte, wurde der Patient der nächsten verfügbaren Randomisierungsnummer im Studienzentrum zugeordnet. Anschließend erhielt der Prüfarzt oder die Studienkrankenschwester mittels IRT die Packungsnummer der Studienmedikation, welche dem Patienten zugeteilt werden sollte. Hierfür wurden die folgenden Informationen gegeben: Patienten-nummer, Geburtsdatum des Patienten, PSADT und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen. Nach Erhalt der geforderten Informationen wurde die Packungsnummer, welche dem entsprechenden Patienten zugeordnet wurde, mittels des IRT-Systems übermittelt. Sobald dem entsprechenden Patienten die Packungsnummer zugeordnet worden war, wurde die Randomisierung als erfolgt betrachtet. Sofern die Studienbehandlung aus logistischen Gründen nicht am Tag der Randomisierung beginnen konnte, so konnte die Randomisierung einen Tag vor Beginn der Studienbehandlung vorgenommen werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie verblindet. Darüber hinaus blieb die Behandlungszuteilung eines Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen in der doppelblinden Behandlungsphase verblindet. Nach Abschluss der doppelblinden Behandlungsphase erfolgte die Entblindung der Studie für die primären Analysen. Ein unabhängiges Gremium zur Beobachtung von Daten und Sicherheit (*Data and Safety Monitoring Board*, DSMB) wurde zum Schutz der randomisierten Patienten in der Studie eingesetzt. Im Rahmen des Prozesses konnte das DSMB unverblindete Analysen der Daten vornehmen. Lediglich in Notfällen, die eine unmittelbare Kenntnis der Studienbehandlung erforderten, konnte eine Entblindung des Behandlungscodes erfolgen. Diese sollte vorab mit dem medizinischen Monitor abgesprochen werden. Aus dringenden Sicherheitsgründen konnte seitens des Prüfarztes eine

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		unmittelbare Entblindung der Studienbehandlung eines Patienten erfolgen und der medizinische Monitor so schnell wie möglich nachträglich informiert werden. Die Entblindung erfolgte mittels des IRT-Systems.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Prüfpräparat und Placebo waren in ihrer Erscheinung (Darreichungsart, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Datensets für die Analyse: *Intention-to-treat*-Population (ITT) Die *Intention-to-treat* (ITT)-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Sämtliche Wirksamkeitsparameter wurden anhand des ITT Datensatzes analysiert. *Per-Protocol*-Population (PP) Alle Patienten ohne schwere Protokollverstöße wurden zur Analyse in den *Per-Protocol* (PP)-Datensatz eingeschlossen. *Safety*-Population (SAF) Alle randomisierten Patienten, die jegliche Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse zur Beurteilung der Sicherheit eingeschlossen. Statistische Methoden: Der Vergleich von Darolutamid vs. Placebo erfolgte mittels zweiseitigem, stratifiziertem *Log-Rank-Test* bei einem Signifikanzniveau von 0,05. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde keine formelle Interimsanalyse geplant. Die sekundären Endpunkte wurden zum Zeitpunkt der MFS-Analyse hinsichtlich statistischer Signifikanz untersucht und werden erneut ausgewertet, wenn annähernd 240 OS-Ereignisse beobachtet wurden. Wie auch beim primären Endpunkt wurde zum Vergleich von Darolutamid vs. Placebo hinsichtlich der sekundären Endpunkte ein stratifizierter *Log-Rank*-Test verwendet. Für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde die Analyse, die zum Zeitpunkt der MFS-Analyse erfolgte, als Interimsanalyse betrachtet, und die nachfolgende Analyse wird als finale Analyse auf statistische Signifikanz betrachtet. Die wesentlichen weiteren Endpunkte waren das PFS sowie die auf der Zeit bis zur PSA-Progression basierenden Endpunkte zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*, HRQoL). Das PFS und die Zeit bis zur PSA-Progression wurden mit den gleichen Methoden analysiert wie der primäre Endpunkt des MFS. Die PSA-Ansprechrate wurde mittels *Cochran-Mantel-Haenszel*-Test, adjustiert nach denselben Stratifikationsfaktoren wie für den primären Endpunkt des MFS, zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Für die Analyse der von Patienten berichteten Ergebnisse (*Patient Reported Outcomes*, PRO) wurden statistische Tests mit einem zweiseitigen Typ-I-Fehler von 5% durchgeführt. Beobachtungsdaten wurden zu jedem Bewertungszeitpunkt deskriptiv und hinsichtlich einer Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach Behandlungsgruppen dargestellt. Zur Schätzung des mittleren Unterschieds der Zeit-adjustierten Fläche unter der Kurve (*Area Under the Curve*, AUC) zwischen den Behandlungsgruppen wurde eine Kovarianzanalyse (*Analysis of Covariance*, ANCOVA) mit den Kovariaten PRO-Werte zu Studienbeginn und den Stratifikationsfaktoren gemäß Daten des *Interactive Voice Response System* (IVRS) durchgeführt. *Least-square*-Mittelwertschätzer, Standardfehler und 95% Konfidenzintervalle (KI) wurden für jede Behandlungsgruppe und für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen geschätzt. Die Sicherheitspopulation umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation eingenommen hatten. Die Analyse der Sicherheitsdaten erfolgte mittels deskriptiver Statistik.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zur Beurteilung des möglichen Einflusses demographischer Charakteristika und Charakteristika zu Studienbeginn auf das Behandlungsansprechen wurden Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsparameter nach Behandlung und relevanten Subgruppenparametern, z. B. Krankheitscharakteristika und vorausgegangene Behandlungen, durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisierte Patienten: N=1.509 (100%) Darolutamid: N=955 Placebo: N=554 b) Patienten, die tatsächlich die geplante Behandlung erhielten: N=1.508, (99,9%) Darolutamid: N=954 Placebo: N=554 c) Patienten, die für die primäre Analyse des primären Endpunktes berücksichtigt wurden: N=1.509 (100%) Darolutamid: N=955 Placebo: N=554
13b	Für jede Gruppe:	<u>Interventionsgruppe:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Abbruch der Studienbehandlung (1. Datenschnitt: 03.09.2018) Ja: n=339 (35,5%); Nein: n=616 (64,5%) Vorzeitiger Abbruch aufgrund von • unerwünschtes Ereignis: n=86 (25,4%), • bestätigte Metastasierung: n=112 (33,0%), • Ermessen des Prüfarztes: n=54 (15,9%), • andere Gründe: n=6 (1,8%), • persönliche Gründe: n=68 (20,1%), • Protokollverletzung: n=13 (3,8%). <u>Placebogruppe:</u> Abbruch der Studienbehandlung Ja: n=354 (63,9%); Nein: n=200 (36,1%) Vorzeitiger Abbruch aufgrund von • unerwünschtes Ereignis: n=47 (13,3%), • bestätigte Metastasierung: n=129 (36,4%), • Ermessen des Prüfarztes: n=91 (25,7%), • andere Gründe: n=2 (0,6%), • persönliche Gründe: n=78 (22,0%), • Protokollverletzung: n=7 (2,0%).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Erster Patient, erste Visite: 12. September 2014 • Letzter Patient, letzte Visite: 03. September 2018 • Datenschnitt für die primäre Analyse: 03. September 2018 Die Studie setzte sich aus folgenden Phasen zusammen: • Screeningphase (Tag -28 bis Tag 0) • Behandlungsphase (Tag 1/Visite 1 bis zum Zeitpunkt einer bestätigten Metastasierung) • unverblindete Phase (im Anschluss an die Behandlungsphase bis Studienende)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Als voraussichtliches Studienende ist der 30. Juni 2021 geplant.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

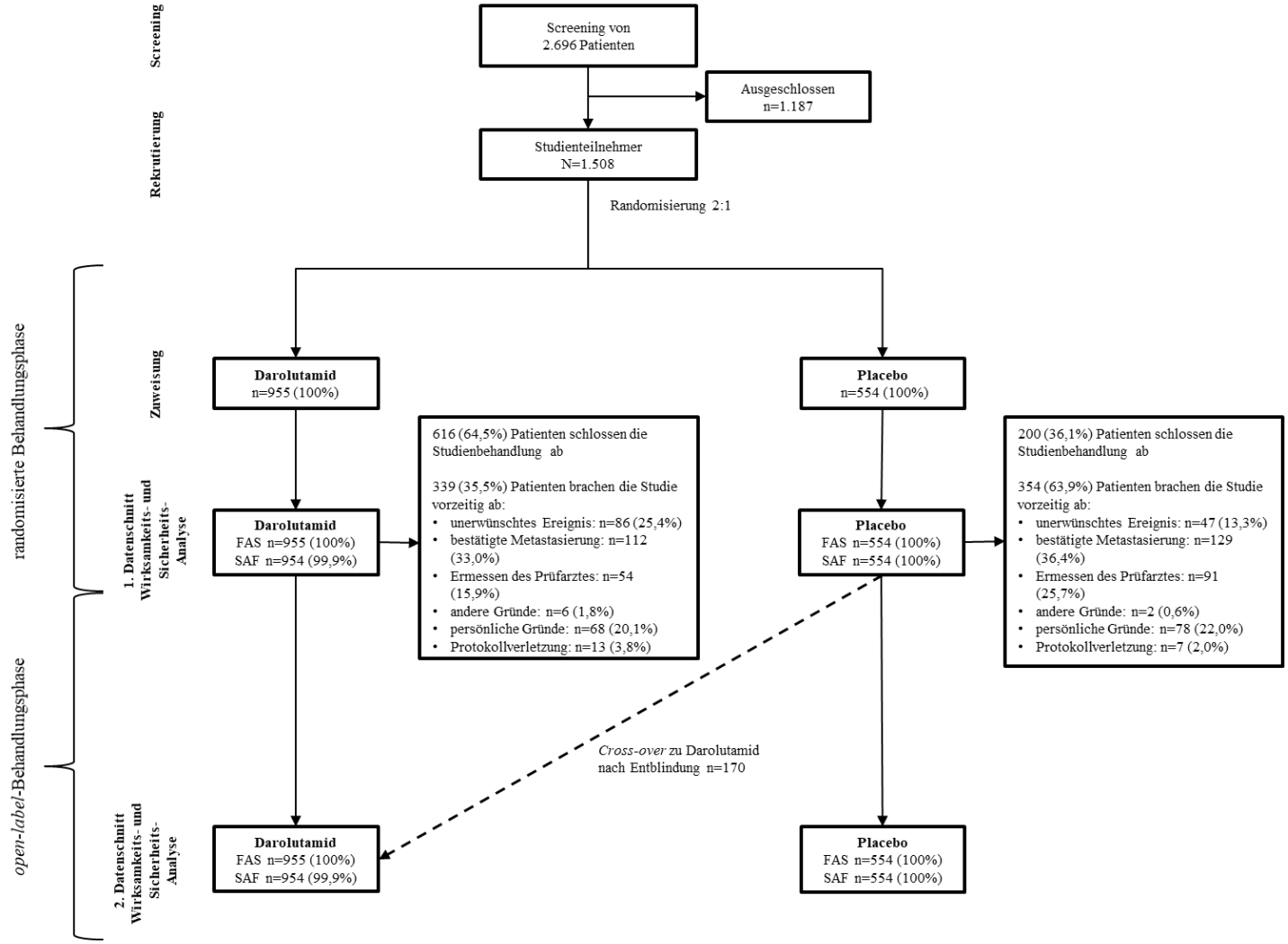


Abbildung 224: Flow-Chart zum Patientenfluss der ARAMIS-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARAMIS

Studie: ARAMIS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie ARAMIS **Clinical Study Report (PH-39723)** Date of report (Version 1.0): 08.02.2019 ([Bayer AG 2019a] **Title:** A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer	A
Protokoll der Studie ARAMIS **Integrated Clinical Study Protocol** Date of protocol (Version 5.0): 06.07.2019 [Bayer AG 2019b] **Title:** A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer	B
Statistischer Analyseplan der Studie ARAMIS **Statistical Analysis Plan** Date (Version 4.2): 20.09.2018 [Bayer AG] **Title:** A multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of darolutamide (ODM-201) in men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die ARAMIS-Studie ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.
Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen (Darolutamid: Placebo) randomisiert, stratifiziert nach PSADT ≤6 Monate vs. >6 Monate und Therapie mit knochenprotektiven Substanzen zum Zeitpunkt der

Randomisierung (ja vs. nein). Die Methode zur Generierung einer zufälligen Verteilung der Behandlung auf die Patientennummern erfolgt mittels zentraler Blockrandomisierung. (A, B, C)

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Methode zur Generierung einer zufälligen Verteilung der Behandlung auf die Patientennummern erfolgte mittels zentraler Blockrandomisierung nach Studienzentren entsprechend des Studiendesigns unter Verwendung eines 2-stufigen Verfahrens. Zunächst wurden ein separater Randomisierungsplan und eine Packungsliste der Studienbehandlung mittels zufällig permutierter Blöcke erstellt. Nachfolgend wurden die Permutationsblöcke des Randomisierungsplans den Studienzentren und den Studienteilnehmern mittels *Interactive Response Technology* (IRT) zugeordnet, um entweder Darolutamid oder Placebo im Verhältnis 2:1 zu erhalten. (B, C)

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
Die Behandlungscodes wurden im Randomisierungssystem des Sponsors und beim IRT-Dienstleister aufbewahrt. Die Behandlungscodes wurden von einem unabhängigen Randomisierungsexperten aufgelistet, und die Liste wurde dem Sponsor übermittelt.
Prüfpräparat und Placebo waren in ihrer Erscheinung (Darreichungsart, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. (B)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

	Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie verblindet. Darüber hinaus blieb die Behandlungszuteilung eines Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen in der doppelblinden Behandlungsphase verblindet. (B)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

	Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung während der doppelblinden Behandlungsphase der Studie verblindet. Darüber hinaus blieb die Behandlungszuteilung eines Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens von Metastasen in der doppelblinden Behandlungsphase verblindet. (B)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

	Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A, B)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

	In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen bzw. die weiterbehandelnde Personen verblindet waren. Eine verblindete Erhebung der Daten für die einzelnen Endpunkte war in der doppelblinden Studienphase gegeben. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene mit niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde anhand des *Full Analysis Set* (FAS) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ adäquat umgesetzt. (A, B,C)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (A,B)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten (FAS). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen zur Auswertung der Todesfälle sind ausreichend beschrieben.
- Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ gilt aufgrund seiner objektiven Bestimmbarkeit als harter klinischer Endpunkt und wird objektiv erhoben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Symptomatische skelettale Ereignisse (SSE)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt SSE wurde anhand des *Full Analysis Set* (FAS) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten (FAS). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) war in der doppelblinden Studienphase gegeben.

- Die gewählten Analysen zur Auswertung der SSE sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Symptomatische skelettale Ereignisse“ (SSE) vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ wurde anhand des *Full Analysis Set* (FAS) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten (FAS). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Prostatakarzinomspezifische invasive

Verfahren“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen zur Auswertung der prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ wurde anhand des *Full Analysis Set* (FAS) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder

Beginn einer Opioidtherapie)“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen zur Auswertung der Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie) sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3 oder Beginn einer Opioidtherapie)“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schmerzremission (BPI-SF Item 3)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ wurde anhand des *Full Analysis Set* (FAS) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.

- Die gewählten Analysen zur Auswertung der Schmerzremission (BPI-SF Item 3) sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Schmerzremission (BPI-SF Item 3)“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ wurde anhand des *Full Analysis Set* (FAS) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“

war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen zur Auswertung der Schmerzprogression (BPI-SF Item 3) sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Schmerzprogression (BPI-SF Item 3)“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ wurde anhand des *Full Analysis Set* (FAS) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten (FAS). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter

Schmerzen“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen zur Auswertung des Opioideinsatzes aufgrund krebsbedingter Schmerzen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Opioideinsatz aufgrund krebsbedingter Schmerzen“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Metastasenfreies Überleben (MFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben" (MFS) war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. Auch bei Auftreten von Metastasen blieb die Behandlungszuteilung im Rahmen der doppelblinden Behandlungsphase verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt MFS wurde anhand des *Full Analysis Set* (FAS) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben" (MFS) adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten (FAS). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben" (MFS) war

in der doppelblinden Studienphase gegeben. Das Fehlen bzw. Vorhandensein von Metastasen wurde mittels verblindetem, unabhängigen, zentralen Review (*Blinded, Independent Central Review*, BICR) im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase bewertet.

- Die gewählten Analysen zur Auswertung des MFS sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Metastasenfreies Überleben“ (MFS) vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" (PFS) war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. Auch bei Auftreten von Metastasen blieb die Behandlungszuteilung im Rahmen der doppelblinden Behandlungsphase verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt PFS wurde anhand des *Full Analysis Set* (FAS) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" (PFS) adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten (FAS). Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" (PFS) war

in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen zur Auswertung des PFS sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EQ-5D VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt „EQ-5D VAS“ adäquat umgesetzt. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:
- Eine verblindete Erhebung des „EQ-5D VAS“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen zur Auswertung des EQ-5D VAS sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes

„EQ-5D VAS“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: FACT-P

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den FACT-P war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten des FACT-P war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen zur Auswertung des FACT-P sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung der Daten des FACT-P

vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: EORTC QLQ-PR25

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „EORTC QLQ-PR25“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt wurde anhand des FAS ausgewertet, das sämtliche randomisierte Patienten umfasste. Somit wird das ITT-Prinzip für den Endpunkt adäquat umgesetzt. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung des „EORTC QLQ-PR25“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen zur Auswertung der Daten aus dem EORTC QLQ-PR25 sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „EORTC QLQ-PR25“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche UE“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche UE“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche UE“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen

wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche UE“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche UE“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche UE nach CTCAE Grad <3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche UE nach CTCAE Grad <3“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche TEAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche TEAE“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche TEAE“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche TEAE“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen

wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche TEAE“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche TEAE“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche TRAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche TRAE“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche TRAE“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche TRAE“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen

wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche TRAE“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche TRAE“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche SUE“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche SUE“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche SUE“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen

wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche SUE“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche SUE“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche TESAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche TESAE“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche TESAE“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche TESAE“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen

wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche TESAE“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche TESAE“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche TRSAE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche TRSAE“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche TRSAE“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche TRSAE“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen

wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche TRSAE“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche TRSAE“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche zum Therapieabbruch führenden UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche zum Therapieabbruch führende UE“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche zum Therapieabbruch führende UE“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche zum Therapieabbruch führende UE“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche zum Therapieabbruch führende UE“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche zum Therapieabbruch führende UE“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Jegliche zum Tode führenden UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche zum Tode führende UE" war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „Jegliche zum Tode führende UE" wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche zum Tode führende UE" adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen

wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „Jegliche zum Tode führende UE“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „Jegliche zum Tode führende UE“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse (AESI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI)“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI)“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „Jegliche zum Tode führende UE“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).

Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (AESI)“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „UE von besonderem Interesse (AESI)“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.

Endpunkt: QT-Verlängerung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „QT-Verlängerung“ war im Verlauf der doppelblinden Behandlungsphase der Studie gegeben. Alle Patienten, das Studienpersonal und das Personal des Sponsors, welche direkt an der Durchführung der Studie beteiligt waren, waren gegenüber der Behandlungszuteilung verblindet. (B)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der Endpunkt „QT-Verlängerung“ wurde anhand des *Safety Analysis Set* (SAF) ausgewertet. Dieses umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Das SAF bestand aus 99,9% der randomisierten Patienten, sodass das ITT-Prinzip für den Endpunkt „QT-Verlängerung“ adäquat umgesetzt wurde. (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. (B)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analysepopulation umfasste sämtliche randomisierte Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (SAF, 99,9% der randomisierten Patienten).
Eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt ist aus folgenden Gründen

wahrscheinlich:

- Eine verblindete Erhebung der Daten für den Endpunkt „QT-Verlängerung“ war in der doppelblinden Studienphase gegeben.
- Die gewählten Analysen für die Auswertungen sind ausreichend beschrieben.

Weiterhin liegen für die ARAMIS-Studie keine Hinweise auf eine Verzerrung des Endpunktes „QT-Verlängerung“ vor, daher wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft.