

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

*Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>)*

Dendreon UK Limited

### **Modul 4 A**

*Behandlung von asymptomatischem oder minimal  
symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral),  
kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen  
Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch  
nicht indiziert ist*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	15
4.2 Methodik .....	22
4.2.1 Fragestellung .....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	22
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	27
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen .....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	40
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	54
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	66
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT .....	67
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT .....	101
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	191
4.3.2 Weitere Unterlagen .....	197
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	197

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	197
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	198
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	198
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	201
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	201
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	202
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	203
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	204
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	204
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	205
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	205
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	206
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	206
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	206
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	207
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	212
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	212
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	212
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	212
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	213
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	213
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien .....	214
4.7	Referenzliste .....	216
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>220</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern .....</b>	<b>231</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>	<b>234</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) .....</b>	<b>239</b>
	<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>259</b>
	<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>298</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	17
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Sipuleucel-T .....	24
Tabelle 4-3: Zusätzliche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	42
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben .....	68
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-15: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-16: Anteil der überlebenden Patienten nach 12, 18, 24 und 36 Monaten .....	71
Tabelle 4-17: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen .....	75
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-21: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) .....	80
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4].....	86
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-29: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).....	92
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-33: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE).....	98
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-37: Zusätzliche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	102
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-39: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	110
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) ( $\leq$ Median, $>$ Median) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) ( $\leq$ Median, $>$ Median) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) ( $<227$ , $\geq 227$ ) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach ECOG Performance Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Gewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach primärem Gleason-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	119
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Gleason-Score Summe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Lokalisierung der Krankheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Anzahl der Knochenmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline Alkalische Phosphatase (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Hämoglobin (g/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline PAP (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	124
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline PSA (ng/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangener Prostatektomie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	126
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	127
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangenem Docetaxel Gebrauch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ....	128
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangener Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	128
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangener Radiotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Cluster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Protokolländerung 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach ICH PAP Expression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangener systemischer Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	132
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	133
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	135
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	136
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	142
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	143
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	146
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Tabelle 4-75: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-77: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Tabelle 4-79: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	161
Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	166
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	168
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	171
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	173
Tabelle 4-85: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	176
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	178
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	181
Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	183
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	186
Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	188
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..	189
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	190
Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen .....	194
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	198
Tabelle 4-95: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	199
Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	199
Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	200
Tabelle 4-98: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	200
Tabelle 4-99: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	202
Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	203

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	203
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-103: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	208
Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	212
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMPACT (D9902B).....	260
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D9901.....	273
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D9902A.....	286
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPACT (D9902B).....	299
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D9901.....	308
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D9902A.....	316

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Sipuleucel-T .....	53
Abbildung 4-2: Kaplan Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (D9902B/IMPACT) – ITT Population .....	72
Abbildung 4-3: Kaplan Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (D9901) – ITT-Population ....	72
Abbildung 4-4: Kaplan Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (D9902A) – ITT Population .....	73
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	74
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	79
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	84
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	90
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	96
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	106
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	109
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	113
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	134
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	138
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo ..	141
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	145
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	150
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	155
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	160

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	165
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	170
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo.....	175
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo .....	180
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo.....	185
Abbildung 4-25: Patientenflussdiagramm IMPACT (D9902B) .....	272
Abbildung 4-26: Patientenflussdiagramm D9901 .....	285
Abbildung 4-27: Patientenflussdiagramm D9902A .....	297

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alanin Aminotransferase
Am-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANC	Absolute neutrophil count
APC	Antigen Presenting Cell (Antigenpräsentierende Zelle)
ARR	Absolute Riskreduktion
AST	Aspartat Aminotransferase
ca.	Circa
CAB	Complete Androgen Blockade (komplette Androgenblockade)
CD	Cluster of differentiation (Oberflächenmerkmale von Zellen)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CSR	Clinical Study Report (Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC	Common Terminology Criteria
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DES	Diethylstilbestrol
d.h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DRP	Disease Related Pain (Krankheitsbezogener Schmerz)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
etc.	et cetera
FDA	US Food and Drug Administration
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HIV	Humane Immundefizienz-Virus

HR	Hazard Ratio
HRPC	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
HTLV	Humanes T-lymphotropes Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunohistochemistry
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IV	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LHRH	Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon
ln	Natural logarithm
LOCF	Last Observation Carried Forward
Max	Maximum
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
mg	Milligramm
Min	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.b.	nicht berechenbar
n.v.	nicht vorhanden
NCI	National Cancer Institute
ng	Nanogramm
NS	Nicht signifikant
n.v.	Nicht vorhanden
OR	Odds Ratio
PAP	Prostatic acid phosphatase (Prostata-spezifische saure Phosphatase)
PAP-GM-CSF	Prostatic acid phosphatase (Prostata-spezifische saure Phosphatase) - Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (Granulocyte-macrophage colony stimulating factor)

PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cell (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes)
PPFU	Post-Progression Follow-up
PSA	Prostata-spezifische Antigen
PSADT	Prostate-specific antigen doubling time
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis System
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
STE	Surrogate Threshold Effects
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
sog.	so genannt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
U/L	Units/Litre (Einheiten pro Liter)
ULN	Upper Limit of Normal (Obere Grenze des Normalwertes)
USA	United States of America
UT	Uncontrolled Terms
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	Versus
WBC	White Blood Cell (Weiße Blutkörperchen/Leukozyten)
WHO	World Health Organization
WNL	Within Normal Limits (innerhalb des Normbereichs)
z.B.	Zum Beispiel
µg	Mikrogramm

#### 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

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung untersucht den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation“ in der Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, wie Gesamtüberleben, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

##### Datenquellen

Anhand der unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien konnten drei randomisierte kontrollierte Studien zum Vergleich von Sipuleucel-T mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation identifiziert werden.

Der Nachweis des Zusatznutzens von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation basiert auf den drei direkt vergleichenden Zulassungsstudien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A sowie einer Meta-Analyse über alle drei Einzelstudien.

In allen drei placebo-kontrollierten Studien war während der Studienteilnahme die Einhaltung einer Testosteronkonzentration unter 5ng/ml erforderlich, entweder mittels einer bilateralen Orchiektomie oder durch Gabe von LHRH-Analoga. Dies entspricht dem im Rahmen dieses Anwendungsgebiets vom G-BA erklärten Verständnis der konventionellen Androgenentzugstherapie. Demzufolge eignen sich diese drei Studien, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation abzuleiten.

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
<b>E1</b>	<b>Population</b> Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	<b>Nicht E1</b>	-

<b>E2</b>	<b>Intervention</b> Sipuleucel-T gemäß der Zulassung: 3 Dosen in etwa 2-wöchigen Abständen. Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor dem geplanten Sipuleucel-T Infusionstermin.	<b>Nicht E2</b>	abweichende Dosierungen, Kombinationstherapien, die nicht der Zulassung entsprechen
<b>E3</b>	<b>Vergleichstherapie</b> Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA: abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	<b>Nicht E3</b>	
<b>E4</b>	<b>Endpunkte</b> Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> </ul>	<b>Nicht E4</b>	
<b>E5</b>	<b>Studientyp</b> RCTs	<b>Nicht E5</b>	
<b>E6</b>	<b>Studiendauer</b> Keine Einschränkung	<b>Nicht E6</b>	
<b>E7</b>	<b>Publikationstyp</b> Volltextpublikation, Studienbericht	<b>Nicht E7</b>	
<b>E8</b>	<b>Sprache</b> Keine Einschränkung	<b>Nicht E8</b>	
		<b>A1</b>	Duplikat
A=Ausschlusskriterium; E=Einschlusskriterium; RCT=randomisierte kontrollierte Studie			

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte anhand der durch den G-BA in dieser Vorlage vorgegebenen Kriterien bezüglich der Einschätzung von Verzerrungsaspekten (Anhang 4-F) sowie auf Basis des Designs und der verwendeten Methodik der eingeschlossenen Studien (Anhang 4-E).

Neben den Analysen auf Studienebene wurde für alle Endpunkte eine Meta-Analyse durchgeführt, die alle drei Studien einbezog. So konnte die Gesamtstichprobe erhöht werden. Damit wurde die höchste Evidenzstufe 1a erreicht.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Sipuleucel-T auf Basis von Meta-Analysen mit drei randomisierten Studien mit niedrigem

Verzerrungspotenzial und hoher interner Validität als hoch einzustufen und geeignet, einen Beleg abzuleiten.

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

In der folgenden Tabelle 4-1 sind die Ergebnisse für den Zusatznutzen von Sipuleucel-T dargestellt:

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt-kategorie Endpunkt	Studie	Sipuleucel-T vs. Placebo Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Heterogenität der Studien		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
			Ge- wichtung	Cochran's Q Cochran's Q p-Wert I <sup>2</sup>	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	<b>Gepoolt</b>	<b>308 (63,1) vs. 187 (75,1)</b> <b>HR: 0,733 [0,608; 0,884]</b> <b>Beleg</b>	<b>100</b>	<b>1,44</b> <b>0,486</b> <b>0,00</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
	D9902B (IMPACT)	210 (61,6) vs.121 (70,8) HR: 0,775 [0,614; 0,979] Hinweis	64,5		Geringer Zusatznutzen
	D9901	54 (65,9) vs.40 (88,9) HR: 0,586 [0,388; 0,884] Hinweis	20,7		Beträchtlicher Zusatznutzen
	D9902A	44 (67,7) vs. 26 (78,8) HR: 0,786 [0,484; 1,278]	14,8		Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>					
Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen	<b>Gepoolt</b>	<b>137 (48,6) vs. 75 (51,4)</b> <b>HR: 0,842 [0,616; 1,151]</b>	<b>100</b>	<b>2,23</b> <b>0,328</b> <b>10,21</b>	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
	D9902B (IMPACT)	85 (63,0) vs.48 (70,6) HR: 0,802 [0,560; 1,149]	59,5		Zusatznutzen nicht belegt
	D9901	26 (31,7) vs.18 (40,0) HR: 0,681 [0,373; 1,246]	24,5		Zusatznutzen nicht belegt
	D9902A	26 (40,0) vs.9 (27,3) HR: 1,392 [0,652; 2,973]	16		Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse	<b>Gepoolt</b>	<b>479 (98,8) vs. 235 (96,3)</b> <b>RR: 1,03 [1,00; 1,05]</b>	<b>100</b>	<b>0,04</b> <b>0,979</b>	<b>Kein geringerer oder größerer</b>

				<b>0,00</b>	<b>Schaden belegt</b>
	D9902B (IMPACT)	334 (98,8) vs. 162 (96,4) RR: 1,02 [0,99; 1,06]	70,8		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	82 (100,0) vs. 44 (97,8) RR: 1,03 [0,97; 1,09]	22,5		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902A	63 (96,9) vs. 29 (93,5) RR: 1,04 [0,94; 1,15]	6,7		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]	<b>Gepoolt</b>	<b>149 (30,7) vs. 77 (31,6)</b> <b>RR: 0,97 [0,77; 1,22]</b>	<b>100</b>	<b>1,18</b> <b>0,555</b> <b>0,00</b>	<b>Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</b>
	D9902B (IMPACT)	101 (29,9) vs. 56 (33,3) RR: 0,90 [0,68; 1,17]	72		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	27 (32,9) vs. 12 (26,7) RR: 1,23 [0,70; 2,19]	15,8		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902A	21 (32,3) vs. 9 (29,0) RR: 1,11 [0,58; 2,14]	12,2		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	<b>Gepoolt</b>	<b>117 (24,1) vs. 57 (23,4)</b> <b>RR: 1,02 [0,75; 1,39]</b>	<b>100</b>	<b>2,23</b> <b>0,329</b> <b>10,12</b>	<b>Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</b>
	D9902B (IMPACT)	82 (24,3) vs. 40 (23,8) RR: 1,02 [0,73; 1,42]	66		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	22 (26,8) vs. 8 (17,8) RR: 1,51 [0,73; 3,11]	17,3		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902A	13 (20,0) vs. 9 (29,0) RR: 0,69 [0,33; 1,44]	16,8		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	D9902B (IMPACT)	5 (1,5) vs. 1 (0,6) RR: 2,49 [0,29; 21,10]			Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	Nicht erhoben			
	D9902A	Nicht erhoben			
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.					

## Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Sipuleucel-T führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit um 3,3 bis 4,5 Monate mit einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil über alle drei Studien.

In der Studie D9902B (IMPACT) zeigten die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (HR=0,775; 95% KI [0,614; 0,979]; p=0,032) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit einem um 22,5% verringerten Sterberisiko für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Die mediane Überlebenszeit lag in der Sipuleucel-T Gruppe bei 25,8 Monaten und in der Placebogruppe bei 21,7 Monaten, was einem medianen Überlebensvorteil für die mit Sipuleucel-T behandelten Patienten von 4,1 Monaten entspricht. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 36 Monate nach Randomisierung betrug 31,7% in der Sipuleucel-T Gruppe verglichen mit 23,0% in der Placebogruppe.

Auch in der Studie D9901 wiesen die Ergebnisse für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR=0,586; 95% KI [0,388; 0,884]; p=0,010) auf. Das Sterberisiko war für Patienten im Sipuleucel-T-Arm gegenüber Placebo damit um 41,4% verringert. Das mediane Überleben betrug im Sipuleucel-T Arm 25,9 Monate und war im Placebo-Behandlungsarm 21,4 Monate. Damit hatten die Patienten im Sipuleucel-T-Arm einen medianen Überlebensvorteil von 4,5 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten lag bei 34,1% im Sipuleucel-Arm und 10,7% im Placebo-Arm.

In der Studie D9902A zeigte sich ein um 21,4% verringertes Sterberisiko für die Patienten unter Sipuleucel-T gegenüber Placebo, das jedoch nicht statistisch signifikant war (HR=0,786; 95% KI [0,484; 1,278]; p=0,331). Das mediane Überleben betrug im Sipuleucel-T Arm 19 Monate und war um 3,3 Monate länger im Vergleich zu 15,7 Monate im Placebo-Arm. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war nach 36 Monaten in der Sipuleucel-T-Gruppe ebenfalls länger mit 31,6% gegenüber 21,2% in der Placebo-Gruppe.

Die Meta-Analyse über alle drei Einzelstudien ergab bei unbedeutender Heterogenität für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR=0,733; 95% KI [0,608; 0,884]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zu Placebo wurde das Sterberisiko um 26,7% für die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe reduziert.

## Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen

In der Studie D9902B (IMPACT) war der Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen ko-primärer Endpunkt bis zu dem Zeitpunkt an dem per Protokolländerung auch minimal symptomatische Patienten eingeschlossen wurden. Nach der Protokolländerung wurde dieser Endpunkt nicht mehr erhoben und nur für die Patienten ausgewertet, die davor in die Studie eingeschlossen wurden. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von krankheitsbedingten Schmerzen betrug in der Sipuleucel-T-Gruppe 4,3 Monate (95% KI [2,8; 5,5]) und in der Vergleichsgruppe 4,0 Monate (95% KI [2,5; 5,4]).

Die Studien D9901 und D9902A waren ursprünglich nicht dafür angelegt, um mit genügend statistischer Power einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigen zu können. Die durch eine Meta-Analyse erhaltenen gepoolten Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen (HR=0,842; 95% KI [0,616; 1,151]) zeigten keinen statistisch signifikanten Vorteil von Sipuleucel-T gegenüber Placebo.

### **Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

In den drei Einzelstudien gab es keine Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen den beiden Behandlungsarmen (IMPACT: RR=1,02 95% KI [0,99; 1,06], p=0,090; D9901: RR=1,03 95% KI [0,97; 1,09], p=0,354; D9902A: RR=1,04 95% KI [0,94; 1,15], p=0,592).

In der Meta-Analyse zeigte sich bei unbedeutender Heterogenität ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das gepoolte RR lag bei 1,03 und das 95% KI [1,00; 1,05].

#### **Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]**

Bei unerwünschten Ereignissen des CTCAE Grad 3-4 gab es in den drei Einzelstudien ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (IMPACT: RR=0,90 95% KI [0,68; 1,17], p=0,475; D9901: RR=1,23 95% KI [0,70; 2,19], p=0,548; D9902A: RR=1,11 95% KI [0,58; 2,14], p=0,817).

Auch das durch eine Meta-Analyse erhaltene gepoolte Ergebnis zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR=0,97 95% KI [0,77; 1,22]).

#### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Alle drei Einzelstudien zeigten beim Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keine Unterschiede zwischen dem Sipuleucel-T- und dem Vergleichsarm (IMPACT: RR=1,02 95% KI [0,73; 1,42], p=1,000; D9901: RR=1,51 95% KI [0,73; 3,11], p=0,282; D9902A: RR=0,69 95% KI [0,33; 1,44], p=0,436). Ebenso ergab sich bei der Meta-Analyse kein Unterschied im Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen (RR=1,02 95% KI [0,75; 1,39]).

#### **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nur in der IMPACT-Studie systematisch erhoben und zeigte dort keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR=2,49 95% KI [0,29; 21,10], p=0,668).

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Sipuleucel-T ist eine Immuntherapie, d.h. ein Präparat mit einem Wirkprinzip durch welches das Immunsystem des Patienten dazu angeregt wird, nicht nur eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort zu erzeugen, sondern diese sogar in das immunologische Gedächtnis zu übernehmen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte eine Meta-Analyse über 3 randomisierte, kontrollierte Studien bei unbedeutender Heterogenität einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,733; 95% KI [0,608; 0,884]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen (Placebo-Arm) wurde das Sterberisiko um 26,7% für die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe reduziert.

Die durch eine Meta-Analyse erhaltenen gepoolten Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen zeigten keinen statistisch signifikanten Vorteil.

Für die patientenrelevanten Endpunkte unerwünschte Ereignisse, auch die schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Daraus lässt sich ableiten, dass mit Sipuleucel-T keine immunvermittelten Nebenwirkungen auftraten.

Sipuleucel-T ist eine innovative Behandlungsstrategie für das asymptomatische oder minimal symptomatische, metastasierende (nicht viszeral), kastrationsresistente Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, die einen signifikanten Überlebensvorteil zeigt, der bei kurzer Behandlungsdauer (3 Anwendungen) und ohne höhere Nebenwirkungen erreicht wird.

In der Gesamtschau lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen für Sipuleucel-T im Anwendungsgebiet ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Das vorliegende Dossier zur Nutzenbewertung untersucht den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Sipuleucel-T (Provenge<sup>®</sup>) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation“ in der Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden (nicht viszeral), kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Grundlage von randomisierten klinischen Studien hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte, wie Gesamtüberleben, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse Grad 3-4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

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

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für

diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

### **Kriterien für den Einschluss von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sipuleucel-T)**

#### **Patientenpopulation**

Es wurden Studien mit der gemäß Zulassung zur Behandlung mit Sipuleucel-T in Frage kommenden Patientenpopulation berücksichtigt:

Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

#### **Intervention**

Für die Nutzenbewertung wurden Studien eingeschlossen, in denen Sipuleucel-T gemäß der Zulassung verabreicht wurde: 3 Dosen in etwa 2-wöchigen Abständen. Jeder Dosis Sipuleucel-T geht eine Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor dem geplanten Infusionstermin voraus.

#### **Vergleichstherapie**

Zur Darstellung des Zusatznutzens wurde die vom G-BA bestätigte zweckmäßige Vergleichstherapie des abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation berücksichtigt.

#### **Endpunkte**

Folgende Endpunkte wurden zur Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele herangezogen (mindestens einer dieser Endpunkte musste in der Studie untersucht worden sein):

- Gesamtüberleben
- Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen

- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

### Studientyp

Randomisierte kontrollierte Studien sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet und liefern die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention [1,2]. Für die oben genannten Endpunkte ist eine Bewertung im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar, weshalb für die vorliegende Nutzenbewertung RCTs herangezogen wurden.

### Studiendauer

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen, da die Studiendauer einen Teil der Zielgröße Gesamtüberleben darstellt.

### Publikationstyp

Um eine vollständige Darstellung der Ergebnisse und die Bewertung der Studienergebnisse zu ermöglichen, wurden nur Studienberichte oder Vollpublikationen berücksichtigt, die den Kriterien des CONSORT Statements genügen.

### Sprache

Bezüglich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien für die Nutzenbewertung von Sipuleucel-T

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
<b>E1</b>	<b>Population</b> Männliche Erwachsene mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	<b>Nicht E1</b>	-
<b>E2</b>	<b>Intervention</b> Sipuleucel-T gemäß der Zulassung: 3 Dosen in etwa 2-wöchigen Abständen. Standard-Leukapherese ca. 3 Tage vor dem geplanten Sipuleucel-T Infusionstermin.	<b>Nicht E2</b>	abweichende Dosierungen, Kombinationstherapien, die nicht der Zulassung entsprechen

<b>E3</b>	<b>Vergleichstherapie</b> Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA: abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation	<b>Nicht E3</b>	
<b>E4</b>	<b>Endpunkte</b> Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</li> </ul>	<b>Nicht E4</b>	
<b>E5</b>	<b>Studientyp</b> RCTs	<b>Nicht E5</b>	
<b>E6</b>	<b>Studiendauer</b> Keine Einschränkung	<b>Nicht E6</b>	
<b>E7</b>	<b>Publikationstyp</b> Volltextpublikation, Studienbericht	<b>Nicht E7</b>	
<b>E8</b>	<b>Sprache</b> Keine Einschränkung	<b>Nicht E8</b>	
		<b>A1</b>	Duplikat
A=Ausschlusskriterium; E=Einschlusskriterium; RCT=randomisierte kontrollierte Studie			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, 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 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.*

Am 1. November 2013 wurde für das vorliegende Dossier eine systematische, bibliografische Literaturrecherche auf der Plattform des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) durchgeführt. Dabei wurden die Datenbanken Medline, EMBASE, EMBASE Alert, sowie Cochrane Central Register of Controlled Trials genutzt. Eine Aktualisierung dieser Recherche erfolgte am 25. August 2014.

Die verwendeten Suchstrategien wurden für jede der Datenbanken individuell angepasst. Zur Limitierung des Studientyps auf randomisierte, kontrollierte Studien wurden in den Datenbanken Medline und EMBASE validierte Studienfilter eingesetzt [7]. Da für die Datenbank EMBASE Alert kein validierter Filter zur Verfügung stand, wurde der bei EMBASE verwendete Filter entsprechend angepasst. In Cochrane Central Register of Controlled Trials erfolgte keine Einschränkung des Studientyps, da diese Datenbank auf kontrollierte, klinische Studien fokussiert ist.

Es wurden weder Einschränkungen des Publikationsjahres noch Spracheinschränkungen vorgenommen.

Bei der Aktualisierungsrecherche am 25. August 2014 wurde der durchsuchte Datenbestand der Datenbanken Medline, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials eingeschränkt auf die seit der ersten Recherche neu hinzugekommenen Dokumente. Bei EMBASE Alert erfolgte keine Beschränkung, da dort nur aktuelle Neuzugänge enthalten sind. Die Suchstrategien blieben unverändert.

Die verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

In den folgenden öffentlich zugänglichen Studienregistern wurde vom 22. bis 23. September 2014 eine Suche nach laufenden, abgebrochenen und abgeschlossenen Studien durchgeführt:

- clinicaltrials.gov  
URL: <http://clinicaltrials.gov/>
- EU Clinical Trials Register  
URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal  
URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund  
URL: <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>

Es wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die Suchstrategien wurden für jedes Studienregister individuell angepasst und sind im Anhang 4-B dokumentiert.

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

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

Der Selektionsprozess wurde anhand der in Kapitel 4.2.2 definierten Kriterien in Bezug auf Population, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und Publikationstyp durchgeführt.

Die aus der bibliographischen Literatursuche resultierenden Titel / Abstracts wurden nach den zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet, um zunächst jene auszuschließen, die für die Fragestellung eindeutig nicht relevant sind. Für die verbleibenden, potenziell relevanten Publikationen wurde anhand der Volltexte in einem zweiten Selektionsschritt

wiederum auf Basis der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien die endgültige Auswahl getroffen.

Sekundärpublikationen wurden zunächst eingeschlossen, um deren Referenzlisten auf zusätzliche relevante Primärstudien (RCTs) zu überprüfen.

Konferenzabstracts wurden erst nach Überprüfung auf Vorliegen eines Studienberichts oder einer Volltextpublikation zur Studie ausgeschlossen.

Treffer, die aus der Suche in Studienregistern resultierten, wurden anhand der Registereinträge auf Basis der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die Selektion der Studien aus dem Ergebnis beider Recherchen erfolgte jeweils von zwei Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen im Selektionsprozess wurden durch Diskussion oder durch Einbezug einer dritten Person aufgelöst.

#### 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.*

Das Verzerrungspotenzial wurde für jede eingeschlossene Studie anhand des zur Verfügung stehenden Studienberichts oder einer Vollpublikationen der jeweiligen Studie wie folgt untersucht. Waren beide Quellen verfügbar, wurde das Verzerrungspotenzial auf Basis des Studienberichts bewertet.

Zunächst wurden die unter A aufgeführten Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Daraufhin wurden die unter B genannten endpunktspezifischen Verzerrungsaspekte beurteilt und ebenfalls als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials wurde für jede Studie und jeden Endpunkt separat durchgeführt und zusammengefasst (siehe Anhang 4-F).

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurde durch einen zweiten Reviewer überprüft und Diskrepanzen in der Einstufung durch die Reviewer wurden durch Diskussion aufgelöst.

Die verwendete Methodik folgte den Hinweisen der Bewertungsbögen im Anhang 4-F.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT wurden gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements beschrieben. Für jede Studie wurde der Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dargestellt. Relevante Informationen und Daten wurden hierfür den jeweiligen Studienberichten oder Publikationen entnommen. Waren beide Quellen verfügbar, wurde für die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studienbericht herangezogen. Die ausführliche Beschreibung und Darstellung befinden sich in Anhang 4-E.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

---

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

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

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

*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.*

Die Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation sowie der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien erfolgt in Abschnitt 4.3.1. Dabei wurde von den oben benannten Vorgaben nicht abgewichen.

### **Patientencharakteristika:**

Zur Beschreibung der Studienpopulation der eingeschlossenen Studien wurden sowohl demographische als auch krankheitsspezifische Parameter aufgeführt:

- Alter
- Ethnie
- Gewicht
- ECOG Performance Status
- Gleason Wert (Gleason-Score Summe, Primärer Gleason Score)
- Anzahl der Knochenmetastasen
- Bisphosphonat-Gebrauch
- Lokalisierung der Krankheit
- Zeit seit Diagnose
- Serum PSA
- LDH
- Serum PAP
- Alkalische Phosphatase
- Hämoglobin
- Vorherige Prostatakarzinom Therapien

Präsentiert wurden alle relevanten Parameter, da sie entweder standardmäßig in klinischen Studien berichtet werden (Alter, Ethnie) oder Subgruppen darstellen.

**Endpunkte:**

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Sipuleucel-T wurden für beide Studienarme der eingeschlossenen Studien Ergebnisse zu folgenden patientenrelevanten Endpunkten aus den Kategorien Mortalität, krankheitsbedingte Morbidität und therapiebedingte Morbidität (Nebenwirkungen) dargestellt:

- Gesamtüberleben
- Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen
- Unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Im Folgenden werden Gründe zur Patientenrelevanz sowie Angaben zur Validität der einzelnen Endpunkte aufgeführt.

Mortalität: Gesamtüberleben

Gesamtüberleben stellt aufgrund seiner klaren Definition, Feststellung des Todes (ja/nein) aufgrund jeglicher Ursache, ein objektives Kriterium und einen harten und validen Endpunkt dar, der durch eine klare Patientenrelevanz gekennzeichnet ist.

So betrachten auch die europäische Zulassungsbehörde [3] sowie ein Expertenkomitee [4] das Gesamtüberleben als Goldstandard in einer onkologischen Studie bzw. Studie mit mCRPC-Patienten.

Das über Monate bis Jahre auftretende Gesamtüberleben ist insbesondere bei einer Immuntherapie der am besten geeignete Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit. Wie in Modul 2, Abschnitt 2.1.2 beschrieben, sind therapeutische Tumorzine dafür ausgelegt, die natürliche Immunabwehr des Patienten zu stimulieren, um eine dauerhafte Antwort zu erzeugen. Im Gegensatz zu Chemotherapie oder Hormontherapie benötigt eine Immuntherapie daher Zeit, um ihre Wirkung zu erzielen, kann jedoch das Tumorwachstum über die Zeit verlangsamen und das Gesamtüberleben verlängern.

In den eingeschlossenen RCT wurde Gesamtüberleben definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der Randomisierung bis zum Datum des Todes aufgrund jeglicher Ursache oder als Zeitspanne bis zu einem präspezifizierten Zensurdatum von 36 Monaten bzw. Tod, je nachdem, was zuerst eintrat.

Morbidität (krankheitsbedingt): Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen

Die Verlängerung der Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, weil den betroffenen Patienten dadurch eine längere Zeit ohne körperliche und psychische Beeinträchtigungen bleibt.

Die Operationalisierungen dieses Endpunkts unterscheiden sich innerhalb der für den Vergleich herangezogenen Studien nicht. Die Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Identifizierung von krankheitsbedingten Schmerzen, wie von einem unabhängigen Schmerzüberprüfungs-Komitee (Independent Pain Review Committee) ermittelt.

Zur Ermittlung des Vorhandenseins von krankheitsbedingten Schmerzen wurden die Patienten mithilfe eines pain and analgesic use log befragt, welches vom Wisconsin Brief Pain Index [5] abgeleitet wurde.

#### Morbidität (therapiebedingt)

#### Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen der Sicherheitsanalysen wurde in den eingeschlossenen Studien das Vorkommen unerwünschter Ereignisse während der Behandlung untersucht. Geringe Abweichungen von Laborwerten werden von den Patienten nicht unbedingt wahrgenommen und stellen somit nicht zwingend einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Jedoch kann das Auftreten unerwünschter Ereignisse mit einer Verringerung der körperlichen Funktionalität und der Lebensqualität der Patienten einhergehen. In diesen Fällen ist dieser Endpunkt durch eine klare Patientenrelevanz gekennzeichnet.

Die Operationalisierungen dieses Endpunkts unterscheiden sich innerhalb der für den Vergleich herangezogenen Studien nicht. Für alle Studien wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis erhoben. Ein unerwünschtes Ereignis war dabei definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten während der klinischen Prüfung. Dies schloss alle Vorkommnisse ein, unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen.

#### Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bei den Endpunkten unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse liegt unmittelbar Patientenrelevanz vor. Es ist davon auszugehen, dass durch die Schwere der genannten Ereignisse die körperliche Funktionalität und/oder die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt werden.

Neben dem Ziel der Lebenszeitverlängerung und dem Verhindern von Einschränkungen der Patienten durch krankheitsbedingte Schmerzen, gilt es so weit wie möglich zu vermeiden, dass Patienten durch unerwünschte Wirkungen des zu bewertenden Arzneimittels negativ beeinträchtigt werden. Dies trifft besonders bei Therapien zu, die wie Sipuleucel-T in einem Krankheitsstadium angewandt werden, in dem die Patienten noch keine bzw. nur minimale Symptome haben.

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4] war in allen für den Vergleich herangezogenen Studien definiert als die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 (schwerwiegend) und 4 (lebensbedrohlich). In der IMPACT-Studie (D9902B) wurde der

Schweregrad der UE nach Version 3.0 des NCI CTCAE klassifiziert, in den Studien D9901 und D9902A nach Version 2.0 des NCI CTCAE.

Die Operationalisierungen des Endpunkts schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unterscheiden sich innerhalb der für den Vergleich herangezogenen Studien nicht. Für alle Studien wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis erhoben. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte Ereignis, jeglicher Dosis, das zum Tod führte, lebensbedrohlich war, einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte, eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte oder eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler darstellte. Unerwünschte medizinische Ereignisse, welche nicht mit dem Tod endeten, lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, konnten, basierend auf entsprechender medizinischer Beurteilung trotzdem als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft werden, wenn medizinische oder chirurgische Interventionen nötig waren, um eine der in dieser Definition aufgeführten Ereignisse zu verhindern.

Der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nur in der Studie D9902B (IMPACT) systematisch erfasst und war definiert als die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Studientherapie geführt haben.

### **Gegenüberstellung der Ergebnisse**

Die Ergebnisse der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden entsprechend der vorliegenden Operationalisierung gegenübergestellt und vergleichend beschrieben.

### Populationen

Die für Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A durchgeführten Analysen basierten für die zwei Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen auf der ITT-Population, jeweils unter Verwendung der LOCF-Methode. Die ITT Population schloss alle randomisierten Patienten ein, was der strengen Verwendung des ITT-Prinzips entspricht. Die Analysen für die Endpunkte UE, CTCAE Grad 3-4, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse beruhten auf der Safety Population, die alle Patienten mit mindestens einer Leukapherese einschloss.

### Analysen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Originalanalysen ergänzt, um die Dossier-Anforderungen an die Ergebnisdarstellung zu erfüllen. Die neuen Analysen quantifizieren den Grad der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien. Außerdem untersuchen die neuen Analysen die Konsistenz der Wirkung der Behandlung auf der Grundlage statistischer Modelle, in denen eine mögliche Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe untersucht wurde.

### Analyse dichotomer Endpunkte

Für dichotome Zielvariablen wurde die absolute Anzahl und der %-Anteil an Patienten mit einem Ereignis dargestellt. Der Therapieeffekt wurde anhand des Relativen Risikos (RR), Odds Ratios (OR) und der Absoluten Risikoreduktion (ARR) dargestellt. Eine Abhängigkeit und damit einen Einfluss der Behandlung auf einen dichotomen Endpunkt wurde mithilfe des Fisher's Exakt Test und einem Signifikanzniveau von 5% untersucht. Zur Feststellung des Ausmaßes des Effekts wurde außerdem das zweiseitige 95%-Konfidenzintervall für alle 3 Effektmaße berechnet, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlen [2]. Im Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde (Nullzelle), wurde eine Korrektur von 0,5 vorgenommen.

Wenn nicht anders beschrieben, gab das Relative Risiko die Wahrscheinlichkeit eines Patienten an, mindestens ein Ereignis in der Sipuleucel-T Gruppe zu erhalten, im Verhältnis zur Wahrscheinlichkeit im Placebo-Arm. Für alle vier binären Endpunkte dieses Dossiers (z.B. UE) waren die Ereignisse negativer Art. War das RR bzw. OR  $<1$ , so hatte deshalb Sipuleucel-T einen positiven Effekt. War das RR bzw. OR  $>1$ , dann hatte Sipuleucel-T einen negativen Effekt. Ein Wert des RR oder OR nahe bei 1 bedeutete, dass die Behandlung keinen Einfluss auf das Ereignis hatte. Die Absolute Risikodifferenz gab für einen Endpunkt die absolute Differenz der Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses in der Sipuleucel-T-Gruppe und der Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses in der Placebo-Gruppe an.

### Analyse von Endpunkten „Zeit bis zum Ereignis“

Zur Feststellung des Einflusses eines Endpunktes „Zeit bis zum Ereignis“ wurde das Hazard Ratio und dessen zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall berechnet, basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Der p-Wert wurde ebenfalls präsentiert und mit einem Signifikanzniveau von 5% verglichen.

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren das die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenfasst und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien erhöht. Sind die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika und sind die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis des Heterogenitäts-Test oder  $I^2$ -Maß), erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate mittels einer Meta-Analyse. Für das vorliegende Dossier wurden für Meta-Analysen grundsätzlich Modelle verwendet, die „Studie“ als zufälligen Effekt annahmen. Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte mit Hilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der

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

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

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

Einzelstudien (sowie – im Fall hinreichender Homogenität – ein zusammenfassender Effektschätzer) mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen wurden.

Die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen wurden mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell analysiert. Dabei wurden das Hazard-Ratio und dessen 95%-KI berechnet, sowie ein Test auf Heterogenität der Studien durchgeführt.

Die unerwünschten Ereignisse wurden mittels Relativem Risiko, Odds-Ratio und deren 95%-Konfidenzintervallen analysiert. Es wurde außerdem ein Test auf Heterogenität der Studien durchgeführt.

Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgte mit Hilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der  $I^2$ -Statistik [6]. Um statistische Heterogenität festzustellen, wurde ein Signifikanzniveau von 0,2 verwendet. Für die  $I^2$  Statistik gelten außerdem die in den allgemeinen Methoden des IQWiG beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (50-90% substanzielle Heterogenität, 75% bis 100% erhebliche Heterogenität). War die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d.h.  $p \geq 0,2$  (Heterogenitätstest), so wurde ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Auch im Fall erheblicher Heterogenität wurden grundsätzlich zusammenfassende Schätzer berechnet, die Interpretierbarkeit der Schätzer wurde allerdings kritisch diskutiert und mögliche Ursachen der Heterogenität wurden untersucht.

#### Subgruppenanalysen im Rahmen von Meta-Analysen

Zuerst wurde untersucht, ob sich innerhalb einer Subgruppe die Ergebnisse über die verschiedenen Studien nicht zu stark voneinander unterscheiden. Für dichotome Endpunkte wurden das OR und das RR zuerst separat für jede Studie für die entsprechende Subgruppenkategorie berechnet. Um zu untersuchen, ob innerhalb einer Subgruppenkategorie die Ergebnisse der verschiedenen Studien homogen genug sind um sinnvoll zu poolen, wurde der p-Wert des Heterogenitätstests (Q-Statistik) als auch das  $I^2$ -Maß nach Higgins und Thompson [6] berechnet. Dabei beruhte der Gesamtschätzer auf einem Modell mit einem zufälligen Studien-Effekt. Für die Endpunkte "Zeit bis zum Ereignis" wurde gleichermaßen verfahren. Zuerst wurde das HR innerhalb jeder Studie für die relevante Subgruppenkategorie berechnet. Der p-Wert des Heterogenitätstest wurde wiederum mit einem Signifikanzniveau von 0,2 verglichen.

Danach wurde eine mögliche Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe untersucht (Effektmodifikation). Falls die Ergebnisse innerhalb einer Subgruppenkategorie, basierend auf der vorigen Untersuchung, als heterogen zwischen den Studien angesehen wurden, und deshalb nicht unbedingt gepoolt werden sollten, wurden die gepoolten Ergebnisse der Vollständigkeit halber dargestellt, jedoch sehr vorsichtig interpretiert.

Für dichotome Endpunkte wurde ein logistisches Regressionsmodell im Rahmen eines Verallgemeinerten Linearen Modells verwendet (Prozedur GENMOD in SAS) mit

Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppe als festen Effekten (und einem „repeated statement with subject = study and type = compound symmetry“). Für die Berechnung des OR wurde eine Binomialverteilung angenommen mit einem logit Link. Für das RR wurde ein log-binomiales Regressionsmodell („dist=binomial and link=log“) verwendet. Auf diese Weise wurden die verschiedenen Studien mithilfe eines zufälligen Faktors im Modell repräsentiert.

Für die Analyse der Endpunkte „Zeit bis zum Ereignis“ wurde die Behandlungs\*Subgruppen-Interaktion basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem festen Behandlungs-, Subgruppen- und Behandlungs\*Subgruppeneffekt untersucht als auch mit einem zufälligen Studieneffekt.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ). In diesem Fall basierte die finale Nutzensaussage auch auf den Effektschätzern der einzelnen Subgruppen, und nicht nur auf den Effektschätzern der Gesamtpopulation. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf eine Interaktion. Eine Inkonsistenz zwischen Gesamt- und Subgruppenschätzer konnte gegebenenfalls zur Abstufung der Aussagesicherheit in einer Subgruppe führen.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Es wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben in jeder einzelnen Studie als auch für die integrierte Studie durchgeführt, um die Robustheit des Behandlungseffekts von Sipuleucel-T auf das Gesamtüberleben zu untersuchen.

Die Sensitivitätsanalysen der Studie D9902B (IMPACT), wie in Sektion 11.4.1.1 des Studienberichts beschrieben [7], schlossen eine Adjustierung für prognostische Baseline Faktoren, eine Adjustierung für die Verwendung und das Timing einer Chemotherapie als auch die Bestimmung des Prostatakarzinom-spezifischen Überlebens ein. Alle Analysen

bestätigten die Robustheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Die Ergebnisse waren über alle wichtigen Subgruppen konsistent.

Für die Studie D9901 standen die folgenden Sensitivitätsanalysen zur Verfügung:

- Weglassen von wirkmächtigen Patienten,
- Weglassen von Studienzentren,
- Weglassen von Patienten mit Protokollverletzungen

Auch diese Subgruppenanalysen bestätigten die Robustheit des Überlebensvorteils durch Sipuleucel-T. Der Behandlungseffekt war konsistent in den Subgruppen und blieb bei Adjustierung für Baseline Kovariate, die bei der schrittweisen Selektionsmethode unter Anwendung eines Cox Proportionalen Hazard Modells identifiziert wurden, erhalten. Alle Analysen unterstützten den Überlebensvorteil von Sipuleucel-T und bestätigten die Robustheit der Ergebnisse (Studienbericht Abschnitt 11.4.4.1) [8].

In einer Sensitivitätsanalyse der Studie D9902A wurde ein multivariates Cox Proportionales Hazard Modell mit Daten der Studien D9901 angewendet, mit 5 Baseline prognostischen Faktoren (LDH [natural log (ln)], PSA [ln], Tumor-Lokalisation, Anzahl Knochenmetastasen und Körpergewicht). Die Ergebnisse zeigten, dass der Behandlungseffekt von Sipuleucel-T auf das Gesamtüberleben in Studie D9901 konsistent war (Studienbericht Abschnitt 11.4.2) [9].

Sensitivitätsanalysen für die integrierten Studien untersuchten die Anwendung der Salvage Immuntherapie (APC8015F) bei Auftreten einer Krankheitsprogression bei Placebo-Patienten, die Anwendung anderer Tumorthérapien bei allen Patienten mit Krankheitsprogression sowie Subgruppenanalysen. Die Ergebnisse zeigten, dass der Behandlungseffekt von Sipuleucel-T auf das Gesamtüberleben robust war und nicht der Anwendung von APC8015F bei Patienten, die in die Placebo-Gruppe randomisiert wurden, oder der Gabe von Docetaxel post-Randomisierung, zugeschrieben werden konnte (Abschnitte 3.2.1.4.1, 3.2.1.4.2 und 3.3 Summary of Clinical Efficacy) [10].

Da die oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen der Originalstudien die Robustheit der Ergebnisse einwandfrei bestätigten, wurden keine weiteren Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

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

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt von Sipuleucel-T hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit über alle Patientengruppen konstant ist oder ob es Anhaltspunkte für eine Effektmodifikation durch Subgruppen gibt.

Mögliche Effektmodifikatoren zwischen den Behandlungsgruppen in den verschiedenen Subgruppenkategorien wurden anhand eines Interaktionstests identifiziert. Der p-Wert des Tests auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe wurde präsentiert. Hierfür wurden generell Modelle verwendet, die nicht nur einen Behandlungseffekt beinhalteten, sondern zusätzlich einen Subgruppeneffekt und eine Behandlung\*Subgruppen Interaktion.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen basierte der p-Wert für den Interaktionsterm (Subgruppenvariable\*Behandlung) auf einem Cox-Modell. Der p-Wert des Interaktionstermes bei dichotomen Variablen (unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche) basierte auf einem logistischen Regressionsmodell oder einem log-binominalen Modell. Für Subgruppenanalysen von dichotomen

Endpunkten wurde für die Berechnung des RR der modifizierte Poisson Ansatz innerhalb eines verallgemeinerten linearen Modells (SAS PROC GENMOD, dist=poisson, link=log, repeated subject=id) mit einer robusten Fehlervarianz verwendet. Dies ist für Subgruppenanalysen im Rahmen von Meta-Analysen nicht möglich, wenn „Studie“ als zufälliger Effekt angesehen werden möchte. Bei Subgruppenanalysen ohne Meta-Analysen ist dieser Ansatz aber zu empfehlen, da mögliche Kritikpunkte des log-binominalen Modelles für das RR zu enge Konfidenzintervalle sind als auch mögliche Konvergenzprobleme [11].

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ). In diesem Fall basierte die finale Nutzensaussage auch auf den Effektschätzern der einzelnen Subgruppen, neben den Effektschätzern der Gesamtpopulation. Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf eine Interaktion. Eine Inkonsistenz zwischen Gesamt- und Subgruppenschätzer konnte gegebenenfalls zur Abstufung der Aussagesicherheit in einer Subgruppe führen.

Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A wurde jeweils ein Behandlungs\*Subgruppen-Interaktionstest für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4] und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den folgenden Subgruppen unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden. Der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nur in der IMPACT-Studie (D9902B) systematisch erfasst, deshalb wurden die folgenden Subgruppen für diesen Endpunkt nur für diese Studie evaluiert.

- Alter ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median)
- PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)
- Baseline LDH ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden in den drei Studien zusätzlich zu den drei bereits genannten Subgruppen folgende Subgruppen untersucht:

Tabelle 4-3: Zusätzliche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Subgruppe (Trennpunkte)	D9902B (IMPACT)	D9901	D9902A
Baseline LDH ( $<227$ U/L vs. $\geq 227$ U/L)			x
Alter ( $<65$ Jahre vs. $\geq 65$ Jahre)	x	x	x
Ethnie (Kaukasisch vs. Afro-Amerikanisch vs. Andere)	x		
Ethnie (Nicht-kaukasisch vs. Kaukasisch)			x
ECOG Performance Status (0 vs. 1)	x		
Gewicht ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	x		

Primärer Gleason-Score ( $\leq 3$ vs. $\geq 4$ )	x		
Gleason-Score Summe ( $\leq 7$ vs. $\geq 8$ )	x		
Lokalisierung der Krankheit (Knochen und Weichteilgewebe vs. nur Knochen oder nur Weichgewebe)	x		x
Anzahl der Knochenmetastasen (0-5 vs. 6-10 vs. $>10$ )	x		
Baseline Alkaline Phosphatase ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	x		
Baseline Alkaline Phosphatase (im Normalbereich vs. $>$ Obergrenze des Normalbereichs)		x	
Baseline Alkaline Phosphatase ( $<165$ U/L vs. $\geq 165$ U/L)			x
Hämoglobin ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	x		
Baseline Hämoglobin ( $<13$ g/dl vs. $\geq 13$ g/dl)			x
Baseline PAP ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	x		
Baseline PAP (innerhalb Normalbereich vs. 1-3 x ULN vs. $\geq 3$ x ULN)		x	x
Baseline PSA ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	x		x
Vorangegangene Prostektomie (nein vs. ja)	x		
Bisphosphonate Gebrauch (nein vs. ja)	x		x
Vorangegangener Docetaxel Gebrauch (nein vs. ja)	x		
Vorangegangene Chemotherapie (nein vs. ja)	x		
Vorangegangene Radiotherapie (nein vs. ja)	x		
Vorherige systemische Therapie (keine CAB vs. CAB)		x	
Cluster (Cluster 1 vs. Cluster 2 vs. Cluster 3)	x		
Änderung 7 (davor vs. danach)	x		
IHC PAP Expression (25-74% vs. $\geq 75\%$ )		x	x

Die für ein Dossier generell geforderten Faktoren Alter und Krankheitsschwere (hier definiert als PSA-Quartil und LDH-Wert) wurden somit für alle Endpunkte und für alle drei in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Der Faktor Geschlecht erübrigt sich aufgrund der für eine Behandlung mit Sipuleucel-T in Frage kommenden Patientenpopulation. Für den vierten geforderten Faktor Zentrums- und

Ländereffekte wird weiter unten auf die ursprünglich durchgeführte Clusteranalyse (Cluster von Studienzentren) eingegangen.

Die Trennpunkte zur Kategorisierung der Merkmale entsprachen den Trennpunkten der im jeweiligen Studienprotokoll vordefinierten Merkmale.

Mit Ausnahme des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (wurde systematisch nur in der Studie D9902B (IMPACT) erhoben), wurde auch für die Meta-Analyse der drei in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für jeden der oben aufgeführten Endpunkt ein Behandlungs\*Subgruppen-Interaktionstest durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den folgenden Subgruppen unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden:

- Alter ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median)
- PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)
- Baseline LDH ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median)

#### Cluster-Analyse

Aufgrund der Tatsache, dass nur Zentren in den USA und Canada teilnahmen, als auch einer geringen Fallzahl in den Zentren, wurden keine Subgruppenanalysen von Ländern oder Zentren im Dossier berichtet. Dafür wurden Subgruppenanalysen für Cluster berichtet.

In der IMPACT Studie nahmen insgesamt 75 Zentren aus den Vereinigten Staaten und Canada teil. Da die Zentren in der Regel nur kleine Fallzahlen aufwiesen, wurden bei der Randomisierung 3 Cluster von Zentren gebildet (basierend auf der erwarteten Patientenzahl eines Zentrums und der Reihenfolge des Zeitpunktes der ersten Patientenvorregistrierung). Die erwartete Anzahl an Patienten in jedem Cluster war zwischen 167 und 174. Es wurde die Analyse einer Behandlungs\*Cluster Interaktion für den primären Endpunkt Gesamtüberleben geplant und durchgeführt, und wegen der geringen Fallzahl in den Zentren keine Behandlungs\*Zentrums Interaktion.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von

---

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

mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

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

---

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

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

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

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

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

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für den Vergleich von Sipuleucel-T gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie direkt vergleichende Studien existieren, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

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

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
D9902B/IMPACT (NCT00065442)	ja	ja	abgeschlossen	68 Monate	Sipuleucel-T, Placebo
D9902A (NCT01133704)	ja	ja	abgeschlossen	60 Monate	Sipuleucel-T, Placebo
D9901 (NCT00005947)	ja	ja	abgeschlossen	56 Monate	Sipuleucel-T, Placebo
P11-3 (NCT01487863)	nein	ja	laufend	43 Monate	Sipuleucel-T + Abirateronacetat + Prednison (gleichzeitig), Sipuleucel-T gefolgt von Abirateronacetat + Prednison
P07-2 (NCT00715078)	nein	ja	laufend	Abhängig vom Tod des letzten überlebenden Patienten	Sipuleucel-T (Konzentration von 10µg/ml PA2024 in einer Zellsuspension von 1x10 <sup>7</sup> PBMCs/ml), Sipuleucel-T (Konzentration von 5µg/ml PA2024 in einer Zellsuspension von 1x10 <sup>7</sup> PBMCs/ml), Sipuleucel-T (Konzentration von 2µg/ml PA2024 in einer Zellsuspension von 1x10 <sup>7</sup> PBMCs/ml)
P10-2 (NCT01431391)	nein	ja	laufend	35 Monate	Sipuleucel-T gefolgt von Leuprorelin-Acetat, Leuprorelin-Acetat gefolgt von Sipuleucel-T
P12-2 (NCT01981122)	nein	ja	laufend	24 Monate	Sipuleucel-T + Enzalutamid (gleichzeitig),

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
					Sipuleucel-T gefolgt von Enzalutamid
P11 (NCT00779402)	nein	ja	laufend	19 Jahre oder früher, abhängig vom Tod des letzten überlebenden Patienten	Sipuleucel-T, Placebo
11-C-0231 (NCT01420965)	nein	nein	laufend	27 Monate	Sipuleucel-T, Sipuleucel-T + CT- 011, Sipuleucel-T + CT- 011 + Cyclophosphamide
2011LS109 (NCT01560923)	nein	nein	laufend	33 Monate	Sipuleucel-T + Indoximod, Sipuleucel-T + Placebo
CC#12557 (NCT01804465)	nein	nein	laufend	23 Monate	Sipuleucel-T + sofortige Ipilimumab Behandlung, Sipuleucel-T + verzögerte Ipilimumab Behandlung
CO11816 (NCT01706458)	nein	nein	laufend	16 Monate	Sipuleucel-T, Sipuleucel-T + pTVG-HP DNA Booster Vaccine
Pro00047231 (NCT02036918)	nein	nein	laufend	45 Monate	Sipuleucel-T gefolgt von Lymphknotenbiopsie, Lymphknotenbiopsie gefolgt von Sipuleucel-T
12367/NCI-2013- 00542 (NCT01807065)	nein	nein	laufend	24 Monate	Sipuleucel-T + Strahlentherapie, Sipuleucel-T

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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.*

Tabelle 4-4 bildet den Studienstatus zum 06. August 2014 ab.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P11-3 (NCT01487863)	Studiendesign: Sipuleucel-T + Abirateronacetat + Prednison (gleichzeitig) vs. Sipuleucel-T gefolgt von Abirateronacetat + Prednison Vergleichsarm entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Kombination von Sipuleucel-T und Abirateronacetat entspricht nicht der Zulassung, Studie untersucht den Effekt der Kombination mit Abirateronacetat (E2, E3)
P07-2 (NCT00715078)	Studiendesign: Sipuleucel-T (Konzentration von 10ug/ml PA2024 in einer Zellsuspension von 1x10 <sup>7</sup> PBMCs/ml) vs. Sipuleucel-T (Konzentration von 5ug/ml PA2024 in einer Zellsuspension von 1x10 <sup>7</sup> PBMCs/ml) vs. Sipuleucel-T (Konzentration von 2ug/ml PA2024 in einer Zellsuspension von 1x10 <sup>7</sup> PBMCs/ml) Vergleichsarm entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Studie mit drei verschiedenen Konzentrationen von PA2024, von denen zwei nicht der in den Zulassungstudien verwendeten Konzentration entsprechen (E3)
P10-2 (NCT01431391)	Studiendesign: Sipuleucel-T gefolgt von Leuprorelin-Acetat vs. Leuprorelin-Acetat gefolgt von Sipuleucel-T Studienpopulation entspricht nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet (nicht-metastasierter Prostatakrebs) (E1), Vergleichsarm entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sipuleucel-T gefolgt von Leuprorelin-Acetat bzw. Leuprorelin-Acetat gefolgt von Sipuleucel-T entspricht nicht der Zulassung (E2, E3)
P12-2 (NCT01981122)	Studiendesign: Sipuleucel-T + Enzalutamid (gleichzeitig) vs. Sipuleucel-T gefolgt von Enzalutamid Vergleichsarm entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Kombination von Sipuleucel-T und Enzalutamid entspricht nicht der Zulassung, Studie untersucht den Effekt der Kombination mit Enzalutamid (E2, E3)
P11 (NCT00779402)	Studiendesign: Sipuleucel-T vs. Placebo Studienpopulation entspricht nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet (nicht-metastasierter Prostatakrebs) (E1)
11-C-0231 (NCT01420965)	Studiendesign: Sipuleucel-T vs. Sipuleucel-T + CT-011 vs. Sipuleucel-T + CT-011 + Cyclophosphamid Vergleichsarmede entsprechen nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (E3)
2011LS109 (NCT01560923)	Studiendesign: Sipuleucel-T + Indoximod vs. Sipuleucel-T + Placebo Vergleichsarm entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (E3)
CC#12557 (NCT01804465)	Studiendesign: Sipuleucel-T + sofortige Ipilimumab Behandlung vs. Sipuleucel-T + verzögerte Ipilimumab Behandlung Vergleichsarm entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Studie untersucht Effekt von Zugabe von Ipilimumab (E2, E3)
CO11816 (NCT01706458)	Studiendesign: Sipuleucel-T vs. Sipuleucel-T + pTVG-HP DNA Booster Vaccine Vergleichsarm entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (E3)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Pro00047231 (NCT02036918)	Studiendesign: Sipuleucel-T gefolgt von Lymphknotenbiopsie vs. Lymphknotenbiopsie gefolgt von Sipuleucel-T Vergleichsarm entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (E3)
12367/ NCI-2013-00542 (NCT01807065)	Studiendesign: Sipuleucel-T vs. Sipuleucel-T + Radiotherapie Vergleichsarm entspricht nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (E3)
E=Einschlusskriterium	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

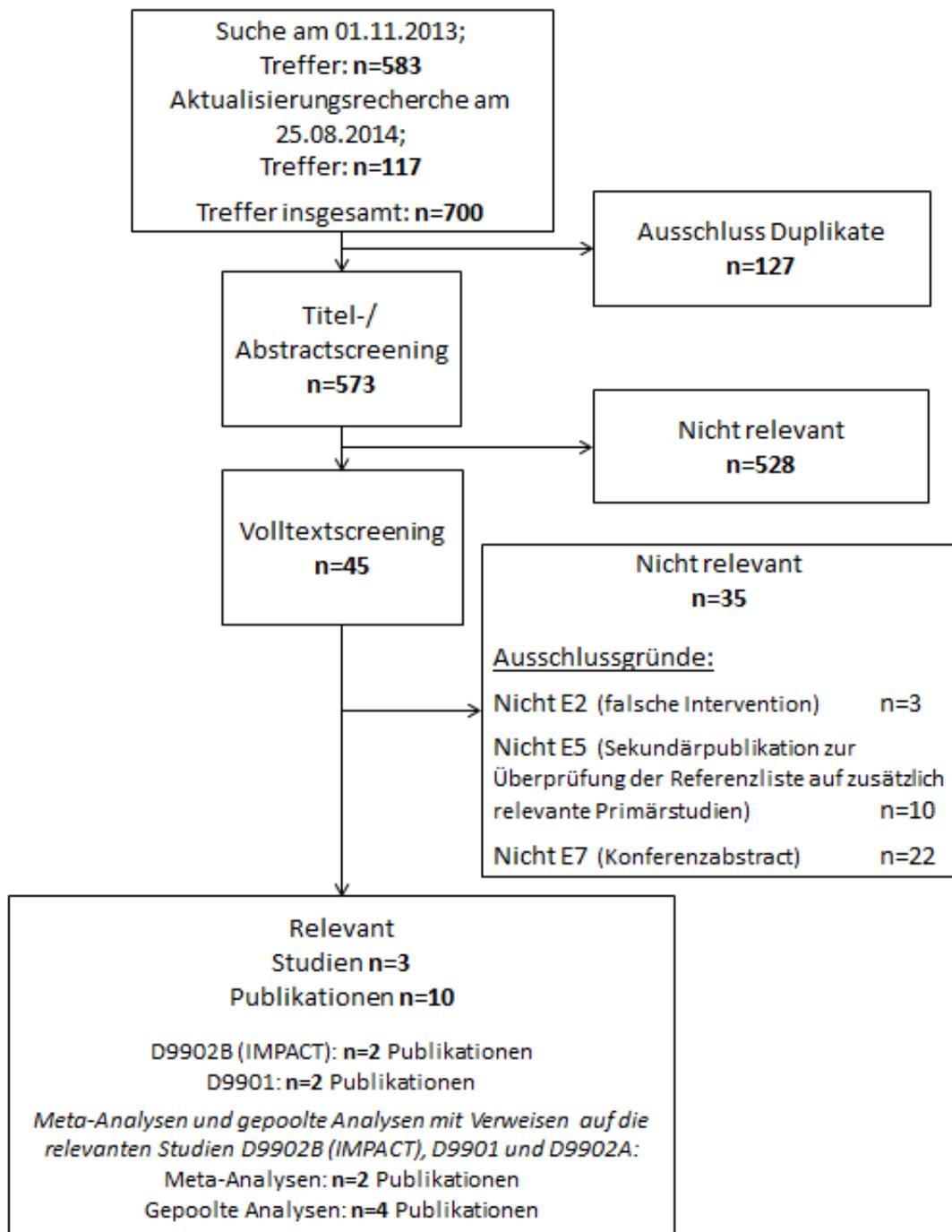


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Sipuleucel-T

Eine systematische, bibliografische Literaturrecherche wurde am 01. November 2013 in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, EMBASE und EMBASE Alert durchgeführt. Am 25. August 2014 fand eine Aktualisierungsrecherche statt.

In den beiden Suchen wurden insgesamt 700 Literaturstellen identifiziert: 583 Treffer in der ersten Suche am 01. November 2013 und 117 Treffer in der Aktualisierungsrecherche am 25. August 2014. Nach Duplikatentfernung (n=127) standen 573 Referenzen zum Review. Auf Basis des Titel-/Abstractscreenings wurden 528 Literaturstellen ausgeschlossen, da sie die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien eindeutig nicht erfüllten. Somit standen insgesamt 45 Publikationen im Volltext zum Review.

Darunter befanden sich 3 Publikationen, die über den Effekt der Salvage-Therapie (APC8015F) berichten und somit ausgeschlossen wurden, da es sich dabei nicht um das in dieser Nutzenbewertung zu bewertende Arzneimittel Sipuleucel-T (APC8015) handelt.

10 Sekundärpublikationen waren zunächst eingeschlossen worden, um deren Referenzlisten auf zusätzliche relevante Primärstudien (RCTs) zu überprüfen. Bei der Durchsicht wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert und die Sekundärpublikationen wurden nach dem Volltextscreening wieder ausgeschlossen.

Weiterhin befanden sich unter den Publikationen im Volltextscreening 22 Konferenzabstracts. Wurde in einem Konferenzabstract über eine einzuschließende Studie berichtet, wurde überprüft, ob für diese Studie eine Vollpublikation oder ein Studienbericht vorlag. 9 Abstracts berichten über die relevante Studie D9902B (IMPACT), 2 über die relevante Studie D9901. 10 Konferenzabstracts waren Publikationen zu integrierten Analysen und Meta-Analysen, welche die 3 relevanten Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A einschließen. Da zu allen 3 relevanten Studien sowohl Volltextpublikationen als auch Studienberichte vorliegen, wurden diese 21 Konferenzabstracts ausgeschlossen. Das verbleibende Konferenzabstract berichtet über eine Meta-Analyse, die Studien mit Sipuleucel-T bei Patienten mit mCRPC einschließt. Die Information über die eingeschlossenen Studien war mangelhaft und erlaubte keine Identifizierung. Das Abstract wurde ausgeschlossen.

Folglich wurden nach dem Volltextscreening insgesamt 35 Publikationen ausgeschlossen und 10 relevante Publikationen identifiziert, die den 3 Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A zuzuordnen sind.

Unter den 10 relevanten Publikationen befanden sich 2 Publikationen zur Studie D9902B (IMPACT) [12,13] und 2 Publikationen zur Studie D9901 [14,15]. Die restlichen 6 Publikationen waren Meta-Analysen und gepoolte Analysen mit Verweisen auf die relevanten Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A [16-21].

#### **4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe*

*Tabelle 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate<sup>a</sup>)</b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)</b>
D9902B (IMPACT)	clinicaltrials.gov [22], ICTRP <sup>b</sup> [23-25]	ja	ja	abgeschlossen
D9901	clinicaltrials.gov [26], ICTRP <sup>b</sup> [27,28]	ja	ja	abgeschlossen
D9902A	clinicaltrials.gov [29], ICTRP <sup>b</sup> [30-32]	ja	ja	abgeschlossen
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. <sup>b</sup> Im ICTRP Search Portal kam es zu Mehrfachnennungen. Das Suchportal erfordert einfache Suchstrategien, weshalb mehrere Teilsuchen durchgeführt wurden, die teilweise mehrmals zur selben Studie führten.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Suche in Studienregistern wurde vom 22. bis 23. September 2013 für alle Register durchgeführt.

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden*

*Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat] <sup>d</sup> )	Publikation (ja/nein [Zitat])
D9902B (IMPACT)	ja	ja	nein	ja [7]	ja [22]	ja [12,13]
D9901	ja	ja	nein	ja [8]	ja [26]	ja [14,15]
D9902A	ja	ja	nein	ja [9]	ja [29]	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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: Exemplarisch für alle gefundenen Registereinträge, die sich auf diese Studie beziehen, wird der Eintrag in ClinicalTrials.gov zitiert.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
D9902B (IMPACT)	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert	Erwachsene Männer mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC	Sipuleucel-T (n= 341)  Placebo (n= 171)	Behandlung in Woche 0, 2 und 4  Nachbeobachtung bis zum Tod oder bis die für die primäre Analyse festgelegte Anzahl von Todesfällen erreicht wurde	USA, Kanada (75 Zentren)  08/2003 – 01/2009	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben;  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Zeit bis zur objektiven Krankheitsprogression  <u>Tertiäre Endpunkte:</u> Zeit bis zur klinischen Progression, Zeit bis zur PSA Verdopplung, Erzeugung einer Immunantwort auf die Antigene PA2024 und PAP
D9901	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert	Erwachsene Männer mit asymptomatischem mCRPC und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen	Sipuleucel-T (n= 82)  Placebo (n= 45)	Behandlung in Woche 0, 2 und 4  Nachbeobachtung bis zum Tod oder bis zu 36 Monaten	USA (19 Zentren)  01/2000 – 09/2004	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zur Krankheitsprogression;  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Zeit bis zum Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen, Gesamtüberleben (nicht präspezifiziert), Ansprechrate und –dauer, Zeit bis zum ersten Nachweis klinischer

						Progression, Zeit bis zum Therapieversagen, Inzidenz von Grad 3 oder höheren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen
D9902A	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert	Erwachsene Männer mit asymptomatischem mCRPC und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen	Sipuleucel-T (n= 65) Placebo (n= 33)	Behandlung in Woche 0, 2 und 4 Nachbeobachtung bis zum Tod oder bis zu 36 Monaten	USA (27 Zentren) 05/2000 – 05/2005	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zur Krankheitsprogression; <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Zeit bis zur objektiven Krankheitsprogression; <u>Tertiäre Endpunkte:</u> Ansprechrate und –dauer, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, Zeit bis zur Krankheitsprogression mit Behandlung, Zellbearbeitungszentrum und ihre Wechselbeziehung <u>Sicherheitsendpunkte:</u> Inzidenz von Grad 3 oder höheren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen, Inzidenz von Laboranomalien

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
D9902B (IMPACT)	Sipuleucel-T als 60- minütige intravenöse Infusion,  3 Mal im Intervall von etwa 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4)  Dosis: sämtliches Sipuleucel-T, das aus einem einzigen Leukapherese- Vorgang hergestellt werden konnte, mindestens 20 x 10 <sup>6</sup> CD54+ Zellen, aktiviert mit PAP-GM- CSF	Placebo als 60- minütige intravenöse Infusion,  3 Mal im Intervall von etwa 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4)  Dosis: ca. 1/3 der inaktiven APCs (antigenpräsentierende Zellen), das aus einem einzigsten Leukapherese- Vorgang hergestellt werden konnte)	2-3 Tage vor jeder Infusion jeweils ein Leukapherese-Vorgang  Vorbehandlung vor Infusion: Acetaminophen und Antihistaminikum (z.B. Diphenylhydramin)
D9901	3 IV Infusionen mit Sipuleucel-T etwa alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4)  Dosis: sämtliches Sipuleucel-T, das aus einem einzigen Leukapherese- Vorgang hergestellt werden konnte, mindestens 3 x 10 <sup>6</sup> CD54+ Zellen, aktiviert mit PAP-GM- CSF	3 IV Infusionen mit Placebo etwa alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4)  Dosis: ca. 1/3 der inaktiven APCs (antigenpräsentierende Zellen), das aus einem einzigsten Leukapherese- Vorgang hergestellt werden konnte	2-3 Tage vor jeder Infusion jeweils ein Leukapherese-Vorgang  Vorbehandlung vor Infusion: Acetaminophen und Antihistaminikum (z.B. Diphenylhydramin)  Ggf. erhielten die Patienten „full supportive care“ (Transfusionen von Blut und Blutprodukten, Antibiotika und Antiemetika)
D9902A	3 IV Infusionen mit Sipuleucel-T etwa alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4)  Dosis: sämtliches Sipuleucel-T, das aus einem einzigen Leukapherese- Vorgang hergestellt werden konnte, mindestens 3 x 10 <sup>6</sup> CD54+ Zellen, aktiviert mit PAP-GM- CSF	3 Infusionen mit Placebo etwa alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4)  Dosis: ca. 1/3 der inaktiven APCs (antigenpräsentierende Zellen), das aus einem einzigsten Leukapherese- Vorgang hergestellt werden konnte	2-3 Tage vor jeder Infusion jeweils ein Leukapherese-Vorgang  Vorbehandlung vor Infusion: Acetaminophen und Antihistaminikum (z.B. Diphenylhydramin)  Ggf. erhielten die Patienten „full supportive care“ (Transfusionen von Blut und Blutprodukten, Antibiotika und Antiemetika)

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	D9902B (IMPACT)		D9901		D9902A	
	Sipuleucel-T (N=341)	Placebo (N=171)	Sipuleucel-T (N=82)	Placebo (N=45)	Sipuleucel-T (N=65)	Placebo (N=33)
Alter (Jahre)						
n	341	171	82	45	65	33
Median	72	70	73	71	70	71
Min : Max	49: 91	40 : 89	47: 85	50: 86	51: 84	57: 87
Ethnie, n (%)						
Asiatisch	2 (0,6%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Schwarz oder Afroamerikanisch	23 (6,7%)	7 (4,1%)	8 (9,8%)	1 (2,2%)	2 (3,1%)	2 (6,1%)
Kaukasisch	305 (89,4%)	156 (91,2%)	73 (89,0%)	42 (93,3%)	59 (90,8%)	31 (93,9%)
Hispanic	10 (2,9%)	6 (3,5%)	1 (1,2%)	1 (2,2%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)
Andere	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (4,6%)	0 (0,0%)
Unbekannt	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gewicht (kg)						
n	339	169	82	44	62	32
Median	88,2	86,3	88,2	84,8	86,9	83,6
Min : Max	52,5 : 174,5	60,2 : 136,4	64,3: 152,0	61,4 : 123,7	59,5 : 128,9	65,9 : 125,7
ECOG, n (%)						
0	280 (82,1%)	139 (81,3%)	62 (75,6%)	37 (82,2%)	51 (78,5%)	23 (69,7%)
1	61 (17,9%)	32 (18,7%)	20 (24,4%)	8 (17,8%)	14 (21,5%)	10 (30,3%)
Gleason-Score Summe, n (%)						
≤6	37 (10,9%)	15 (8,8%)	22 (26,8%)	7 (15,6%)	15 (23,1%)	9 (27,3%)
7	220 (64,5%)	114 (66,7%)	28 (34,1%)	18 (40,0%)	29 (44,6%)	8 (24,2%)
≥8	84 (24,6%)	41 (24,0%)	32 (39,0%)	20 (44,4%)	20 (30,8%)	16 (48,5%)
Fehlend	0 (0,0%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)
Primärer Gleason- Score, n (%)						
≤3	144 (42,2%)	71 (41,5%)	47 (57,3%)	28 (62,2%)	32 (49,2%)	17 (51,5%)
>3	197 (57,8%)	100 (58,5%)	35 (42,7%)	17 (37,8%)	32 (49,2%)	16 (48,5%)
Fehlend	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)
Anzahl der Knochen- metastasen, n (%)						
0-5	146 (42,8%)	73 (42,7%)	36 (43,9%)	21 (46,7%)	24 (36,9%)	18 (54,5%)
6-10	49 (14,4%)	25 (14,6%)	12 (14,6%)	12 (26,7%)	6 (9,2%)	2 (6,1%)
>10	146 (42,8%)	73 (42,7%)	34 (41,5%)	12 (26,7%)	31 (47,7%)	12 (36,4%)
Fehlend	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (6,2%)	1 (3,0%)
Bisphosphonat- Gebrauch, n (%)						
Ja	164 (48,1%)	82 (48,0%)	3 (3,7%)	3 (6,7%)	8 (12,3%)	3 (9,1%)

	D9902B (IMPACT)		D9901		D9902A	
	Sipuleucel-T (N=341)	Placebo (N=171)	Sipuleucel-T (N=82)	Placebo (N=45)	Sipuleucel-T (N=65)	Placebo (N=33)
Nein	177 (51,9%)	89 (52,0%)	79 (96,3%)	42 (93,3%)	57 (87,7%)	30 (90,9%)
Lokalisierung der Krankheit, n (%)						
Nur Knochen	173 (50,7%)	74 (43,3%)	34 (41,5%)	10 (22,2%)	31 (47,7%)	10 (30,3%)
Nur Weichgewebe	24 (7,0%)	14 (8,2%)	5 (6,1%)	3 (6,7%)	7 (10,8%)	7 (21,2%)
Knochen und Weichgewebe	143 (41,9%)	83 (48,5%)	42 (51,2%)	29 (64,4%)	27 (41,5%)	16 (48,5%)
Fehlend	1 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (1,2%)	3 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Zeit seit Diagnose (Jahre)						
n	341	171	82	45	65	33
Median	7,1	7,1	7,6	6,8	5,5	6,2
Min, Max	0,8 : 24,5	0,9 : 21,5	0,8 : 17,3	1,6 : 18,6	1,4 : 12,8	1,0 : 11,3
Serum PSA (ng/ml)						
n	341	171	81	45	64	33
Median	51,7	47,2	46,0	47,9	61,3	44,0
Min : Max	5,2 : 8005,6	6,2 : 3745,3	3,5 : 3621,0	7,9 : 2799,0	8,0 : 936,5	8,2 : 1342,5
LDH (U/L)						
n	340	170	80	43	63	33
Median	194,0	193,0	173,5	172,0	187,0	179,0
Min : Max	84,0 : 637,0	101,0 : 1662,0	119,0 : 533,0	108,0 : 453,0	101,0 : 1730,0	116,0 : 730,0
Serum PAP (U/L) <sup>a</sup>						
n	339	171	74	40	55	31
Median	2,7	3,2	7,0	6,5	4,5	5,1
Min : Max	0,6 : 466,1	0,6 : 147,2	0,7 : 250,5	0,3 : 163,0	0,7 : 230,0	0,6 : 144,0
Alkalische Phosphatase (U/L)						
n	341	171	82	45	65	33
Median	99,0	109,0	102,0	92,0	140,0	105,0
Min : Max	18,0 : 2396,0	43,0 : 2813,0	42,0 : 1233,0	38,0 : 627,0	50,0 : 3900,0	34,0 : 923,0
Hämoglobin (g/dl)						
n	341	171	82	45	65	33
Median	12,9	12,7	13,0	13,1	12,8	12,6
Min : Max	8,4 : 17,9	9,0 : 15,4	8,5 : 16,5	9,3 : 14,8	9,2 : 15,8	9,0 : 15,3
Vorherige Prostatakarzinom Therapien, n (%)						
Chemotherapie	67 (19,6%)	26 (15,2%)	3 (3,7%)	4 (8,9%)	7 (10,8%)	3 (9,1%)
Docetaxel	53 (15,5%)	21 (12,3%)	1 (1,2%)	1 (2,2%)	1 (1,5%)	0 (0,0%)
Radiotherapie	185 (54,3%)	91 (53,2%)	41 (50,0%)	18 (40,0%)	41 (63,1%)	18 (54,5%)
Radikale Prostatektomie	121 (35,5%)	59 (34,5%)	37 (45,1%)	13 (28,9%)	22 (33,8%)	10 (30,3%)

	D9902B (IMPACT)		D9901		D9902A	
	Sipuleucel-T (N=341)	Placebo (N=171)	Sipuleucel-T (N=82)	Placebo (N=45)	Sipuleucel-T (N=65)	Placebo (N=33)
Orchiektomie	32 (9,4%)	13 (7,6%)	22 (26,8%)	11 (24,4%)	12 (18,5%)	4 (12,1%)
Kombinierte Androgenblockade	279 (81,8%)	141 (82,5%)	76 (92,7%)	42 (93,3%)	56 (86,2%)	30 (90,9%)
N=Anzahl Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit einem entsprechenden Wert <sup>a</sup> D9902B: Angabe des PAP-Werts in der Einheit U/L; D9901/D9902A: Angabe des PAP-Werts in der Einheit ng/ml ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; LDH=Laktat-Dehydrogenase; PAP=Prostatic acid phosphatase; PSA=Prostata-spezifisches Antigen Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 1						

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

#### Charakterisierung der eingeschlossenen Studien

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Sipuleucel-T versus Placebo wurde in drei doppelblinden, kontrollierten, randomisierten Phase III Studien untersucht: D9901, D9902A und D9902B (IMPACT).

Studie D9901 schloss 127 Patienten mit einem asymptomatischen metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen ein.

Protokoll D9902 wurde in zwei Teilen durchgeführt:

Teil A (Studie D9902A) begann mit dem ursprünglichen Protokoll und dauerte bis einschließlich Änderung 4 (12. März 2001). Die D9902A-Studie hatte das identische Design wie Studie D9901 und schloss 98 Patienten mit asymptomatischem metastasierendem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen ein.

Teil B (Studie D9902B (IMPACT)) begann mit Änderung 5 (21. Mai 2003) und schloss ursprünglich nur Patienten mit Gleason Score  $\leq 7$  ein. Da Daten aus veröffentlichten Studien andeuteten, dass Krankheitsprogression und Überlebensraten für minimal symptomatische Patienten ähnlich denen von asymptomatischen CRPC Patienten sind, wurde die Aufnahme von Patienten in die D9902A-Studie nach dem Einschluss von 98 Patienten gestoppt und es waren ab Änderung 7 (11. Oktober 2005) sowohl minimal symptomatische als auch asymptomatische Probanden für den Studieneinschluss geeignet. Die D9902B-Studie (IMPACT) startete und schloss 512 erwachsene Männer mit asymptomatischem oder minimal

symptomatischem mCRPC und einer Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten ein. Die Studien D9902A und D9902B wurden separat ausgewertet.

Insgesamt wurden in den drei Studien 737 Patienten in Zentren in den USA und Kanada randomisiert und dem Sipuleucel-T-Behandlungsarm (n=488) oder dem Placebo-Behandlungsarm (n=249) zugeteilt (Zuteilungsverhältnis 2:1). Die ITT-Population umfasste alle randomisierten Patienten (n=737). Die Safety-Population schloss alle Patienten ein, die sich mindestens einer Leukapherese unterzogen und bestand aus n=729 Patienten.

Alle drei Studien waren doppelblind. Nach unabhängiger Bestätigung einer objektiven Progression konnten Patienten entblindet werden. Patienten, die im Placebo-Arm waren, hatten die Möglichkeit, an einer offenen Salvage-Studie teilzunehmen.

### Charakterisierung der Studienpopulationen

Alle drei Studien nahmen Patienten mit einem nicht-viszeralem, metastasierendem Prostatakarzinom, gegenwärtigen oder vorherigen Anzeichen für eine fortschreitende Krankheit, einem guten ECOG Performance Status (ECOG 0 oder 1), einem Kastrations-Testosteronspiegel (<50ng/dl) und einem Serum PSA-Wert von mindestens 5 ng/ml auf. Eine operative Kastration war erlaubt und die medikamentöse Kastration wurde mindestens bis zur objektiven Krankheitsprogression fortgeführt. Eine gleichzeitige Therapie mit Bisphosphonaten war erlaubt und musste bis zur Krankheitsprogression weitergeführt werden. Andere gleichzeitige systemische Prostatakrebs-Therapien wie sekundäre Hormontherapien, Kortikosteroide oder Chemotherapie waren bis zur bestätigten, objektiven Krankheitsprogression nicht erlaubt. Probanden, die in den letzten 3 Monaten eine Chemotherapie erhielten, wurden ausgeschlossen.

Die IMPACT-Studie (D9902B) schloss 512 Patienten (medianes Alter: 71 Jahre) mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem mCRPC und einem Hinweis auf eine fortschreitende Krankheit auf Basis von bildgebenden Verfahren und/oder PSA-Wert Messungen ein. Die mediane vorausgesagte Überlebenszeit basierend auf dem Halabi Score [33] lag bei 20,7 Monaten und die mediane Zeit seit der Diagnose betrug 7,1 Jahre. Die Mehrheit der Patienten hatte Knochenmetastasen und etwa die Hälfte der Patienten bekam eine Behandlung mit Bisphosphonaten. Alle Patienten (100%) erhielten zuvor eine Androgendeprivation. Weitere vorangegangene Therapien waren Radiotherapie (53,9%), radikale Prostatektomie (35,2%) und Chemotherapie (18,2%). Die Baseline-Charakteristika waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich.

Für die Fragestellung des vorliegenden Nutzendossiers sollten Studien entsprechend der Indikation (chemonaive Population) identifiziert werden. In der IMPACT Studie hatten 18,2% der Patienten bereits eine Chemotherapie erhalten. Laut IQWiG reicht es „für das Einschlusskriterium bezüglich Population [...] aus, wenn bei mindestens 80% der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist.“[2]

Studie D9901 schloss 127 Patienten mit einem asymptomatischen, metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen ein. Das mediane Alter lag bei 73 Jahren und die Patienten hatten eine auf dem Halabi Score basierende [33], mediane vorausgesagte Überlebenszeit von ca. 20 Monaten und einen guten Performance Status (ECOG 0 bei >75% der Patienten). Die mediane Zeit seit der Diagnose war 7,1 Jahre. Die Mehrheit der Patienten (>90%) hatten Knochenmetastasen, bekamen jedoch keine Bisphosphonat-Therapie. Demographische und Baseline-Charakteristika waren ähnlich in beiden Behandlungsarmen und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

In der D9902A-Studie wurden 98 Patienten mit einem asymptomatischen, metastasierenden kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen eingeschlossen (medianes Alter: 71 Jahre). Die Patienten hatten eine mediane vorausgesagte Überlebenszeit von ca. 19 Monaten und einen guten Performance Status (ECOG 0 bei >75% der Patienten). Die mediane Zeit zwischen Diagnose und Randomisierung lag bei 5,6 Jahren. Die Mehrheit der Patienten hatten Knochenmetastasen, bekamen jedoch keine Bisphosphonat-Therapie. Bezüglich der demographischen und Baseline-Charakteristika zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

#### Charakterisierung der Interventionen

In allen drei Studien unterzogen sich die Patienten der Sipuleucel-T-Gruppe 3 Leukapherese Vorgängen, auf welche 2-3 Tage später jeweils eine IV Infusion mit Sipuleucel-T (Dosis: sämtliches Sipuleucel-T, das aus einem einzigen Leukapherese-Vorgang hergestellt werden konnte, mindestens  $20 \times 10^6$  CD54+ Zellen in der IMPACT-Studie und mindestens  $3 \times 10^6$  CD54+ Zellen in den Studien D9901 und D9902A) folgte. Die Behandlung erfolgte in etwa alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4). Patienten im Placebo-Behandlungsarm wurde ein autologes Zellprodukt verabreicht, das in identischer Weise wie Sipuleucel-T gewonnen wurde, jedoch nicht mit PA2024 aktiviert oder als Zellkultur angelegt wurde. Die Patienten unterzogen sich ebenfalls 3 Leukapherese- Vorgängen, auf welche 2-3 Tage später jeweils eine IV Infusion mit Placebo (Dosis: ca. 1/3 der inaktiven APCs (antigenpräsentierende Zellen), die aus einem einzigen Leukapherese-Vorgang hergestellt werden konnten) folgte. Die Behandlung erfolgte in etwa alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4).

#### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auch wenn alle drei Studien in Zentren in den USA und Kanada durchgeführt wurden, ist der Großteil der Patienten - ca.90% - kaukasischen Ursprungs. Desweiteren wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien D9902B (IMPACT) und D9902A jeweils eine Subgruppenanalyse für das Merkmal Ethnie durchgeführt (D9902B: kaukasisch vs. afro-amerikanisch vs. andere, D9902A: nicht-kaukasisch vs. kaukasisch). Die durchgeführten Interaktionstests zum Gesamtüberleben ergaben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnie der Patienten (D9902B:  $p=0,522$  und D9902A:  $p=0,549$ ). Somit gibt es in der Gesamtschau keine Anhaltspunkte, um an einer Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den

Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A auf den deutschen Versorgungskontext zu zweifeln.

#### Unterschiede zwischen den Studien

Während die Studien D9901 und D9902A nur Männer mit asymptomatischem Krankheitsverlauf einschlossen, wurden in der D9902B-Studie (IMPACT) auch Patienten mit minimal symptomatischer Krankheit eingeschlossen.

Primärer Endpunkt in den Studien D9901 und D9902A war die Zeit bis zur Krankheitsprogression. Anfangs waren die co-primären Endpunkte der IMPACT-Studie (D9902B) Zeit bis zur objektiven Tumorprogression und Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, Gesamtüberleben war ein sekundärer Endpunkt. Nach Beendigung der Studien D9901 und D9902A zeigten die Daten einen klinisch relevanten Einfluss auf das Gesamtüberleben im Sipuleucel-T-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Die IMPACT-Studie (D9902B) wurde wie folgt geändert:

- Aufnahme von Patienten unabhängig vom Gleason-Wert
- Aufnahme von minimal symptomatischen Patienten
- Gesamtüberleben wurde primärer Endpunkt
- Zeit bis zur objektiven Krankheitsprogression wurde sekundärer Endpunkt
- Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen wurde als Endpunkt entfernt

#### 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 4-11: 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			
	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
D9902B (IMPACT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

D9901	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9902A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die drei eingeschlossenen Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A als niedrig eingeschätzt. Es handelte sich um Studien mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüffärzte, Studienpersonal und Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Lediglich nach unabhängiger Bestätigung einer objektiven Progression konnten Patienten entblindet werden. Patienten, die im Placebo-Arm waren, hatten die Möglichkeit, an einer offenen Salvage-Studie teilzunehmen. Im Protokoll und Studienbericht sind jeweils die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

#### 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 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Zeit bis zum Einsetzen krankheits- bedingter Schmerzen	Uner- wünschte Ereignisse	Uner- wünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]	Schwer- wiegende uner- wünschte Ereignisse	Studien- abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
D9902B (IMPACT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
D9901	ja	ja	ja	ja	ja	nein
D9902A	ja	ja	ja	ja	ja	nein

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

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

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

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

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

**4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT**

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
D9902B (IMPACT)	<p>Gesamtüberleben war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Probanden ohne berichteten Tod am Datenstichtag der primären Analyse wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten dokumentierten Studienvisite oder des letzten Kontaktdaten (an dem der Proband nachweislich noch lebte), je nachdem was später eintrat, zensiert. Falls dieses Datum nach dem Datenstichtag lag, wurde der Proband am Datenstichtag zensiert.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit wurde wie folgt berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Für Probanden, die starben: Überlebenszeit (Tage) = [(Sterbedatum) – (Randomisationsdatum)] + 1</li> <li>Für Probanden, die zensiert wurden: Überlebenszeit (Tage) = [(Maximum (Datum der letzten Visite, Datum des letzten Kontaktes)) – Randomisationsdatum] + 1</li> </ul> <p>Die Analyse der Überlebensdaten basiert auf der ITT-Population. Die Berechnung der medianen Überlebenszeit in Monaten erfolgte nach dem Kaplan-Meier-Verfahren.</p>
D9901	<p>Gesamtüberleben war definiert als Zeitspanne in Monaten bis zum Tod oder bis zum präspezifizierten Zensurdatum 36 Monate nach Randomisierung, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Gesamtüberleben wurde 2 Monate nach Auftreten einer Krankheitsprogression und in 6-Monats-Intervallen über einen Zeitraum von 36 Monaten nach Randomisierung untersucht.</p> <p>Die Analyse der 3-Jahres-Überlebensdaten basiert auf der ITT-Population. Die Berechnung der medianen Überlebenszeit in Monaten erfolgte nach dem Kaplan-Meier-Verfahren.</p>
D9902A	<p>Gesamtüberleben war definiert als Zeitspanne in Monaten bis zum Tod oder bis zum präspezifizierten Zensurdatum 36 Monate nach Randomisierung, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Gesamtüberleben wurde 2 Monate nach Auftreten einer Krankheitsprogression und in 6-Monats-Intervallen über einen Zeitraum von 36 Monaten nach Randomisierung untersucht.</p> <p>Die Analyse der 3-Jahres-Überlebensdaten basiert auf der ITT-Population. Die Berechnung der medianen Überlebenszeit in Monaten erfolgte nach dem Kaplan-Meier-Verfahren.</p>

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
D9902B (IMPACT)	Niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9901	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9902A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A kann für den Endpunkt ‚Gesamtüberleben‘ mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Lediglich nach unabhängiger Bestätigung einer objektiven Progression konnten Patienten entblindet werden. Patienten, die im Placebo-Arm waren, hatten die Möglichkeit, an einer offenen Salvage-Studie teilzunehmen. Zudem stellt die Feststellung des Todes (ja/nein) ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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 4-15: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
D9902B (IMPACT)	341	210 (61,6)	25,8 [22,8; 27,7]	171	121 (70,8)	21,7 [17,7; 23,8]	0,775 [0,614; 0,979]	0,032
D9901	82	54 (65,9)	25,9 [20,0; 32,4]	45	40 (88,9)	21,4 [12,3; 25,8]	0,586 [0,388; 0,884]	0,010
D9902A	65	44 (67,7)	19,0 [13,6; 31,9]	33	26 (78,8)	15,7 [12,8; 25,4]	0,786 [0,484; 1,278]	0,331

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
Hazard Ratio und p-Wert für Studie D9902B (IMPACT) basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung, PSA (ln) und LDH (ln) als unabhängigen Variablen, stratifiziert nach den Randomisierungsstrata (primärer Gleason Score ( $\leq 3$ ,  $\geq 4$ ), Anzahl der Knochenmetastasen (0-5, 6-10, >10), Bisphosphonat-Einnahme (ja/nein)). Hazard Ratio mit Placebo im Nenner.  
Hazard Ratio für die Studien D9901 und D9902A basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als unabhängiger Variable. Studie 9902A wurde außerdem nach Bisphosphonat-Gebrauch stratifiziert. Hazard Ratio mit Placebo im Nenner.  
p-Werte für die Studien D9901 und D9902A basieren auf einem Log-Rank Test. Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.  
KI=Konfidenzintervall; ln=natural logarithm

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 2

In der Studie D9902B (IMPACT) traten zum Zeitpunkt des Datenstichtags der primären Analyse 210 Todesfälle (61,6 %, 210 von 341 Patienten) unter Sipuleucel-T auf im Vergleich zu 121 Todesfällen (70,8 %, 121 von 171 Patienten) unter Placebo. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (HR=0,775; 95% KI [0,614; 0,979]; p=0,032) zeigten einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit einem um 22,5% verringerten Sterberisiko für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Das mediane Überleben betrug im Sipuleucel-T Arm 25,8 Monate und im Placebo Behandlungsarm 21,7 Monate, was einem medianen Überlebensvorteil für die mit Sipuleucel-T behandelten Patienten von 4,1 Monaten entspricht.

In der Studie D9901 traten zum Zeitpunkt des Datenstichtags der primären Analyse 54 Todesfälle (65,9%, 54 von 82 Patienten) unter Sipuleucel-T auf im Vergleich zu 40 Todesfällen (88,9 %, 40 von 45 Patienten) unter Placebo. Auch in dieser Studie zeigten die

Ergebnisse für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,586; 95% KI [0,388; 0,884]; p = 0,010). Das Sterberisiko war für Patienten im Sipuleucel-T-Arm gegenüber Placebo damit um 41,4% verringert. Das mediane Überleben betrug im Sipuleucel-T Arm 25,9 Monate und war im Placebo-Behandlungsarm 21,4 Monate. Damit hatten die Patienten im Sipuleucel-T-Arm einen medianen Überlebensvorteil von 4,5 Monaten.

In der Studie D9902A traten zum Zeitpunkt des Datenstichtags der primären Analyse 44 Todesfälle (67,7%, 44 von 65 Patienten) unter Sipuleucel-T auf im Vergleich zu 26 Todesfällen (78,8%, 26 von 33 Patienten) unter Placebo. Die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (HR = 0,786; 95% KI [0,484; 1,278]; p=0,331) zeigten ein um 21,4% verringertes Sterberisiko für die Patienten unter Sipuleucel-T gegenüber Placebo, das jedoch nicht statistisch signifikant war. Das mediane Überleben betrug im Sipuleucel-T Arm 19 Monate und war um 3,3 Monate länger im Vergleich zu 15,7 Monate im Placebo-Arm.

Tabelle 4-16: Anteil der überlebenden Patienten nach 12, 18, 24 und 36 Monaten

Studie	Zeit in Monaten	Sipuleucel-T Anteil der überlebenden Patienten [95% KI]	Placebo Anteil der überlebenden Patienten [95% KI]
D9902B (IMPACT)	12,0	81,1 [76,9; 85,3]	72,4 [65,6; 79,1]
	18,0	68,5 [63,5; 73,5]	57,4 [50,0; 64,9]
	24,0	52,1 [46,4; 57,7]	41,2 [33,5; 49,0]
	36,0	31,7 [25,7; 37,8]	23,0 [15,5; 30,5]
D9901	12,0	76,8 [67,7; 86,0]	66,7 [52,9; 80,4]
	18,0	67,1 [56,9; 77,2]	55,6 [41,0; 70,1]
	24,0	52,4 [41,6; 63,2]	40,0 [25,7; 54,3]
	36,0	34,1 [23,9; 44,4]	10,7 [1,4; 19,9]
D9902A	12,0	72,3 [61,4; 83,2]	69,7 [54,0; 85,4]
	18,0	52,3 [40,2; 64,5]	45,5 [28,5; 62,4]
	24,0	44,6 [32,5; 56,7]	39,4 [22,7; 56,1]
	36,0	31,6 [20,1; 43,0]	21,2 [7,3; 35,2]
Analysen basieren auf der ITT-Population.			
Kaplan Meier-Methode zur Analyse des Anteils der überlebenden Patienten zu den einzelnen Zeitpunkten			
KI=Konfidenzintervall			
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 4			

In der Studie D9902B (IMPACT) betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit 36 Monate nach Randomisierung 31,7% in der Sipuleucel-T Gruppe, verglichen mit 23% in der Placebogruppe. In der Studie D9901 war die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten 34,1% im Sipuleucel-Arm und 10,7% im Placebo-Arm. In der Studie D9902A war sie nach 36 Monaten in der Sipuleucel-T-Gruppe ebenfalls länger mit 31,6% gegenüber 21,2% in der Placebo-Gruppe.

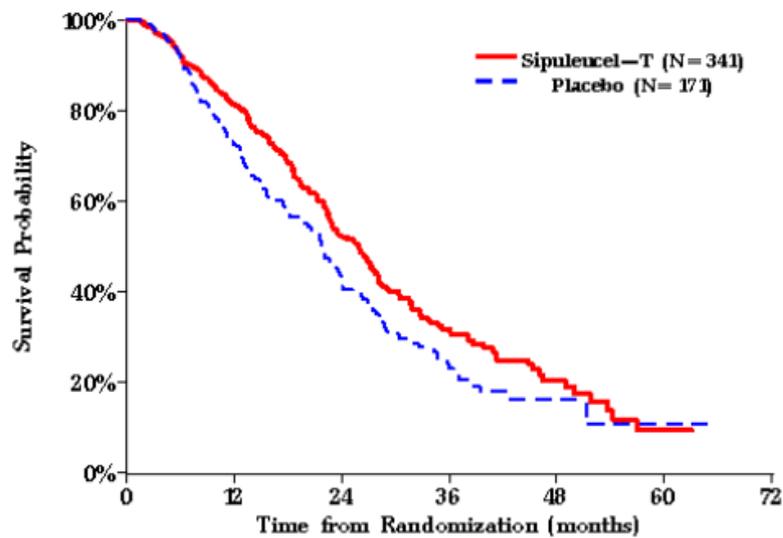


Abbildung 4-2: Kaplan Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (D9902B/IMPACT) – ITT Population  
(Quelle: CSR IMPACT)

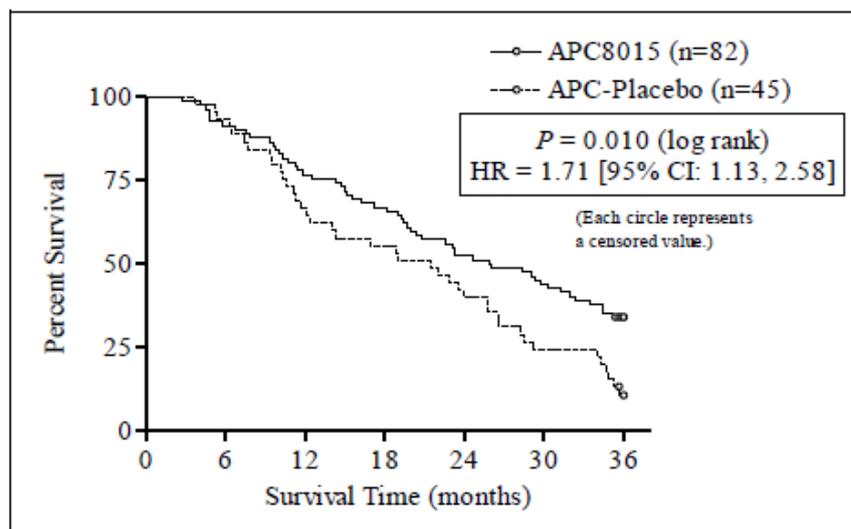


Abbildung 4-3: Kaplan Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (D9901) – ITT-Population  
(Quelle: CSR D9901)  
HR basiert auf dem Vergleich Placebo gegen Sipuleucel-T

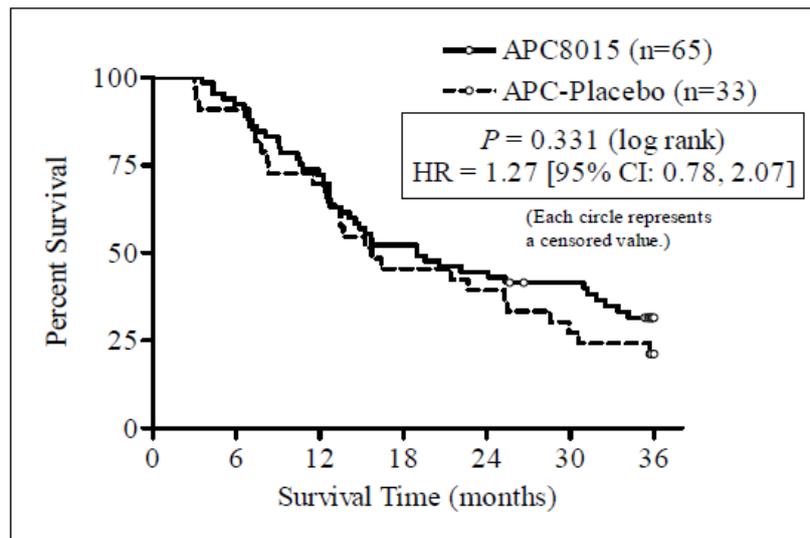


Abbildung 4-4: Kaplan Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (D9902A) – ITT Population

(Quelle: CSR D9902A)

HR basiert auf dem Vergleich Placebo gegen Sipuleucel-T

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

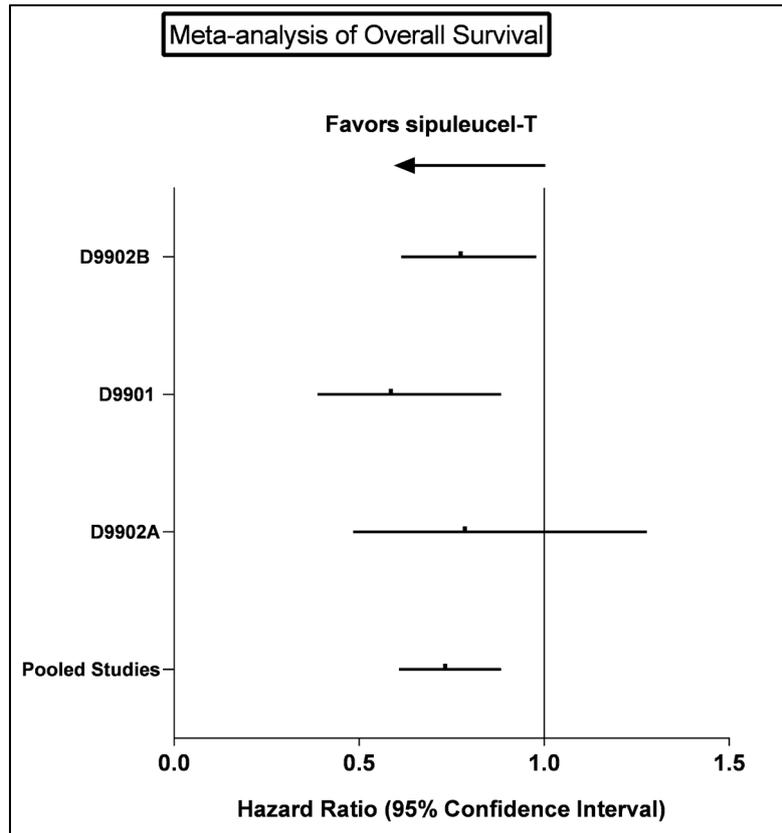


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo

(Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-17: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gewichtung	Hazard Ratio [95% KI] Sipuleucel-T versus Placebo	Heterogenität der Studien		
			Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)	64,5	0,775 [0,614; 0,979]			
D9901	20,7	0,586 [0,388; 0,884]			
D9902A	14,8	0,786 [0,484; 1,278]			
Overall	100	0,733 [0,608; 0,884]	1,44	0,486	0

Analysen basieren auf der ITT-Population.  
Hazard Ratio und Konfidenzintervall für Studie D9902B basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung, PSA (ln) und LDH (ln) als unabhängigen Variablen, stratifiziert nach den Randomisierungsstrata (primärer Gleason Score ( $\leq 3$ ,  $\geq 4$ ), Anzahl der Knochenmetastasen (0-5, 6-10, >10), Bisphosphonat-Einnahme (ja/nein)). Hazard Ratio mit Placebo im Nenner.  
Hazard Ratio und Konfidenzintervall für die Studien D9901 und D9902A basieren auf einem Cox-Regressions-Modell mit Behandlung als unabhängige Variable. Studie 9902A wurde außerdem nach Bisphosphonat-Gebrauch stratifiziert. Hazard Ratio mit Placebo im Nenner.  
Hazard Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.  
KI=Konfidenzintervall; ln=natural logarithm

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 3

Die Einzelstudien zeigten bereits, dass Sipuleucel-T einen positiven Effekt auf das Überleben hat. Die Meta-Analyse der 3 Studien zeigte bei unbedeutender Heterogenität für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,733; 95% KI [0,608; 0,884]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zu Placebo wurde das Sterberisiko um 26,7% für die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe reduziert.

#### 4.3.1.3.1.2 Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen – RCT

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen

Studie	Operationalisierung
D9902B (IMPACT)	Die Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Identifizierung von krankheitsbedingten Schmerzen.  Krankheitsbedingter Schmerz war definiert als Schmerz mit Qualität und Konsistenz von Tumor-bezogenem Schmerz, der nach Einschluss in die Studie aufkam und radiographisch

	<p>nachgewiesen mit der Lokalisation der Erkrankung korrelierte.</p> <p>Schmerz wurde durch wöchentliche, von den Patienten ausgefüllte Protokolle und monatliche, vom Prüfarzt ausgefüllte Protokolle dokumentiert. Als krankheitsbezogener Schmerz galt, wenn er neu auftrat und eine Intensität von <math>\geq 2</math> hatte und/oder bestehender Schmerz, dessen Intensität seit dem Screening um <math>\geq 2</math> angestiegen war.</p> <p>Das Datum des Einsetzens des Schmerzes wurde verblindet, durch zwei Gutachten des Schmerz-Protokolls und einem ‚DRP Arbeitsblatt‘, das beim Auftreten von Schmerz ausgefüllt wurde, von einem unabhängigen Schmerzüberprüfungs-Komitee (Independent Pain Review Committee) ermittelt.</p> <p>Daten zum Schmerzstatus wurden nur für Patienten, die vor der Protokolländerung 7 eingeschlossen wurden, gesammelt, da ab dieser Änderung der Endpunkt „Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen“ wegfiel.</p> <p>Für Probanden ohne krankheitsbedingte Schmerzen wurde die Zeit am Datum der letzten verfügbaren Schmerzauswertung (wöchentliches Schmerzprotokoll oder Auswertung des Prüfarztes) vor Abbruch, Tod oder administrativer Zensur am Ende der Studie zensiert.</p>
D9901	<p>Die Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Identifizierung von krankheitsbedingten Schmerzen.</p> <p>Krankheitsbedingter Schmerz war definiert als Schmerz mit Qualität und Konsistenz von Tumor-bezogenem Schmerz, der nach Einschluss in die Studie aufkam und radiographisch nachgewiesen mit der Lokalisation der Erkrankung korrelierte.</p> <p>Das Einsetzen von krankheitsbedingtem Schmerz wurde in einem wöchentlichen ‚Pain and Analgesic Use Log‘ dokumentiert. Patienten bewerteten ihren Schmerz von 0 (kein Schmerz) bis 10 (Schmerzen so schlimm, wie man sich vorstellen kann) für drei Fragen aus dem Brief Pain Inventory [5]. Als krankheitsbezogener Schmerz galt, ungewöhnlicher Schmerz (ausschließlich gewöhnlicher Schmerz, wie zum Beispiel leichte Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen durch Arthritis) oder Schmerz, der seit Beginn der Studie <math>\geq 3</math> Punkte in der Intensität anstieg.</p> <p>Der Schmerzstatus wurde bis zum Einsetzen krankheitsbedingten Schmerzes dokumentiert. Falls zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression kein krankheitsbezogener Schmerz vorhanden war, füllten die Patienten den Fragebogen weitere 4 Wochen aus, unabhängig vom Schmerzstatus.</p> <p>Die Schmerzprotokolle wurden von verblindeten, unabhängigen Gutachtern eingesammelt und adjudiziert.</p>
D9902A	<p>Die Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Identifizierung von krankheitsbedingten Schmerzen.</p> <p>Krankheitsbedingter Schmerz war definiert als Schmerz mit Qualität und Konsistenz von Krebs bezogenem Schmerz, der nach Einschluss in die Studie entstand und radiographisch nachgewiesen mit der Lokalisation der Erkrankung korrelierte.</p> <p>In der D9902A Studie wurde das Einsetzen von krankheitsbedingtem Schmerz in einem wöchentlichen pain and analgesic use log dokumentiert. Patienten bewerteten ihren Schmerz von 0 (kein Schmerz) bis 10 (Schmerzen so schlimm, wie man sich vorstellen kann) für drei Fragen aus dem Brief Pain Inventory [5]. Als krankheitsbezogener Schmerz galt, ungewöhnlicher Schmerz (ausschließlich gewöhnlicher Schmerz, wie zum Beispiel leichte Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Schmerzen durch Arthritis) oder Schmerz, der seit</p>

<p>Beginn der Studie <math>\geq 3</math> Punkte in der Intensität anstieg.</p> <p>Der Schmerzstatus wurde bis zum Einsetzen krankheitsbedingten Schmerzes dokumentiert. Falls zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression kein krankheitsbezogener Schmerz vorhanden war, füllten die Patienten den Fragebogen weitere 4 Wochen aus, unabhängig des Schmerzstatus.</p> <p>Die Schmerzprotokolle wurden von verblindeten, unabhängigen Gutachtern eingesammelt und adjudiziert.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter 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
D9902B (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9901	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9902A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen‘ als niedrig eingeschätzt. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal und Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Darüberhinaus wurde das Datum des Einsetzens des Schmerzes verblindet durch ein unabhängiges Schmerzüberprüfungs-Komitee (Independent Pain Review Committee) adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten [95% KI]	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
D9902B (IMPACT)	135	85 (63,0)	4,3 [2,8; 5,5]	68	48 (70,6)	4,0 [2,5; 5,4]	0,802 [0,560; 1,149]	0,227
D9901	82	26 (31,7)	n.b. [6,3; n.b.]	45	18 (40,0)	5,5 [3,0; 11,9]	0,681 [0,373; 1,246]	0,210
D9902A	65	26 (40,0)	7,2 [2,7; 17,4]	33	9 (27,3)	7,8 [5,9; n.b.]	1,392 [0,652; 2,973]	0,390

N=Anzahl der Patienten der ITT Population  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regression Modell mit Behandlung als unabhängige Variable. Hazard Ratio mit Placebo im Nenner. p-Wert basiert auf einem log-rank Test.  
Zur Berechnung der medianen Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.  
In Studie D9902B (IMPACT) wurden Daten zum Schmerzstatus nur für Probanden erfasst, die vor der Protokolländerung 7 eingeschlossen wurden.  
KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 7

In der Studie D9902B (IMPACT), war ‚Zeit bis zum Einsetzen von Krankheitsbedingten Schmerzen‘ co-primärer Endpunkt bis zu dem Zeitpunkt an dem per Protokolländerung auch minimal symptomatische Patienten eingeschlossen wurden. Nach der Protokolländerung wurde dieser Endpunkt nicht mehr erhoben und nur für die Patienten ausgewertet, die davor in die Studie eingeschlossen wurden.

Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von krankheitsbedingten Schmerzen betrug in der Sipuleucel-T-Gruppe 4,3 Monate (95% KI [2,8; 5,5]) und in der Vergleichsgruppe 4,0 Monate (95% KI [2,5; 5,4]).

Die Studien D9901 und D9902A waren ursprünglich nicht dafür angelegt, für diesen Endpunkt alleine ausgewertet zu werden, da sie nicht genügend statistische Power hatten. Deshalb waren die Daten aus diesen Studien dazu bestimmt gepoolt zu werden.

Trotzdem wurden in der D9901 Studie alle 127 Patienten für diesen Endpunkt ausgewertet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von krankheitsbedingten Schmerzen war für die Patienten unter Sipuleucel-T nicht auswertbar. Für die Patienten unter Placebo betrug diese 5,5 Monate (95% KI [3,0; 11,9]).

Auch alle 98 Patienten der D9902A Studie wurden für diesen Endpunkt ausgewertet. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von krankheitsbedingten Schmerzen war in der Sipuleucel-T-Gruppe 7,2 Monate (95% KI [2,7; 17,4]) und in der Vergleichsgruppe 7,8 Monate (95% KI [5,9; nicht auswertbar]).

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

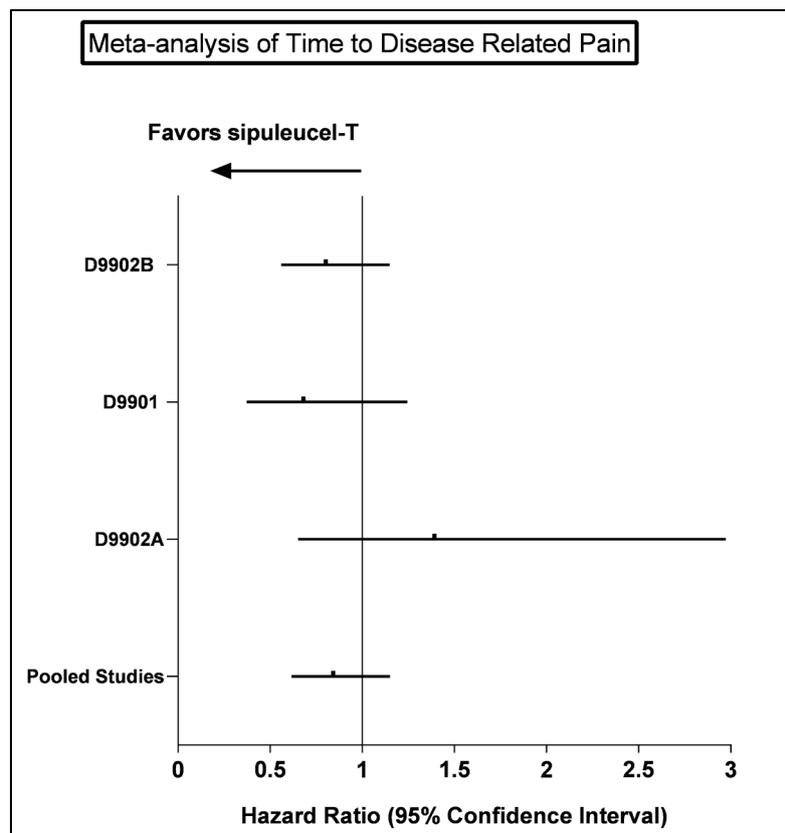


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo

(Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-21: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gewichtung	Hazard Ratio [95% KI] Sipuleucel-T versus Placebo	Heterogenität der Studien		
			Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)	59,5	0,802 [0,560; 1,149]			
D9901	24,5	0,681 [0,373; 1,246]			
D9902A	16	1,392 [0,652; 2,973]			
Overall	100	0,842 [0,616; 1,151]	2,23	0,328	10,21

Analysen basieren auf der ITT-Population.  
Hazard Ratio basiert auf einem Cox-Regression Modell mit Behandlung als unabhängige Variable. Hazard Ratio mit Placebo im Nenner.  
Hazard Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.  
In Studie D9902B (IMPACT) wurden Daten zum Schmerzstatus nur für Probanden erfasst, die vor der Protokolländerung 7 eingeschlossen wurden.  
KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 8

Der Heterogenitätstest erzielte einen p-Wert von 0,328 (I<sup>2</sup>=10,21), so dass eine unbedeutende Heterogenität angenommen wurden.

Die durch eine Meta-Analyse erhaltenen gepoolten Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen (HR=0,842; 95% KI [0,616; 1,151]) zeigten wie die Ergebnisse der Einzelstudien keinen statistisch signifikanten Vorteil von Sipuleucel-T gegenüber Placebo.

#### 4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
D9902B (IMPACT)	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis.  Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten während der klinischen Prüfung. Dies schloss alle Vorkommnisse ein, unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen.  Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf der Safety-Population.
D9901	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis.  Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis

	bei einem Patienten während der klinischen Prüfung. Dies schloss alle Vorkommnisse ein, unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen.  Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf der Safety-Population.
D9902A	Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis.  Ein unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte medizinische Vorkommnis bei einem Patienten während der klinischen Prüfung. Dies schloss alle Vorkommnisse ein, unabhängig davon, ob sie mit der Studienmedikation in Zusammenhang standen.  Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf der Safety-Population.

*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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) 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
D9902B (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9901	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9902A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A, waren sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Leukapherese einschloss und entsprechend der Gruppenzuteilung auswertet. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko-reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]	p-Wert
D9902B (IMPACT)	338	334 (98,8)	168	162 (96,4)	2,4 [-0,6; 5,4]	1,02 [0,99; 1,06]	3,09 [0,86; 11,11]	0,090
D9901	82	82 (100,0)	45	44 (97,8)	2,2 [-3,2; 7,6]	1,03 [0,97; 1,09]	5,56 [0,22; 139,38]	0,354
D9902A	65	63 (96,9)	31	29 (93,5)	3,4 [-6,2; 13,0]	1,04 [0,94; 1,15]	2,17 [0,29; 16,19]	0,592

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  
n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  
Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der 2x2 Tabelle ein Wert von 0,5 addiert.  
Der p-Wert basiert auf dem exakten Fisher-Test und vergleicht den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zwischen den beiden Studienarmen.  
KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 11

In der D9902B (IMPACT) Studie gab es im Sipuleucel-T-Arm 334 Patienten (98,8%) mit unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich dazu waren es im Placebo-Arm 162 Patienten mit unerwünschten Ereignissen (96,4%). Das Relative Risiko war für die IMPACT Studie 1,02, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten 1,02-mal so wahrscheinlich, ein unerwünschtes Ereignis zu bekommen als unter Placebo. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,99; 1,06], so dass angenommen wird, dass es keine Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen den beiden Behandlungsgruppen gibt. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von p=0,090.

Das OR von 3,09 gibt an, dass es in der Sipuleucel-T-Gruppe 3,09-mal wahrscheinlicher ist, mindestens ein unerwünschtes Ereignis zu haben als im Vergleichsarm. Das 95% KI ist sehr weit und reicht von 0,86 bis 11,11. Das Odds Ratio nähert sich für kleine Wahrscheinlichkeiten asymptotisch dem Relativen Risiko. Dies war hier nicht der Fall.

In der D9901 Studie gab es im Sipuleucel-T-Arm 82 Patienten (100,0%) mit unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich dazu waren es im Placebo-Arm 44 Patienten (97,8%). Das Relative Risiko war für diese Studie 1,03, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten 1,03-mal so wahrscheinlich ein unerwünschtes Ereignis zu bekommen als unter Placebo. Das 95% KI beinhaltet die 1 [-3,2; 7,6], so dass angenommen wird, dass es keine Unterschiede im

Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen den beiden Behandlungsarmen gibt. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von  $p=0,354$ .

Das OR von 5,56 gibt an, dass es in der Sipuleucel-T-Gruppe 5,56-mal wahrscheinlicher ist mindestens ein unerwünschtes Ereignissen zu haben als im Vergleichsarm. Das 95% KI ist sehr weit und reicht von 0,22 bis 139,38.

In der Studie D9902A gab es im Sipuleucel-T-Arm 63 Patienten (96,9%) mit unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich dazu waren es im Placebo-Arm 29 Patienten (93,5%). Das Relative Risiko war für diese Studie 1,04, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten 1,04-mal so wahrscheinlich ein unerwünschtes Ereignis zu bekommen als unter Placebo. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,94; 1,15], so dass angenommen wird, dass es keine Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen den beiden Behandlungsarmen gibt. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von  $p=0,592$ .

Das OR von 2,17 gibt an, dass es in der Sipuleucel-T-Gruppe 2,17-mal wahrscheinlicher ist mindestens ein unerwünschtes Ereignis zu haben als im Vergleichsarm. Das 95% KI ist sehr weit und reicht von 0,29 bis 16,19.

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

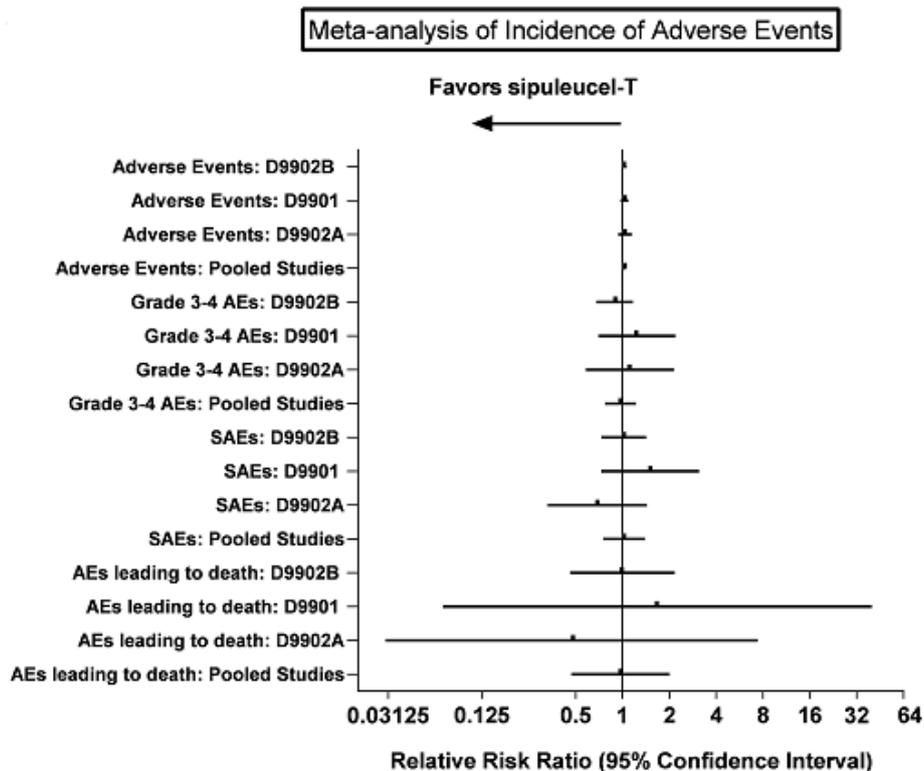
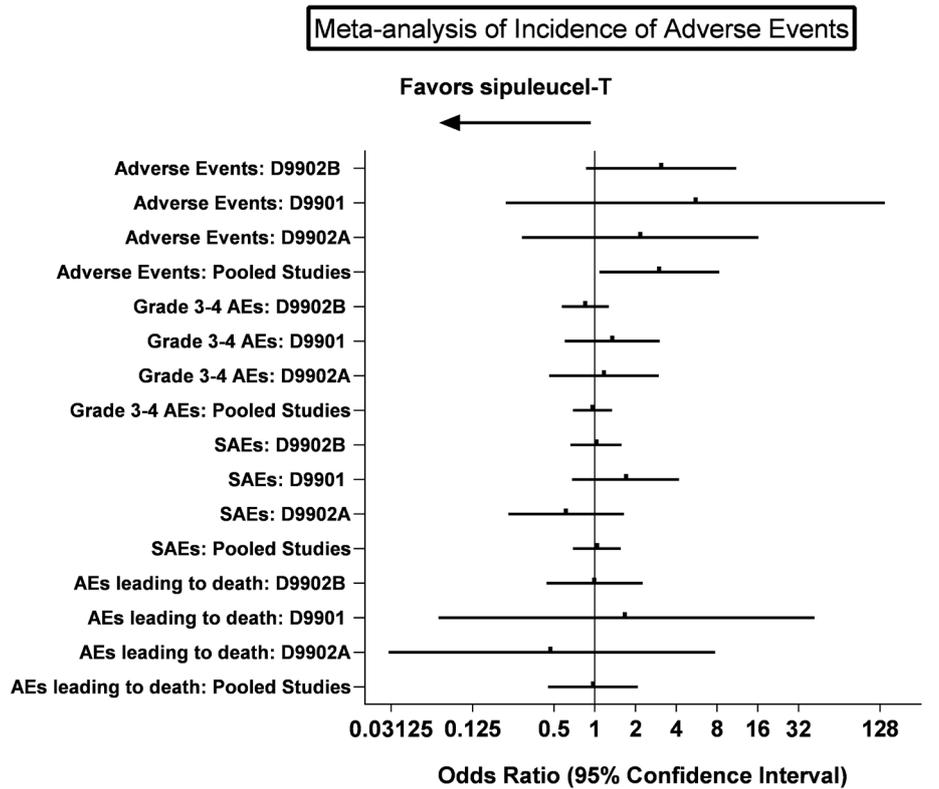


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo

(Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
	N	n (%)	N	n (%)	Gewichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Gewichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>		
D9902B (IMPACT)	338	334 (98,8)	168	162 (96,4)	64				70,8				3,09 [0,86; 11,11]	1,02 [0,99; 1,06]
D9901	82	82 (100,0)	45	44 (97,8)	10,1				22,5				5,56 [0,22; 139,38]	1,03 [0,97; 1,09]
D9902A	65	63 (96,9)	31	29 (93,5)	25,9				6,7				2,17 [0,29; 16,19]	1,04 [0,94; 1,15]
Gesamt	485	479 (98,8)	244	235 (96,3)	100	0,24	0,886	0,00	100	0,04	0,979	0,00	2,99 [1,08; 8,33]	1,03 [1,00; 1,05]

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mit mindestens einem Ereignis

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

Odds Ratio, Relatives Risiko und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 12

Bezüglich des Endpunktes unerwünschte Ereignisse zeigt die Meta-Analyse bei unbedeutender Heterogenität einen signifikanten Effekt zugunsten von Placebo. Dieser ist auf die gestiegene Anzahl an auszuwertenden Patienten in der Meta-Analyse zurückzuführen.

Der Heterogenitätstest basierend auf den RR Ergebnissen der 3 Einzelstudien erzielte einen p-Wert von 0,979, so dass eine unbedeutende Heterogenität angenommen wurden.

Es gab im Sipuleucel-T-Arm über alle 3 Studien insgesamt 479 Patienten (98,8%) mit unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder 4 nach CTCAE. Im Vergleich dazu gab es im Placebo-Arm 235 Patienten (96,3%) mit solchen Ereignissen.

Das durch eine Meta-Analyse erhaltene gepoolte Relative Risiko der 3 Studie lag bei 1,03, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten 1,03 Mal so wahrscheinlich ein unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder 4 zu bekommen, wie für Patienten unter Placebo. Das 95% KI beinhaltet gerade noch die 1 [1,00; 1,05]. Das 95% KI des OR war [1,08;8,33] und schloss somit die 1 nicht ein. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Einzelstudien wird basierend auf den Ergebnisse der Meta-Analyse angenommen, dass es unter Sipuleucel-T tendenziell mehr unerwünschte Ereignisse gibt als unter Placebo.

#### 4.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4]

Studie	Operationalisierung
D9902B (IMPACT)	Inzidenz von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 (schwerwiegend) und 4 (lebensbedrohlich), klassifiziert nach Version 3.0 des NCI CTCAE.  Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf der Safety-Population. Unerwünschte Ereignisse mit unbekanntem Grad wurden als unerwünschtes Ereignis mit fehlendem Grad berichtet.
D9901	Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 (schwerwiegend) und 4 (lebensbedrohlich), klassifiziert nach Version 2.0 des NCI CTCAE.  Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf der Safety-Population. Unerwünschte Ereignisse mit unbekanntem Grad wurden als unerwünschtes Ereignis des Grades 4 berichtet.
D9902A	Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen des Grades 3 (schwerwiegend) und 4 (lebensbedrohlich), klassifiziert nach Version 2.0 des NCI CTCAE.  Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf der Safety-Population. Unerwünschte Ereignisse mit unbekanntem Grad wurden als unerwünschtes Ereignis des Grades 4 berichtet.
NCI CTCAE=National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] 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
D9902B (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9901	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9902A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A, waren sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Leukapherese einschloss und entsprechend der Gruppenzuteilung auswertet. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4]‘ wird deshalb als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko-reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]	p-Wert
D9902B (IMPACT)	338	101 (29,9)	168	56 (33,3)	-3,5 [-12,1; 5,2]	0,90 [0,68; 1,17]	0,85 [0,57; 1,27]	0,475
D9901	82	27 (32,9)	45	12 (26,7)	6,3 [-10,2; 22,7]	1,23 [0,70; 2,19]	1,35 [0,60; 3,02]	0,548
D9902A	65	21 (32,3)	31	9 (29,0)	3,3 [-16,3; 22,9]	1,11 [0,58; 2,14]	1,17 [0,46; 2,97]	0,817

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  
n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  
Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  
Der p-Wert basiert auf dem exakten Fisher-Test und vergleicht den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zwischen den beiden Studienarmen.  
KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 11

In der D9902B (IMPACT) Studie gab es im Sipuleucel-T-Arm 101 Patienten (29,9%) mit unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder 4 nach CTCAE. Im Vergleich dazu gab es im Placebo-Arm 56 Patienten (33,3%) mit solchen Ereignissen.

Das Relative Risiko für die IMPACT Studie lag bei 0,90, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten 0,90-mal so wahrscheinlich (also weniger wahrscheinlich) ein unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder 4 zu haben, als für Patienten die Placebo erhielten. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,68; 1,17], weshalb angenommen wird, dass es keine Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen Grad 3 oder 4 in den beiden Behandlungsgruppen gibt. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von p=0,475.

In der D9901 Studie gab es im Sipuleucel-T-Arm 27 Patienten (32,9%) mit unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder 4 nach CTCAE. Im Vergleich dazu gab es im Placebo-Arm 12 Patienten (26,7%) mit solchen Ereignissen.

Das Relative Risiko dieser Studie lag bei 1,23. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,70; 2,19], weshalb angenommen wird, dass es keine Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen Grad 3 oder 4 in den beiden Behandlungsgruppen gibt. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von p=0,548.

In der D9902A Studie gab es im Sipuleucel-T Behandlungsarm 21 Patienten (32,3%) mit unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder 4 nach CTCAE. Im Vergleich dazu gab es im Placebo Behandlungsarm 9 Patienten (29,0%) mit solchen Ereignissen.

Das Relative Risiko dieser Studie lag bei 1,11. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,58; 2,14], weshalb angenommen wird, dass es keine Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen Grad 3 oder 4 in den beiden Behandlungsgruppen gab. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von  $p=0,817$ .

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

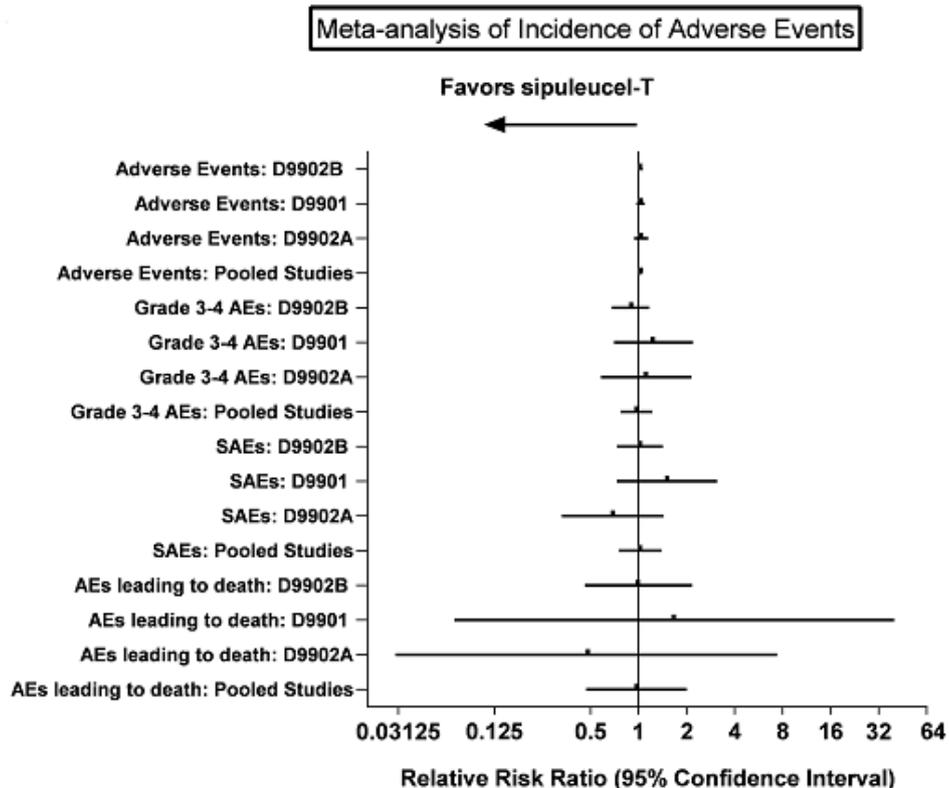
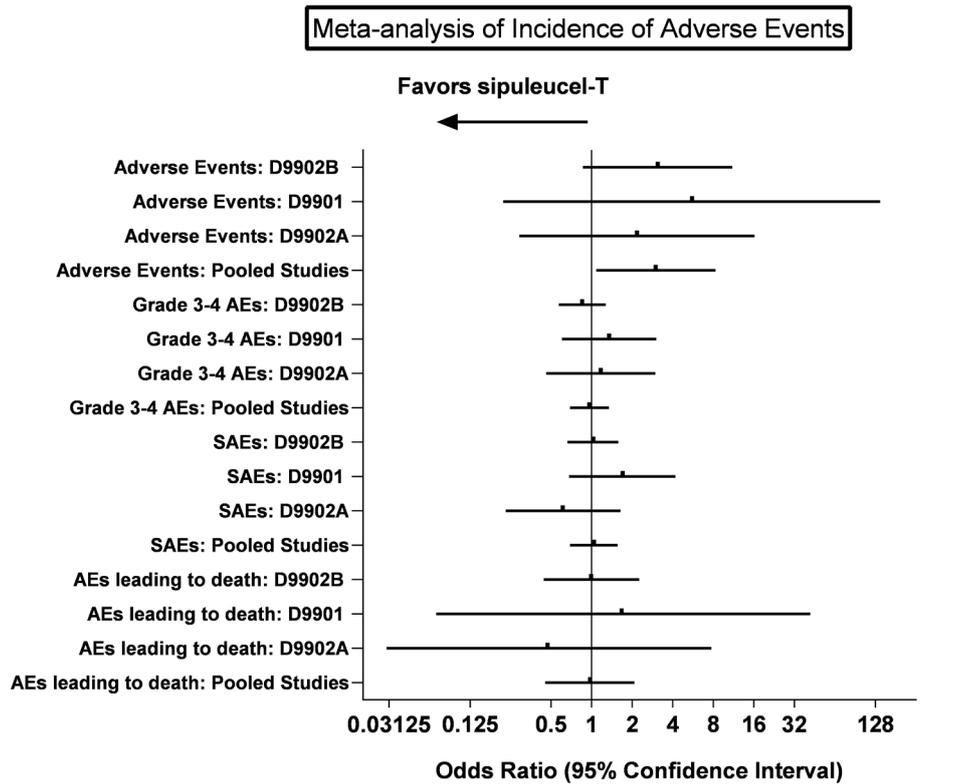


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo  
(Quelle: SAS Output German Submission)

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) [CTCAE Grad 3-4] aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				RR Heterogenität der Studien				Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]
	N	n (%)	N	n (%)	Gewichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Gewichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>		
D9902B (IMPACT)	338	101 (29,9)	168	56 (33,3)	70,3				72				0,85 [0,57; 1,27]	0,90 [0,68; 1,17]
D9901	82	27 (32,9)	45	12 (26,7)	17				15,8				1,35 [0,60; 3,02]	1,23 [0,70; 2,19]
D9902A	65	21 (32,3)	31	9 (29,0)	12,7				12,2				1,17 [0,46; 2,97]	1,11 [0,58; 2,14]
Gesamt	485	149 (30,7)	244	77 (31,6)	100	1,20	0,548	0,00	100	1,18	0,555	0,00	0,96 [0,69; 1,34]	0,97 [0,77; 1,22]

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

Odds Ratio, Relatives Risiko und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 12

Der Heterogenitätstest basierend auf den RR Ergebnissen der 3 einzelnen Studien erzielte einen p-Wert von 0,555, so dass eine unbedeutende Heterogenität angenommen wurden.

Es gab es im Sipuleucel-T-Arm über alle 3 Studien insgesamt 149 Patienten (30,7%) mit unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder 4 nach CTCAE. Im Vergleich dazu gab es im Placebo-Arm 77 Patienten (31,6%) mit solchen Ereignissen.

Das durch eine Meta-Analyse erhaltene gepoolte Relative Risiko der 3 Studie lag bei 0,97, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten fast genauso wahrscheinlich ein unerwünschtes Ereignis des Grades 3 oder 4 zu bekommen, wie für Patienten unter Placebo. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,77; 1,22], weshalb angenommen wird, dass es keine Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen Grad 3 oder 4 in den beiden Behandlungsgruppen gibt.

#### 4.3.1.3.1.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – RCT

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Studie	Operationalisierung
D9902B (IMPACT)	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte Ereignis, jeglicher Dosis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zum Tod führte</li> <li>- lebensbedrohlich war</li> <li>- einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte</li> <li>- eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, oder</li> <li>- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler war.</li> </ul> <p>Unerwünschte medizinische Ereignisse, welche nicht mit dem Tod endeten, lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, konnten, basierend auf entsprechender medizinischer Beurteilung trotzdem als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft werden, wenn sie den Patienten gefährden könnten und medizinische oder chirurgische Interventionen nötig waren, um eine der in dieser Definition aufgeführten Ereignisse zu verhindern.</p> <p>Die Analyse der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse basierte auf der Safety-Population.</p>
D9901	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte Ereignis, jeglicher Dosis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zum Tod führte</li> <li>- lebensbedrohlich war</li> <li>- einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte</li> <li>- eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, oder</li> <li>- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler war.</li> </ul>

	Unerwünschte medizinische Ereignisse, welche nicht mit dem Tod endeten, lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, konnten, basierend auf entsprechender medizinischer Beurteilung trotzdem als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft werden, wenn sie den Patienten gefährden könnten und medizinische oder chirurgische Interventionen nötig waren um eine der in dieser Definition aufgeführten Ereignisse zu verhindern.
D9902A	<p>Anzahl und Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis.</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis war definiert als jedes ungewollte Ereignis, jeglicher Dosis, das</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zum Tod führte</li> <li>- lebensbedrohlich war</li> <li>- einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hatte</li> <li>- eine Behinderung oder Arbeitsunfähigkeit zur Folge hatte, oder</li> <li>- eine angeborene Anomalie/Geburtsfehler war.</li> </ul> <p>Unerwünschte medizinische Ereignisse, welche nicht mit dem Tod endeten, lebensbedrohlich waren oder einen Krankenhausaufenthalt zur Folge hatten, konnten, basierend auf entsprechender medizinischer Beurteilung trotzdem als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft werden, wenn sie den Patienten gefährden könnten und medizinische oder chirurgische Interventionen nötig waren um eine der in dieser Definition aufgeführten Ereignisse zu verhindern.</p>

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) 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
D9902B (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9901	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9902A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen drei Studien, D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A, waren sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Leukapherese einschloss und entsprechend der Gruppenzuteilung auswertet. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird deshalb als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko-reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]	p-Wert
D9902B (IMPACT)	338	82 (24,3)	168	40 (23,8)	0,5 [-7,4; 8,3]	1,02 [0,73; 1,42]	1,03 [0,66; 1,58]	1,000
D9901	82	22 (26,8)	45	8 (17,8)	9,1 [-5,7; 23,8]	1,51 [0,73; 3,11]	1,70 [0,68; 4,20]	0,282
D9902A	65	13 (20,0)	31	9 (29,0)	-9,0 [-27,7; 9,7]	0,69 [0,33; 1,44]	0,61 [0,23; 1,64]	0,436

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population.  
n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  
Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  
Der p-Wert basiert auf dem exakten Fisher-Test und vergleicht den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zwischen den beiden Studienarmen.  
KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 11

In der D9902B (IMPACT) Studie gab es im Sipuleucel-T-Arm 82 Patienten (24,3%) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich dazu gab es im Placebo-Arm 40 Patienten (23,8%) mit solchen Ereignissen.

Das Relative Risiko für diese Studie lag bei 1,02, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten 1,02-mal wahrscheinlicher ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu bekommen, als unter Placebo. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,73; 1,42], weshalb angenommen wurde, dass es

keine Unterschiede bei Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen gab. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von  $p=1,000$ .

In der D9901 Studie gab es im Sipuleucel-T-Arm 22 Patienten (26,8%) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich dazu gab es im Placebo-Arm 8 Patienten (17,8%) mit solchen Ereignissen.

Das Relative Risiko für diese Studie lag bei 1,51, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten 1,51-mal wahrscheinlicher ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu bekommen, als unter Placebo. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,73; 3,11], weshalb angenommen wurde, dass es keine Unterschiede bei Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen gab. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von  $p=0,282$ .

In der D9902A Studie gab es im Sipuleucel-T-Arm 13 Patienten (20,0%) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich dazu gab es im Placebo-Arm 9 Patienten (29,0%) mit solchen Ereignissen.

Das Relative Risiko für diese Studie lag bei 0,69, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten 0,69-mal so wahrscheinlich (also weniger wahrscheinlich) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu bekommen, als unter Placebo. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,33; 1,44], weshalb angenommen wurde, dass es keine Unterschiede bei schwerwiegenden unerwünschter Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen gab. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von  $p=0,436$ .

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

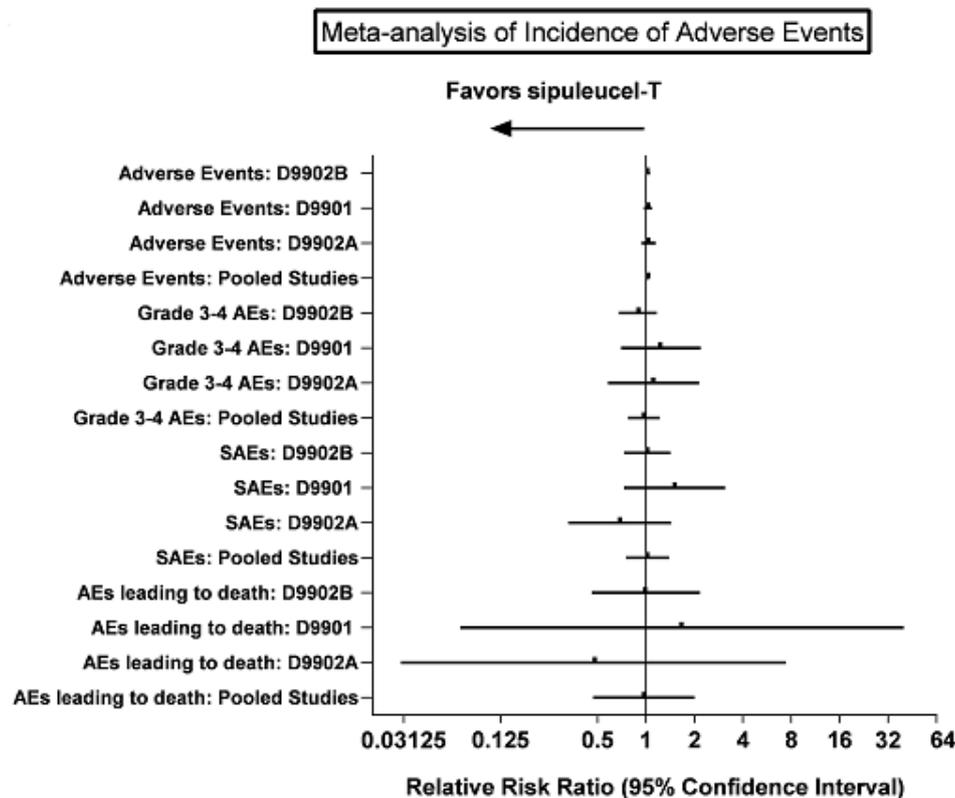
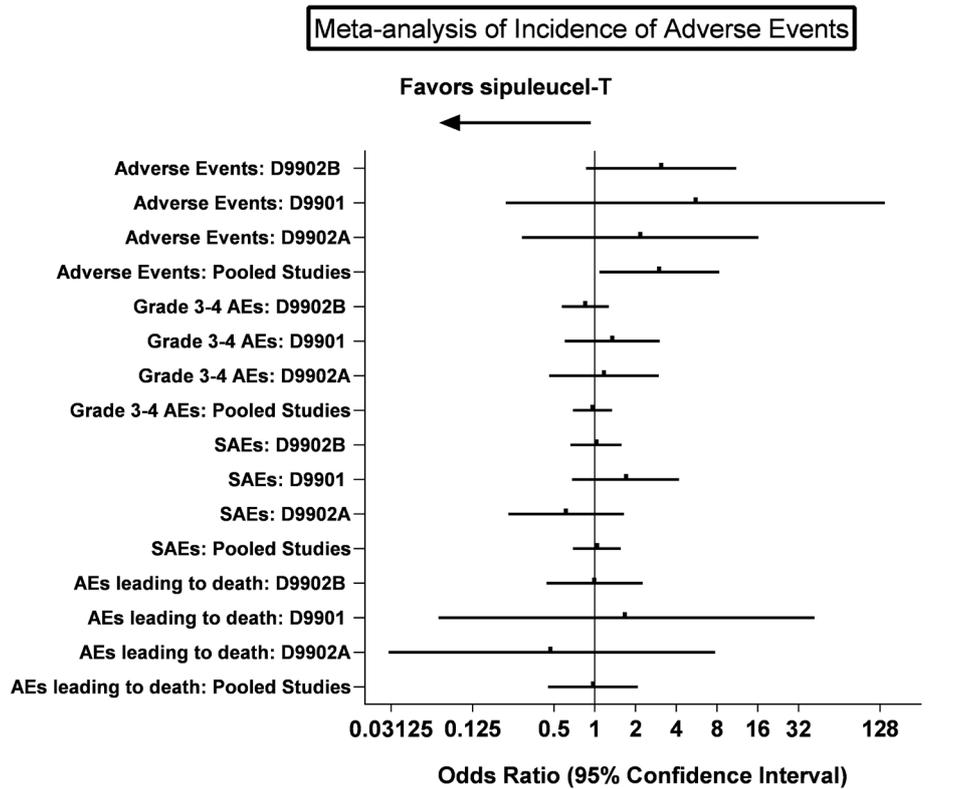


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo  
(Quelle: SAS Output German Submission)

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				RR Heterogenität der Studien				Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]
	N	n (%)	N	n (%)	Gewichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Gewichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>		
D9902B (IMPACT)	338	82 (24,3)	168	40 (23,8)	65,2				66				1,03 [0,66; 1,58]	1,02 [0,73; 1,42]
D9901	82	22 (26,8)	45	8 (17,8)	18,7				17,3				1,70 [0,68; 4,20]	1,51 [0,73; 3,11]
D9902A	65	13 (20,0)	31	9 (29,0)	16,1				16,8				0,61 [0,23; 1,64]	0,69 [0,33; 1,44]
Gesamt	485	117 (24,1)	244	57 (23,4)	100	2,24	0,326	10,67	100	2,23	0,329	10,12	1,04 [0,69; 1,56]	1,02 [0,75; 1,39]

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

Odds Ratio, Relatives Risiko und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 12

Der Heterogenitätstest basierend auf den RR Ergebnissen der 3 einzelnen Studien erzielte einen p-Wert von 0,329, so dass eine unbedeutende Heterogenität angenommen wurden.

Es gab es im Sipuleucel-T-Arm über alle 3 Studien hinweg insgesamt 117 Patienten (24,1%) mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich dazu gab es im Placebo-Arm 57 Patienten (23,4%) mit solchen Ereignissen.

Das durch eine Meta-Analyse erhaltene gepoolte Relative Risiko der 3 Studie lag bei 1,02, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten fast genauso wahrscheinlich ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis zu bekommen, wie für Patienten unter Placebo. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,75; 1,39], weshalb angenommen wird, dass es keine Unterschiede im Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen gibt.

#### 4.3.1.3.1.6 Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE)

Studie	Operationalisierung
D9902B (IMPACT)	Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die zu einem vorzeitigen Abbruch der Studientherapie geführt haben. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basierte auf der Safety-Population.
D9901	Nicht erhoben
D9902A	Nicht erhoben

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE) 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
D9902B (IMPACT)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
D9901	-	-	-	-	-	-
D9902A	-	-	-	-	-	-

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In der Studie D9902B (IMPACT) waren sowohl Patienten, Prüferärzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der Safety-Population, die alle Patienten mit mindestens einer Leukapherese einschloss und entsprechend der Gruppenzuteilung ausgewertet. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor. Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE)‘ wird deshalb als niedrig eingestuft.

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 4-36: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund Unerwünschter Ereignisse (UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo			
	N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko-reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]	p-Wert
D9902B (IMPACT)	338	5 (1,5)	168	1 (0,6)	0,9 [-0,9; 2,6]	2,49 [0,29; 21,10]	2,51 [0,29; 21,64]	0,668
D9901	-	-	-	-	-	-	-	-
D9902A	-	-	-	-	-	-	-	-

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  
Der p-Wert basiert auf dem exakten Fisher-Test und vergleicht den Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis zwischen den beiden Studienarmen.  
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden nur in Studie D9902B (IMPACT) systematisch erfasst.  
KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 11

In der D9902B (IMPACT) Studie gab es im Sipuleucel-T-Arm 5 Patienten (1,5%) die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studienteilnahme abbrachen. Im Vergleich dazu gab es im Placebo Behandlungsarm einen Patienten (0,6%) der aufgrund unerwünschter Ereignisse die Studienteilnahme abbrach.

Das Relative Risiko für diese Studie lag bei 2,49, d.h. unter Sipuleucel-T war es für Patienten 2,49-mal wahrscheinlicher aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Studie abzubrechen, als für Patienten die Placebo erhielten. Das 95% KI beinhaltet die 1 [0,29; 21,10], weshalb angenommen wird, dass es keine Unterschiede bei Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in den beiden Behandlungsgruppen gibt. Fisher's Exakt Test erzielte einen p-Wert von p=0,668.

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.

Da der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nur in Studie D9902B (IMPACT) systematisch erfasst wurde, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A wurde jeweils ein Behandlungs\*Subgruppen-Interaktionstest für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4] und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den folgenden Subgruppen unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden. Der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nur in der IMPACT-Studie (D9902B) systematisch erfasst, deshalb wurden die folgenden Subgruppen für diesen Endpunkt nur für diese Studie evaluiert.

- Alter ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median)
- PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)
- Baseline LDH ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden in den drei Studien zusätzlich zu den drei bereits genannten Subgruppen folgende Subgruppen untersucht:

Tabelle 4-37: Zusätzliche Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben

Subgruppe (Trennpunkte)	D9902B (IMPACT)	D9901	D9902A
Baseline LDH (<227 U/L vs. ≥227 U/L)			X
Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	X	X	X
Ethnie (Kaukasisch vs. Afro-Amerikanisch vs. Andere)	X		
Ethnie (Nicht-kaukasisch vs. Kaukasisch)			X
ECOG Performance Status (0 vs. 1)	X		
Gewicht (≤Median vs. >Median)	X		
Primärer Gleason-Score (≤3 vs. ≥4)	X		
Gleason-Score Summe (≤7 vs. ≥8)	X		
Lokalisierung der Krankheit (Knochen und Weichteilgewebe vs. nur Knochen oder nur Weichgewebe)	X		X
Anzahl der Knochenmetastasen (0-5 vs. 6-10 vs. >10)	X		
Baseline Alkaline Phosphatase (≤Median vs. >Median)	X		
Baseline Alkaline Phosphatase (im Normalbereich vs. >Obergrenze des Normalbereichs)		X	
Baseline Alkaline Phosphatase (<165 U/L vs. ≥165 U/L)			X
Hämoglobin (≤Median vs. >Median)	X		
Baseline Hämoglobin (<13 g/dl vs. ≥13 g/dl)			X
Baseline PAP (≤Median vs. >Median)	X		
Baseline PAP (innerhalb Normalbereich vs. 1-3 x ULN vs. ≥3 x ULN)		X	X
Baseline PSA (≤Median vs. >Median)	X		X
Vorangegangene Prostatektomie (nein vs. ja)	X		
Bisphosphonate Gebrauch (nein vs. ja)	X		X
Vorangegangener Docetaxel Gebrauch (nein vs. ja)	X		
Vorangegangene Chemotherapie (nein vs. ja)	X		

Vorangegangene Radiotherapie (nein vs. ja)	x		
Vorherige systemische Therapie (keine CAB vs. CAB)		x	
Cluster (Cluster 1 vs. Cluster 2 vs. Cluster 3)	x		
Änderung 7 (davor vs. danach)	x		
IHC PAP Expression (25-74% vs. $\geq 75\%$ )		x	x

Die für ein Dossier generell geforderten Faktoren Alter und Krankheitsschwere (hier definiert als PSA-Quartil und LDH-Wert) wurden somit für alle Endpunkte und für alle drei in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien berücksichtigt. Der Faktor Geschlecht erübrigt sich aufgrund der für eine Behandlung mit Sipuleucel-T in Frage kommenden Patientenpopulation. Für den vierten geforderten Faktor Zentrums- und Ländereffekte wird weiter unten auf die ursprünglich durchgeführte Clusteranalyse (Cluster von Studienzentren) eingegangen.

Die Trennpunkte zur Kategorisierung der Merkmale entsprachen den Trennpunkten der im jeweiligen Studienprotokoll vordefinierten Merkmale.

Die Subgruppenkategorien Alter und LDH waren vordefiniert. Die Subgruppen PSA <Median und >Median waren ebenfalls vordefiniert, aber nicht die Subgruppen nach PSA-Quartilen. Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach PSA-Quartil sind in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels berichtet und wurden deshalb auch präsentiert.

Für jeden Endpunkt wurden mögliche unterschiedliche Effekte der verschiedenen Behandlungsgruppen innerhalb jeder Subgruppenkategorie generell mit denselben statistischen Modellen analysiert wie für die Hauptanalyse des Endpunktes.

Mit Ausnahme des Endpunkts Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (wurde systematisch nur in der Studie D9902B (IMPACT) erhoben), wurde auch für die Meta-Analyse der drei in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien für jeden der oben aufgeführten Endpunkt ein Behandlungs\*Subgruppen-Interaktionstest durchgeführt, um zu überprüfen, ob in den folgenden Subgruppen unterschiedliche Behandlungseffekte erzielt wurden:

- Alter ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median)
- PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)
- Baseline LDH ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median)

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf Interaktion.

Eine ausführliche Beschreibung und Begründung für die Wahl der Subgruppen und Trennpunkte findet sich im Abschnitt 4.2.5.5.

### Cluster-Analyse

Aufgrund der Tatsache, dass nur Zentren in den USA und Canada teilnahmen, als auch einer geringen Fallzahl in den Zentren, wurden keine Subgruppenanalysen von Ländern oder Zentren im Dossier berichtet. Dafür wurden Subgruppenanalysen für Cluster berichtet.

In der IMPACT Studie nahmen insgesamt 75 Zentren aus den Vereinigten Staaten und Canada teil. Da die Zentren in der Regel nur kleine Fallzahlen aufwiesen, wurden bei der Randomisierung 3 Cluster von Zentren gebildet (basierend auf der erwarteten Patientenzahl eines Zentrums und der Reihenfolge des Zeitpunktes der ersten Patientenvorregistrierung). Die erwartete Anzahl an Patienten in jedem Cluster war zwischen 167 und 174. Es wurde die Analyse einer Behandlungs\*Cluster Interaktion für den primären Endpunkt Gesamtüberleben geplant und durchgeführt, und wegen der geringen Fallzahl in den Zentren keine Behandlungs\*Zentrums Interaktion.

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben – RCT

##### 4.3.1.3.2.1.1 Stratifiziert nach Alter ( $\leq$ Median, $>$ Median)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				28,0 [25,2; 33,6]	96	67 (69,8)	22,6 [19,5; 28,3]	0,825 [0,596; 1,143]	0,373
	$\leq$ Median	167	95 (56,9)	22,8 [19,4; 26,5]	75	54 (72,0)	18,0 [13,4; 24,0]	0,667 [0,476; 0,934]	
	$>$ Median	174	115 (66,1)	29,4 [19,3; n.b.]	28	23 (82,1)	23,2 [16,9; 28,2]	0,692 [0,396; 1,210]	
D9901				24,0 [19,0; 31,2]	17	17 (100,0)	14,0 [6,4; 26,5]	0,414 [0,224; 0,762]	0,221
	$\leq$ Median	42	27 (64,3)	24,0 [19,0; 31,2]	17	17 (100,0)	14,0 [6,4; 26,5]	0,414 [0,224; 0,762]	
	$>$ Median	40	27 (67,5)						

										0,141
D9902A	≤Median	35	21 (60,0)	31,2 [15,7; n.b.]	18	15 (83,3)	19,5 [13,4; 28,5]	0,568 [0,292; 1,106]		
	>Median	30	23 (76,7)	12,4 [9,2; 22,1]	15	11 (73,3)	13,5 [8,3; 35,7]	1,190 [0,579; 2,445]		
Gepoolt										0,829
	≤Studien- median	244	143 (58,6)	30,3 [25,8; 32,6]	142	105 (73,9)	22,8 [20,1; 25,4]	0,751 [0,579; 0,973]		
	>Studien- median	244	165 (67,6)	22,3 [19,0; 24,7]	107	82 (76,6)	17,3 [13,3; 22,1]	0,669 [0,412; 1087]		

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

<sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

<sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.

<sup>2</sup> D9901 und D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, D9901 nicht stratifiziert, D9902A stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.

Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.

Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 22

Die durchgeführten Interaktionstests zum Gesamtüberleben ergaben für die Studien D9902B (IMPACT) und D9901 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ( $p=0,373$  und  $p=0,221$ ).

Für die Studie D9902A zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ( $p=0,141$ ). Es gab jedoch in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*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.*

**Meta-analysis of Overall Survival by Age Subgroups**

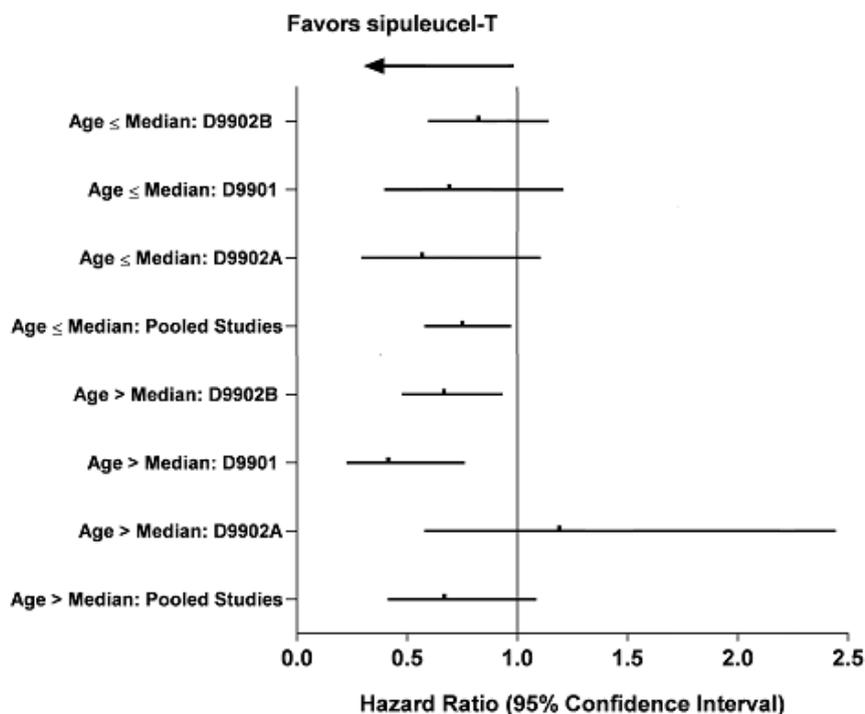


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo  
(Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gewichtung	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo	Heterogenität der Studien		
			N	n (%)	N	n (%)	Hazard Ratio [95% KI] <sup>1</sup>	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)	63,3	≤Median	167	95 (56,9)	96	67 (69,8)	0,825 [0,596; 1,143]			
D9901	21,6	≤Median	42	27 (64,3)	28	23 (82,1)	0,692 [0,396; 1,210]			
D9902A	15,1	≤Median	35	21 (60,0)	18	15 (83,3)	0,568 [0,292; 1,106]			
Gesamt	100	≤Studienmedian	244	143 (58,6)	142	105 (73,9)	0,751 [0,579; 0,973]	1,07	0,585	0,00
D9902B (IMPACT)	44,7	>Median	174	115 (66,1)	75	54 (72,0)	0,667 [0,476; 0,934]			

D9901	30	>Median	40	27 (67,5)	17	17 (100,0)	0,414 [0,224; 0,762]			
D9902A	25,3	>Median	30	23 (76,7)	15	11 (73,3)	1,190 [0,579; 2,445]			
Gesamt	100	>Studien- median	244	165 (67,6)	107	82 (76,6)	0,669 [0,412; 1,087]	4,82	0,09	58,50
Interaktions- test <sup>1</sup>	p=0,829									
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.										
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis										
<sup>1</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.										
<sup>1</sup> D9901 und D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, D9901 nicht stratifiziert, D9902A stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.										
Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.										
Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.										
KI=Konfidenzintervall										
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 6, Tabelle 22										

In der Subgruppe der Patienten Alter  $\leq$ Median zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $p=0,585$ ,  $I^2=0$ ) für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,751; 95% KI [0,58; 0,97]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zu Placebo wurde das Sterberisiko um 24,9% für die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe reduziert.

In der Subgruppe der Patienten mit Alter  $>$ Median erzielte der Heterogenitätstest einen p-Wert von 0,09 ( $I^2=58,5\%$ ), so dass von einer substantiellen Heterogenität der Studienergebnisse ausgegangen wurde. Es war nicht sinnvoll die Ergebnisse zu poolen. Der Vollständigkeit halber wurden die zusammengefaßten Ergebnisse für Patienten mit Alter  $>$ Median in der obigen Tabelle präsentiert.

#### 4.3.1.3.2.1.2 Stratifiziert nach PSA-Quartil

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				41,3 [34,8; 51,8]			28,3 [22,1; 37,0]	0,512 [0,308; 0,850]	0,581
	1. Quartil	83	36 (43,4)		45	27 (60,0)			

	2. Quartil	83	50 (60,2)	27,1 [21,1; 31,5]	45	29 (64,4)	20,1 [13,7; 28,1]	0,741 [0,468; 1,174]	
	3. Quartil	84	58 (69,0)	20,4 [16,7; 23,4]	44	34 (77,3)	15,0 [10,1; 26,2]	0,805 [0,524; 1,236]	
	4. Quartil	91	66 (72,5)	18,4 [13,4; 23,6]	37	31 (83,8)	15,6 [10,5; 21,9]	0,843 [0,549; 1,293]	
									0,183
D9901	1. Quartil	21	9 (42,9)	n.b. [23,2; n.b.]	10	8 (80,0)	17,9 [7,4; 34,8]	0,358 [0,137; 0,936]	
	2. Quartil	20	13 (65,0)	27,8 [19,0; n.b.]	12	10 (83,3)	26,2 [14,2; 35,7]	0,792 [0,347; 1,808]	
	3. Quartil	20	13 (65,0)	18,7 [11,8; n.b.]	12	12 (100,0)	14,1 [6,3; 25,8]	0,427 [0,190; 0,962]	
	4. Quartil	20	18 (90,0)	14,7 [6,7; 29,0]	11	10 (90,9)	11,1 [5,3; 28,4]	0,974 [0,448; 2,118]	
D9902A	1. Quartil	15	7 (46,7)	n.b. [19,0; n.b.]	9	7 (77,8)	25,4 [7,2; n.b.]	0,469 [0,158; 1,399]	
	2. Quartil	15	9 (60,0)	19,0 [6,6; n.b.]	9	7 (77,8)	15,7 [8,3; n.b.]	0,874 [0,325; 2,352]	
	3. Quartil	18	13 (72,2)	20,1 [10,6; 33,4]	7	6 (85,7)	16,4 [7,8; 28,5]	0,874 [0,328; 2,325]	
	4. Quartil	16	14 (87,5)	12,3 [9,0; 14,9]	8	6 (75,0)	7,2 [3,0; n.b.]	0,657 [0,243; 1,781]	
Gepoolt	1. Studien- -quartil	119	52 (43,7)	41,2 [35,2; 49,0]	64	42 (65,6)	26,7 [22,1; 35,7]	0,473 [0,312; 0,716]	
	2. Studien- -quartil	118	72 (61,0)	25,9 [21,3; 31,5]	66	46 (69,7)	22,0 [16,5; 26,6]	0,769 [0,530; 1,116]	
	3. Studien- -quartil	122	84 (68,9)	20,3 [17,2; 23,4]	63	52 (82,5)	15,1 [11,6; 22,6]	0,722 [0,507; 1,027]	
	4. Studien- -quartil	127	98 (77,2)	15,6 [12,7; 20,3]	56	47 (83,9)	13,2 [9,5; 21,7]	0,842 [0,593; 1,195]	

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

<sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

<sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.

<sup>2</sup> D9901 und D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, D9901 nicht stratifiziert, D9902A stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.

Hazard Ratios und 95% KI für die Subgruppe PSA-Quartil stammen aus einem Cox Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor (separat für jedes Quartil)

Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.

Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 22

Die durchgeführten Interaktionstests zum Gesamtüberleben ergaben für die Studien D9902B (IMPACT) und D9902A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das PSA-Quartil der Patienten ( $p=0,581$  und  $p=0,887$ ). Für die Studie D9901 zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das PSA-Quartil der Patienten ( $p=0,183$ ). In den Gruppen der Patienten im 1. PSA-Quartil und der Patienten im 3. PSA-Quartil gab es eine signifikante Veränderung zugunsten von Sipuleucel-T gegenüber Placebo.

*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.*

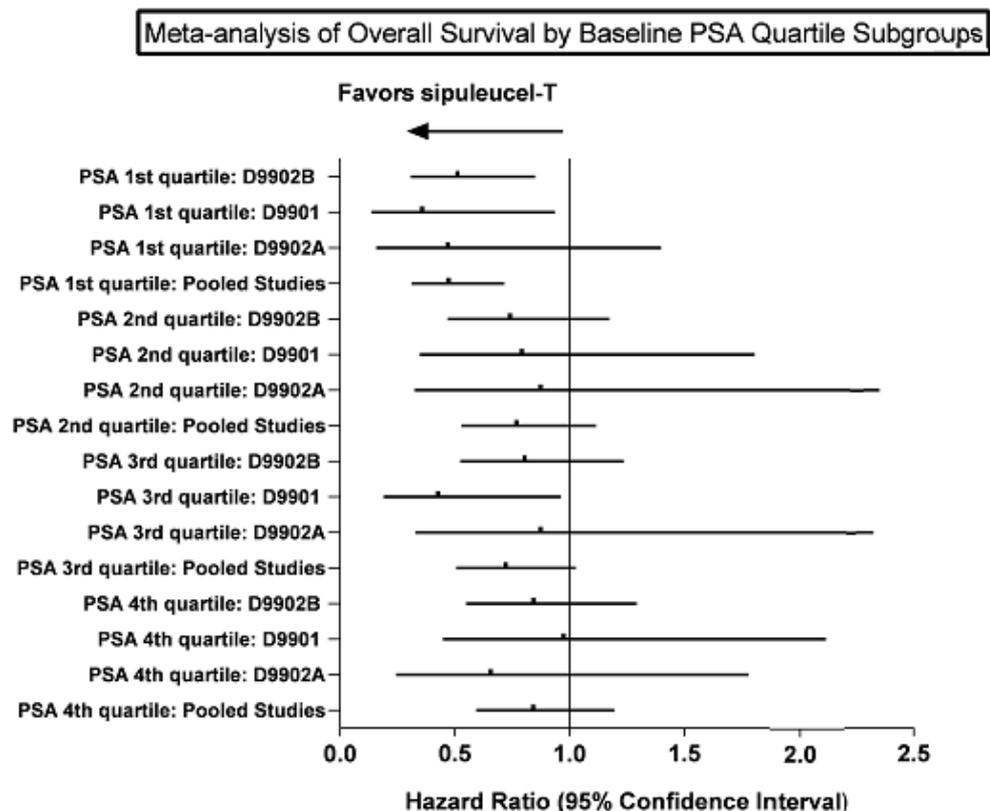


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo

(Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ge- wichtung	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo	Heterogenität der Studien		
			N	n (%)	N	n (%)	Hazard Ratio [95% KI] <sup>1</sup>	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)	66,8	1. Quartil	83	36 (43,4)	45	27 (60,0)	0,512 [0,308; 0,850]			
D9901	18,7	1. Quartil	21	9 (42,9)	10	8 (80,0)	0,358 [0,137; 0,936]			
D9902A	14,5	1. Quartil	15	7 (46,7)	9	7 (77,8)	0,469 [0,158; 1,399]			
Gesamt	100	1. Studien- quartil	119	52 (43,7)	64	42 (65,6)	0,473 [0,312; 0,716]	0,41	0,814	0,00
D9902B (IMPACT)	65,5	2. Quartil	83	50 (60,2)	45	29 (64,4)	0,741 [0,468; 1,174]			
D9901	20,4	2. Quartil	20	13 (65,0)	12	10 (83,3)	0,792 [0,347; 1,808]			
D9902A	14,2	2. Quartil	15	9 (60,0)	9	7 (77,8)	0,874 [0,325; 2,352]			
Gesamt	100	2. Studien- quartil	118	72 (61,0)	66	46 (69,7)	0,769 [0,530; 1,116]	0,09	0,954	0,00
D9902B (IMPACT)	68	3. Quartil	84	58 (69,0)	44	34 (77,3)	0,805 [0,524; 1,236]			
D9901	18,9	3. Quartil	20	13 (65,0)	12	12 (100,0)	0,427 [0,190; 0,962]			
D9902A	13	3. Quartil	18	13 (72,2)	7	6 (85,7)	0,874 [0,328; 2,325]			
Gesamt	100	3. Studien- quartil	122	84 (68,9)	63	52 (82,5)	0,722 [0,507; 1,027]	2,00	0,368	0,00
D9902B (IMPACT)	67,2	4. Quartil	91	66 (72,5)	37	31 (83,8)	0,843 [0,549; 1,293]			
D9901	20,4	4. Quartil	20	18 (90,0)	11	10 (90,9)	0,974 [0,448; 2,118]			
D9902A	12,4	4. Quartil	16	14 (87,5)	8	6 (75,0)	0,657 [0,243; 1,781]			
Gesamt	100	4. Studien- quartil	127	98 (77,2)	56	47 (83,9)	0,842 [0,593; 1,195]	0,37	0,83	0,00
Interaktions- test <sup>1</sup>	p=0,186									

<p>N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.  <sup>1</sup> D9901 und D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, D9901 nicht stratifiziert, D9902A stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.  Hazard Ratios und 95% KI für die Subgruppe PSA-Quartil stammen aus einem Cox Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor (separat für jedes Quartil)  Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.  Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.  KI=Konfidenzintervall</p>
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 6, Tabelle 22

In der Subgruppe der Patienten PSA 1. Quartil zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $p=0,814$ ,  $I^2=0$ ) für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,473; 95% KI [0,31; 0,72]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zu Placebo wurde das Sterberisiko um 52,7% für die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe reduziert.

In den Subgruppen der Patienten PSA 2. Quartil, PSA 3. Quartil als auch PSA 4. Quartil zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität für das Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

Es zeigte sich in den über die Studien gepoolten Ergebnisse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation des PSA Quartils ( $p$ -Wert des Interaktionstest=0,186) auf das Gesamtüberleben.

#### 4.3.1.3.2.1.3 Stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) ( $\leq$ Median, $>$ Median)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) ( $\leq$ Median,  $>$ Median) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				28,0 [25,8; 33,6]	87	61 (70,1)	22,8 [21,5; 26,2]	0,653 [0,467; 0,912]	0,198
	$\leq$ Median	174	97 (55,7)	22,0 [18,6; 25,9]	83	60 (72,3)	17,3 [13,0; 26,0]	0,887 [0,640; 1,229]	
	$>$ Median	166	112 (67,5)						

										0,058
D9901	≤Median	40	22 (55,0)	33,9 [29,3; n.b.]	22	20 (90,9)	18,9 [11,6; 29,2]	0,384 [0,209; 0,706]		
	>Median	40	30 (75,0)	19,4 [11,8; 23,2]	21	18 (85,7)	22,0 [11,1; 26,5]	0,870 [0,485; 1,562]		
D9902A	≤Median	30	17 (56,7)	31,9 [19,0; n.b.]	18	13 (72,2)	25,0 [13,7; 35,7]	0,726 [0,352; 1,496]		0,911
	>Median	33	26 (78,8)	13,6 [12,3; 19,0]	15	13 (86,7)	12,8 [7,4; 22,7]	0,768 [0,393; 1,500]		
Gepoolt	≤Studien- median	244	136 (55,7)	31,2 [27,1; 33,6]	127	94 (74,0)	22,8 [19,5; 26,2]	0,584 [0,419; 0,815]		0,044
	>Studien- median	239	168 (70,3)	19,3 [17,9; 22,8]	119	91 (76,5)	16,9 [13,0; 22,7]	0,864 [0,665; 1,123]		

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

<sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

<sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.

<sup>2</sup> D9901 und D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, D9901 nicht stratifiziert, D9902A stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.

Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.

Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 22

Die durchgeführten Interaktionstests zum Gesamtüberleben ergaben für die Studien D9902B (IMPACT) und D9901 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert der Patienten ( $p=0,198$  und  $p=0,058$ ). In beiden Studien gab es in den Gruppen der Patienten mit Alter  $\leq$ Median eine signifikante Veränderung zugunsten von Sipuleucel-T gegenüber Placebo. Für die Studie D9902A zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert der Patienten ( $p=0,911$ ).

*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.*

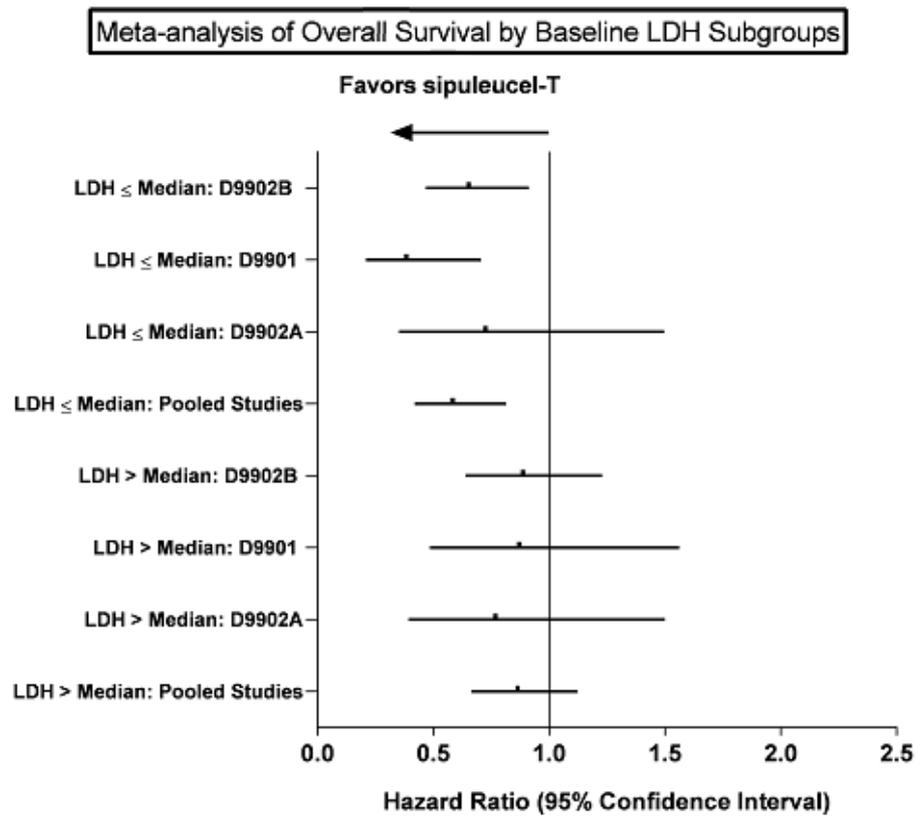


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo

(Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-43: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) (≤Median, >Median) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gewichtung	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo	Heterogenität der Studien		
			N	n (%)	N	n (%)	Hazard Ratio [95% KI] <sup>1</sup>	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)	57,1	≤Median	174	97 (55,7)	87	61 (70,1)	0,653 [0,467; 0,912]			
D9901	24,5	≤Median	40	22 (55,0)	22	20 (90,9)	0,384 [0,209; 0,706]			
D9902A	18,3	≤Median	30	17 (56,7)	18	13 (72,2)	0,726 [0,352; 1,496]			
Gesamt	100	≤Studienmedian	244	136 (55,7)	127	94 (74,0)	0,584 [0,419; 0,815]	2,56	0,278	21,94
D9902B (IMPACT)	64,6	>Median	166	112 (67,5)	83	60 (72,3)	0,887 [0,640; 1,229]			

D9901	20,1	>Median	40	30 (75,0)	21	18 (85,7)	0,870 [0,485; 1,562]			
D9902A	15,3	>Median	33	26 (78,8)	15	13 (86,7)	0,768 [0,393; 1,500]			
Gesamt	100	>Studien- median	239	168 (70,3)	119	91 (76,5)	0,864 [0,665; 1,123]	0,14	0,93	0,00
Interaktions- test <sup>1</sup>	p=0,044									
<p>N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.  <sup>1</sup> D9901 und D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, D9901 nicht stratifiziert, D9902A stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.  Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.  Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.  KI=Konfidenzintervall</p>										
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 6, Tabelle 22										

In der Subgruppe der Patienten Baseline LDH  $\leq$ Median zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $p=0,278$ ,  $I^2=21,94$ ) für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,584; 95% KI [0,42; 0,82]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zu Placebo wurde das Sterberisiko um 41,6% für die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe reduziert.

In der Subgruppe der Patienten mit Baseline LDH  $>$ Median (Quelle: SAS Output German Submission) bei unbedeutender Heterogenität ( $p=0,93$ ,  $I^2=0$ ) für das Gesamtüberleben keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

Zwischen den beiden Subgruppenkategorien (baseline LDH  $\leq$ Median,  $>$ Median) zeigte sich in den über die Studien gepoolten Ergebnisse ein Beleg auf eine Effektmodifikation des Baseline LDH Wertes ( $p$ -Wert des Interaktionstest=0,044) auf das Gesamtüberleben.

**4.3.1.3.2.1.4 Stratifiziert nach Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre)**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				25,2 [21,9; 30,3]	49	28 (57,1)	28,8 [22,6; 39,3]	1,411 [0,869; 2,290]	0,002
	<65 Jahre	77	48 (62,3)	26,0 [22,7; 28,0]	122	93 (76,2)	18,0 [13,7; 22,0]	0,579 [0,441; 0,760]	
	≥65 Jahre	264	162 (61,4)	n.b. [29,7; n.b.]	9	7 (77,8)	28,2 [23,9; 35,7]	0,517 [0,174; 1,540]	
D9901				23,2 [18,1; 30,2]	36	33 (91,7)	14,1 [11,1; 22,8]	0,556 [0,356; 0,869]	0,903
	<65 Jahre	13	6 (46,2)	14,6 [12,3; 24,1]	25	19 (76,0)	13,5 [8,3; 30,6]	0,985 [0,563; 1,724]	
	≥65 Jahre	69	48 (69,9)	34,2 [15,7; n.b.]	8	7 (87,5)	19,5 [13,7; 29,9]	0,406 [0,144; 1,140]	
D9902A									0,142
	<65 Jahre	16	8 (50,0)						
	≥65 Jahre	49	36 (73,5)						

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.  
<sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.  
<sup>2</sup> D9902A und D9901: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, stratifiziert nach Biphosphonate Gebrauch (nur in D9901).  
KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; n.v.=nicht vorhanden

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,002). In der Gruppe der ≥65 Jährigen gab es eine signifikante Veränderung zugunsten von Sipuleucel-T gegenüber Placebo (HR = 0,579; 95% KI [0,44; 0,76]).

Für die Studie D9901 ergab der durchgeführte Interaktionstest keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,903).

Für die Studie D9902A zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,142). Es gab jedoch

in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### 4.3.1.3.2.1.5 Stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) (<227, ≥227)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) (<227, ≥227) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									n.v.
D9901									n.v.
									0,760
D9902A	<227	45	27 (60,0)	31,2 [19,0; n.b.]	23	16 (69,6)	25,4 [13,7; 35,7]	0,825 [0,444; 1,533]	
	≥227	18	16 (88,9)	12,1 [9,2; 14,9]	10	10 (100,0)	10,6 [7,2; 16,4]	0,705 [0,316; 1,573]	

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.  
<sup>2</sup> D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.  
KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; n.v.=nicht vorhanden

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert (<227, ≥227) der Patienten (p=0,760).

**4.3.1.3.2.1.6 Stratifiziert nach Ethnie**

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Ethnie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)			194 (63,6)	25,4 [22,6; 27,3]	156	109 (69,9)	21,7 [18,0; 23,8]	0,783 [0,612; 1,000]	0,522
	Kaukasisch	305							
	Afro- Amerikanisch	23	10 (43,5)	45,3 [23,4; n.b.]	7	6 (85,7)	12,8 [9,5; 17,3]	0,436 [0,150; 1,266]	
	Andere	13	6 (46,2)	32,6 [18,6; n.b.]	8	6 (75,0)	28,6 [15,2; 36,5]	0,994 [0,302; 3,266]	
D9901	n.v.								
D9902A				n.b. [12,3; n.b.]	2	2 (100,0)	21,1 [13,7; 28,5]	0,465 [0,077; 2,803]	0,549
	Nicht- kaukasisch	6	3 (50,0)						
	Kaukasisch	59	41 (69,5)	19,0 [14,1; 31,2]	31	24 (77,4)	15,7 [12,7; 25,4]	0,823 [0,497; 1,363]	

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.  
<sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.  
<sup>2</sup> D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.  
KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; n.v.=nicht vorhanden

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5

Die durchgeführten Interaktionstests zum Gesamtüberleben ergaben für die Studien D9902B (IMPACT) und D9902A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Ethnie der Patienten (p=0,522 und p=0,549).

**4.3.1.3.2.1.7 Stratifiziert nach ECOG Performance Status**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach ECOG Performance Status aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,733
	0	280	168 (60,0)	26,7 [23,4; 29,1]	139	95 (68,3)	22,6 [20,1; 26,7]	0,765 [0,589; 0,994]	
	1	61	42 (68,9)	17,5 [13,8; 25,9]	32	26 (81,3)	13,0 [10,5; 21,9]	0,846 [0,507; 1,409]	
D9901	n.v.								
D9902A	n.v.								
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den ECOG Performance Status der Patienten (p=0,733).

**4.3.1.3.2.1.8 Stratifiziert nach Gewicht**

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Gewicht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,726
	≤Median	162	109 (67,3)	22,3 [18,8; 27,1]	92	69 (75,0)	17,3 [13,0; 22,6]	0,803 [0,580; 1,111]	
	>Median	177	101 (57,1)	27,0 [25,2; 31,8]	77	52 (67,5)	23,8 [21,6; 28,3]	0,737 [0,521; 1,043]	
D9901	n.v.								
D9902A	n.v.								

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Gewicht der Patienten ( $p=0,726$ ).

#### 4.3.1.3.2.1.9 Stratifiziert nach primärem Gleason-Score

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach primärem Gleason-Score aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,388
	≤3	144	93 (64,6)	25,9 [22,3; 30,3]	71	50 (70,4)	24,0 [17,3; 29,0]	0,866 [0,608; 1,234]	
	≥4	197	117 (59,4)	25,8 [22,2; 28,0]	100	71 (71,0)	20,5 [15,6; 23,3]	0,706 [0,522; 0,953]	
D9901	n.v.								
D9902A	n.v.								

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den primären Gleason-Score der Patienten ( $p=0,388$ ).

**4.3.1.3.2.1.10 Stratifiziert nach Gleason-Score Summe**

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Gleason-Score Summe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				26,3 [23,1; 28,5]			22,1 [17,7; 26,7]	0,774 [0,593; 1,010]	0,920
	≤7	257	165 (64,2)	26,3 [23,1; 28,5]	129	93 (72,1)	22,1 [17,7; 26,7]	0,774 [0,593; 1,010]	
	≥8	84	45 (53,6)	22,0 [18,8; 28,0]	41	27 (65,9)	21,5 [14,8; 23,3]	0,797 [0,489; 1,299]	
D9901	n.v.								
D9902A	n.v.								
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Gleason-Score der Patienten (p=0,920).

**4.3.1.3.2.1.11 Stratifiziert nach Lokalisierung der Krankheit**

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Lokalisierung der Krankheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktio- ns-test p- Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				25,6 [20,3; 28,0]			21,9 [15,7; 26,0]	0,848 [0,602; 1,193]	0,593
	Knochen und Weichteil- gewebe	143	92 (64,3)	25,6 [20,3; 28,0]	83	59 (71,1)	21,9 [15,7; 26,0]	0,848 [0,602; 1,193]	
	Nur Knochen	197	117 (59,4)	25,9	88	62 (70,5)	21,6	0,745	

	odernur Weichteil- gewebe			[22,8; 30,5]			[16,5; 26,2]	[0,539; 1,030]	
D9901	n. v.								
									0,055
D9902A	Knochen und Weichteil- gewebe	27	20 (74,1)	15,7 [12,3; 32,5]	16	16 (100,0)	13,1 [7,8; 16,4]	0,468 [0,239; 0,915]	
	Nur Knochen odernur Weichteil- gewebe	38	24 (63,2)	20,1 [13,6; n.b.]	17	10 (58,8)	28,5 [13,5; n.b.]	1,248 [0,596; 2,615]	
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. <sup>2</sup> D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch. KI=Konfidenzintervall; n. v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Lokalisierung der Krankheit (p=0,593). Für die Studie D9902A zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Lokalisierung der Krankheit (p=0,055).

#### 4.3.1.3.2.1.12 Stratifiziert nach Anzahl der Knochenmetastasen

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Anzahl der Knochenmetastasen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,685
	0-5	146	79 (54,1)	31,5 [27,3; 38,6]	73	41 (56,2)	30,3 [24,0; 36,5]	0,846 [0,576; 1,243]	
	6-10	49	28 (57,1)	27,0 [22,0; 34,8]	25	18 (72,0)	22,0 [16,5; 39,3]	0,758 [0,418; 1,376]	
	>10	146	103 (70,5)	18,4 [14,5; 22,7]	73	62 (84,9)	13,8 [11,0; 19,3]	0,677 [0,490; 0,937]	

D9901	n.v.
D9902A	n.v.
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden	
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5	

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Anzahl der Knochenmetastasen der Patienten ( $p=0,685$ ).

#### 4.3.1.3.2.1.13 Stratifiziert nach Baseline Alkalische Phosphatase (U/L)

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline Alkalische Phosphatase (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				30,5 [27,5; 38,1]	77	48 (62,3)	25,1 [22,8; 31,9]	0,825 [0,575; 1,184]	0,798
	≤Median	183	99 (54,1)	20,3 [17,5; 22,8]	94	73 (77,7)	15,6 [13,0; 21,7]	0,775 [0,569; 1,055]	
	>Median	158	111 (70,3)						
D9901				29,7 [23,2; n.b.]	36	31 (86,1)	22,7 [12,3; 28,2]	0,530 [0,323; 0,871]	0,894
	Im Normalbereich	55	32 (58,2)	19,8 [15,1; 30,2]	8	8 (100,0)	15,9 [7,4; 25,7]	0,565 [0,251; 1,273]	
	>Obergrenze des Normalbereichs	27	22 (81,5)						

									0,196
D9902A	<165 U/L	39	24 (61,5)	25,3 [14,6; n.b.]	22	18 (81,8)	14,5 [11,5; 28,5]	0,607 [0,328; 1,123]	
	≥165 U/L	26	20 (76,9)	14,9 [10,8; 24,1]	11	8 (72,7)	22,7 [8,3; n.b.]	1,209 [0,525; 2,781]	
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. <sup>2</sup> D9901 und D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, D9901 nicht stratifiziert, D9902A stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch. KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Die durchgeführten Interaktionstests zum Gesamtüberleben ergaben für die Studien D9902B (IMPACT) und D9901 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline Alkalische Phosphatase-Wert der Patienten ( $p=0,798$  und  $p=0,894$ ). Für die Studie D9902A zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline Alkalische Phosphatase-Wert der Patienten ( $p=0,196$ ). Es gab jedoch in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### 4.3.1.3.2.1.14 Stratifiziert nach Hämoglobin (g/dl)

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Hämoglobin (g/dl) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,326
	≤Median	170	108 (63,5)	22,6 [18,4; 26,5]	89	70 (78,7)	15,5 [12,8; 21,4]	0,699 [0,511; 0,955]	
	>Median	171	102 (59,6)	27,3 [23,6; 31,8]	82	51 (62,2)	27,8 [21,9; 34,1]	0,886 [0,623; 1,260]	
D9901				n.v.					

									0,104
D9902A	<13g/dl	35	27 (77,1)	14,6 [10,8; 24,1]	19	14 (73,7)	16,4 [8,3; 35,7]	1,169 [0,600; 2,277]	
	≥13g/dl	30	17 (56,7)	31,2 [19,0; n.b.]	14	12 (85,7)	15,5 [12,8; 25,3]	0,494 [0,231; 1,056]	
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. <sup>2</sup> D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Hämoglobin-Wert der Patienten ( $p=0,326$ ).

Für die Studie D9902A zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Hämoglobin-Wert der Patienten ( $p=0,104$ ). Es gab jedoch in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### 4.3.1.3.2.1.15 Stratifiziert nach Baseline PAP (U/L)

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline PAP (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,539
	≤Median	177	91 (51,4)	31,9 [27,5; 38,6]	80	49 (61,3)	25,1 [21,6; 32,5]	0,728 [0,508; 1,045]	
	>Median	162	118 (72,8)	19,6 [18,0; 22,2]	91	72 (79,1)	17,3 [13,0; 22,0]	0,847 [0,619; 1,160]	
D9901									0,103
	Im Normalbereich	13	6 (46,2)	n.b. [19,4; n.b.]	8	6 (75,0)	30,6 [14,0; n.b.]	0,596 [0,192; 1,848]	
	1-3xULN	22	11 (50,0)	n.b. [22,6; n.b.]	12	12 (100,0)	13,3 [10,2; 26,5]	0,260 [0,114; 0,594]	
	≥3ULN	39	30 (76,9)	19,8	20	18 (90,0)	22,1	0,777	

				[11,8; 28,4]			[10,4; 28,2]	[0,432; 1,396]	
D9902A									0,624
	Im Normalbereich	13	8 (61,5)	24,1 [12,4; n.b.]	3	3 (100,0)	13,7 [7,2; 35,7]	0,575 [0,138; 2,397]	
	1-3xULN	12	7 (58,3)	26,5 [12,5; n.b.]	8	4 (50,0)	n.b. [15,3; n.b.]	1,446 [0,423; 4,944]	
	≥3 ULN	25	19 (76,0)	15,7 [10,6; 31,0]	15	12 (80,0)	13,5 [8,3; 22,7]	0,875 [0,418; 1,833]	

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

<sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

<sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.

<sup>2</sup> D9901 und D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, D9901 nicht stratifiziert, D9902A stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.

KI=Konfidenzintervall, n.b.=nicht berechenbar

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5

Die durchgeführten Interaktionstests zum Gesamtüberleben ergaben für die Studien D9902B (IMPACT) und D9902A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline PAP-Wert der Patienten ( $p=0,539$  und  $p=0,624$ ). Für die Studie D9901 zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline PAP-Wert der Patienten ( $p=0,103$ ). In der Gruppe der Patienten mit einem PAP-Wert von 1-3 x ULN gab es eine signifikante Veränderung zugunsten von Sipuleucel-T gegenüber Placebo.

#### 4.3.1.3.2.1.16 Stratifiziert nach Baseline PSA (ng/ml)

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Baseline PSA (ng/ml) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				32,6 [28,5; 39,8]			23,8 [21,6; 34,1]	0,685 [0,483; 0,972]	0,331
	≤Median	166	86 (51,8)	19,4 [16,5; 22,6]	90	56 (62,2)	15,1 [11,6; 21,9]	0,865 [0,632; 1,183]	
	>Median	175	124 (70,9)		81	65 (80,2)			
D9901									n.v.

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

									0,450
D9902A	≤Median	30	16 (53,3)	31,9 [19,0; n.b.]	19	15 (78,9)	21,4 [13,4; 30,6]	0,589 [0,290; 1,195]	
	>Median	34	27 (79,4)	14,1 [11,9; 20,6]	14	11 (78,6)	11,0 [6,9; 28,5]	0,867 [0,428; 1,753]	
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. <sup>2</sup> D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch. KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; n.v.=nicht vorhanden Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Die durchgeführten Interaktionstests zum Gesamtüberleben ergaben für die Studien D9902B (IMPACT) und D9902A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline PSA-Wert der Patienten ( $p=0,331$  und  $p=0,450$ ).

#### 4.3.1.3.2.1.17 Stratifiziert nach vorangegangener Prostektomie

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangener Prostektomie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,051
	Nein	220	146 (66,4)	23,0 [22,0; 26,5]	112	82 (73,2)	21,4 [15,2; 23,4]	0,920 [0,693; 1,222]	
	Ja	121	64 (52,9)	31,8 [26,0; 40,8]	59	39 (66,1)	23,8 [17,7; 27,3]	0,557 [0,368; 0,843]	
D9901	n.v.								
D9902A	n.v.								
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eine vorangegangene Prostatektomie ( $p=0,051$ ). In der Gruppe der Patienten mit vorangegangener Prostatektomie gab es eine signifikante Veränderung zugunsten von Sipuleucel-T gegenüber Placebo.

#### 4.3.1.3.2.1.18 Stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,953
	Nein	177	107 (60,5)	27,1 [22,8; 29,1]	89	58 (65,2)	23,8 [17,6; 29,0]	0,775 [0,559; 1,075]	
	Ja	164	103 (62,8)	23,4 [21,2; 28,0]	82	63 (76,8)	20,5 [15,7; 23,3]	0,786 [0,570; 1,085]	
D9901				n.v.					0,887
D9902A	Nein	57	39 (68,4)	19,6 [14,1; 31,9]	30	23 (76,7)	14,5 [11,5; 28,5]	0,782 [0,467; 1,311]	
	Ja	8	5 (62,5)	16,3 [6,6; n.b.]	3	3 (100,0)	25,4 [16,4; 35,7]	0,873 [0,208; 3,660]	

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.  
<sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.  
<sup>2</sup> D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren, stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch.  
KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; n.v.=nicht vorhanden

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5

Die durchgeführten Interaktionstests zu Gesamtüberleben ergaben für die Studien D9902B (IMPACT) und D9902A jeweils keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch Bisphosphonate Gebrauch ( $p=0,953$  und  $p=0,887$ ).

**4.3.1.3.2.1.19 Stratifiziert nach vorangegangenem Docetaxel Gebrauch**

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangenem Docetaxel Gebrauch aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,638
	Nein No	288	177 (61,5)	26,3 [23,4; 28,2]	150	105 (70,0)	22,1 [20,1; 26,0]	0,788 [0,612; 1,014]	
	Ja Yes	53	33 (62,3)	15,6 [10,3; 28,5]	21	16 (76,2)	11,0 [7,7; 22,6]	0,672 [0,364; 1,241]	
D9901	n.v.								
D9902A	n.v.								
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zu Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch vorangegangenen Docetaxel Gebrauch (p=0,638)

**4.3.1.3.2.1.20 Stratifiziert nach vorangegangener Chemotherapie**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangener Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,574
	Nein	274	169 (61,7)	26,0 [23,0; 28,0]	145	102 (70,3)	22,0 [19,5; 25,1]	0,750 [0,580; 0,970]	
	Ja	67	41 (61,2)	18,4 [13,4; 31,5]	26	19 (73,1)	14,7 [9,5; 22,6]	0,899 [0,508; 1,590]	
D9901	n.v.								

D9902A	n.v.
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden	
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5	

Der durchgeführte Interaktionstest zu Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eine vorangegangene Chemotherapie (p=0,574).

#### 4.3.1.3.2.1.21 Stratifiziert nach vorangegangener Radiotherapie

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangener Radiotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				25,6 [21,2; 31,5]	80	59 (73,8)	20,5 [15,5; 23,8]	0,628 [0,446; 0,884]	0,102
	Nein	156	91 (58,3)	26,0 [22,7; 28,0]	91	62 (68,1)	22,6 [17,7; 27,3]	0,926 [0,674; 1,272]	
	Ja	185	119 (64,3)						
D9901	n.v.								
D9902A	n.v.								
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Für die Studie D9902B (IMPACT) zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eine vorangegangene Radiotherapie (p=0,102). In der Gruppe der Patienten ohne vorangegangene Radiotherapie gab es eine signifikante Veränderung zugunsten von Sipuleucel-T gegenüber Placebo.

**4.3.1.3.2.1.22 Stratifiziert nach Randomisierungs-Cluster**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Cluster aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				22,3 [19,3; 27,9]			19,7 [12,2; 23,8]	0,719 [0,498; 1,037]	0,647
	Cluster 1	130	81 (62,3)	27,1 [22,8; 31,5]	66	50 (75,8)	23,8 [17,3; 27,8]	0,935 [0,592; 1,478]	
	Cluster 2	97	57 (58,8)	26,7 [22,7; 30,5]	48	31 (64,6)	21,1 [17,6; 28,6]	0,738 [0,495; 1,099]	
	Cluster 3	114	72 (63,2)		57	40 (70,2)			
D9901	n.v.								
D9902A	n.v.								
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population									
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis									
<sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.									
<sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich.									
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zu Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Randomisierungs-Cluster (p=0,647).

**4.3.1.3.2.1.23 Stratifiziert nach Protokolländerung 7**

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach Protokolländerung 7 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamt- überleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)				28,5 [25,2; 33,6]			26,0 [19,5; 30,3]	0,794 [0,561; 1,124]	0,882
	Davor	135	100 (74,1)		68	53 (77,9)			

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

	Danach	206	110 (53,4)	23,0 [20,3; 26,0]	103	68 (66,0)	21,1 [15,6; 22,1]	0,767 [0,562; 1,046]	
D9901	n.v.								
D9902A	n.v.								
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9902B: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, adjustiert für Baseline PSA (ln) und LDH (ln), stratifiziert nach den Randomisierungsstrata falls möglich. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zu Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Protokolländerung 7 ( $p=0,882$ ).

#### 4.3.1.3.2.1.24 Stratifiziert nach ICH PAP Expression

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach ICH PAP Expression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktionstest p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,113
D9901	25-74%	19	11 (57,9)	31,2 [16,2; n.b.]	17	17 (100,0)	18,8 [11,6; 25,8]	0,350 [0,162; 0,757]	
	≥75%	63	43 (68,3)	24,7 [19,3; 33,4]	28	23 (82,1)	22,1 [11,3; 34,3]	0,739 [0,445; 1,226]	
D9902A	25-74%	17	12 (70,6)	31,0 [14,1; n.b.]	20	17 (85,0)	16,1 [11,5; 29,9]	0,648 [0,308; 1,363]	
	≥75%	46	32 (69,6)	15,1 [12,3; 25,3]	13	9 (69,2)	13,7 [7,8; n.b.]	0,987 [0,470; 2,073]	
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9901 und D9902A: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, D9901 nicht stratifiziert, D9902A stratifiziert nach Bisphosphonate Gebrauch. KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar; n.v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben ergab für die Studie D9902A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die ICH PAP Expression der Patienten ( $p=0,432$ ). Für die Studie D9901 zeigte der durchgeführte Interaktionstest zum Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die ICH PAP Expression der Patienten ( $p=0,113$ ). In der Gruppe der Patienten mit einer ICH PAP Expression von 25-74% gab es eine signifikante Veränderung zugunsten von Sipuleucel-T gegenüber Placebo.

#### 4.3.1.3.2.1.25 Stratifiziert nach vorangegangener systemischer Therapie

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben, stratifiziert nach vorangegangener systemischer Therapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Medianes Gesamtüberleben in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions-test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									n.v.
D9901	Keine CAB	6	5 (83,3)	31,8 [22,6; 34,5]	3	3 (100,0)	23,5 [5,2; 34,3]	0,587 [0,140; 2,460]	0,995
	CAB	76	49 (64,5)	25,3 [19,4; 32,4]	42	37 (88,1)	20,2 [12,2; 26,5]	0,585 [0,381; 0,898]	
D9902A									n.v.
N=Anzahl der Patienten der ITT-Population n=Anzahl der Patienten mit Ereignis <sup>1</sup> Zur Berechnung des medianen Gesamtüberlebens in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt. <sup>2</sup> D9901: Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren, nicht stratifiziert. KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden									
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 5									

Der durchgeführte Interaktionstest zu Gesamtüberleben ergab für die Studie D9901 keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch eine vorangegangene systemische Therapie der Patienten ( $p=0,995$ ).

## 4.3.1.3.2.2 Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen – RCT

## 4.3.1.3.2.2.1 Stratifiziert nach Alter

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions-test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,487
	≤Median	69	44 (63,8)	4,6 [2,5; 5,5]	41	29 (70,7)	3,7 [1,8; 5,4]	0,718 [0,445; 1,158]	
	>Median	66	41 (62,1)	3,9 [1,9; 8,2]	27	19 (70,4)	4,7 [2,1; 9,3]	0,928 [0,537; 1,601]	
D9901									0,961
	≤Median	42	16 (38,1)	4,6 [2,5; n.b.]	28	14 (50,0)	4,3 [1,5; 11,9]	0,783 [0,381; 1,611]	
	>Median	40	10 (25,0)	n.b. [6,4; n.b.]	17	4 (23,5)	5,5 [2,1; 5,5]	0,757 [0,234; 2,446]	
D9902A									0,113
	≤Median	35	12 (34,3)	6,0 [2,2; n.b.]	18	7 (38,9)	5,9 [1,0; 7,8]	0,821 [0,322; 2,090]	
	>Median	30	14 (46,7)	7,8 [1,9; n.b.]	15	2 (13,3)	n.b. [1,7; n.b.]	3,389 [0,770; 14,922]	
Gepoolt									0,227
	≤Studienmedian	146	72 (49,3)	4,6 [3,2; 7,5]	87	50 (57,5)	4,1 [2,6; 6,2]	0,750 [0,520; 1,081]	
	>Studienmedian	136	65 (47,8)	6,4 [3,9; 17,4]	59	25 (42,4)	7,7 [3,6; 12,6]	1,099 [0,562; 2,148]	

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

<sup>1</sup> Zur Berechnung der medianen Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

<sup>2</sup> Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren. Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.

Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

In Studie D9902B (IMPACT) wurden Daten zum Schmerzstatus nur für Probanden erfasst, die vor der Protokolländerung 7 eingeschlossen wurden.

KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 23

Der durchgeführte Interaktionstest für Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen ergab für die Studie D9902A einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ( $p=0,113$ ). Es gab jedoch in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Studien D9902B (IMPACT) und D9901 ergaben die durchgeführten Interaktionstests für Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen jeweils keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ( $p=0,487$  und  $p=0,961$ ).

*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.*

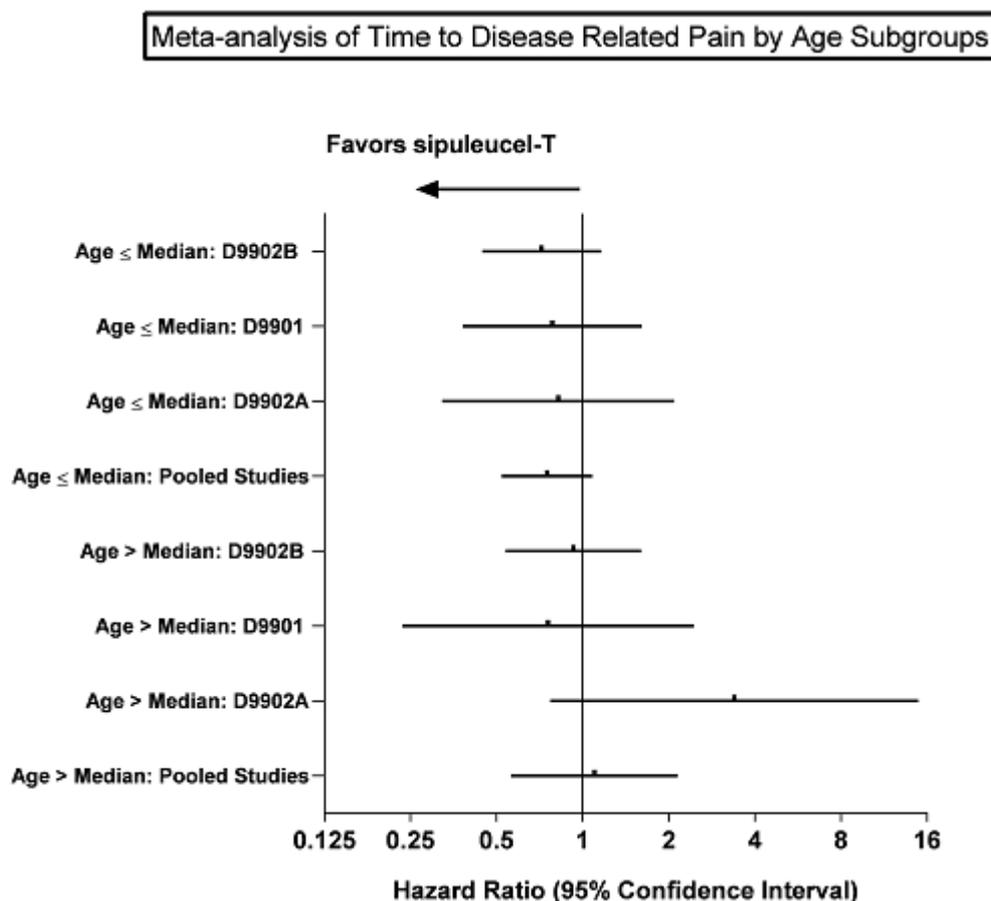


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo  
(Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gewichtung	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo	Heterogenität der Studien		
			N	n (%)	N	n (%)	Hazard Ratio [95% KI] <sup>1</sup>	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)	58,8	≤Median	69	44 (63,8)	41	29 (70,7)	0,718 [0,445; 1,158]			
D9901	25,8	≤Median	42	16 (38,1)	28	14 (50,0)	0,783 [0,381; 1,611]			
D9902A	15,4	≤Median	35	12 (34,3)	18	7 (38,9)	0,821 [0,322; 2,090]			
Gesamt	100	≤Studienmedian	146	72 (49,3)	87	50 (57,5)	0,750 [0,520; 1,081]	0,08	0,96	0,00
D9902B (IMPACT)	58,7	>Median	66	41 (62,1)	27	19 (70,4)	0,928 [0,537; 1,601]			
D9901	24,4	>Median	40	10 (25,0)	17	4 (23,5)	0,757 [0,234; 2,446]			
D9902A	16,9	>Median	30	14 (46,7)	15	2 (13,3)	3,389 [0,770; 14,922]			
Gesamt	100	>Studienmedian	136	65 (47,8)	59	25 (42,4)	1,099 [0,562; 2,148]	2,89	0,236	30,71
Interaktionstest <sup>1</sup>	p=0,227									

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
<sup>1</sup> Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren.  
Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.  
Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.  
In Studie D9902B (IMPACT) wurden Daten zum Schmerzstatus nur für Probanden erfasst, die vor der Protokolländerung 7 eingeschlossen wurden.  
KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 10, Tabelle 23

In der Subgruppe der Patienten mit Alter ≤Median zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität (p=0,96, I<sup>2</sup>=0) für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen keinen statistisch signifikanten Vorteil (HR = 0,750; 95% KI [0,52; 1,08]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

In der Subgruppe der Patienten mit Alter >Median zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität (p=0,236, I<sup>2</sup>=30,71) für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen keinen statistisch signifikanten Vorteil (HR = 1,099; 95% KI [0,56; 2,15]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

Zwischen den beiden Subgruppen  $\leq$ Median und  $>$ Median zeigte sich in den über die Studien gepoolten Ergebnisse keine Effektmodifikation des Alters (p-Wert des Interaktionstest=0,227).

#### 4.3.1.3.2.2 Stratifiziert nach PSA-Quartil

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions-test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,220
	1. Quartil	39	26 (66,7)	10,2 [3,2; 16,4]	20	14 (70,0)	5,4 [2,6; 9,3]	0,571 [0,286; 1,141]	
	2. Quartil	39	21 (53,8)	5,9 [3,6; 12,8]	19	14 (73,7)	3,2 [1,3; 11,5]	0,644 [0,326; 1,271]	
	3. Quartil	26	17 (65,4)	1,6 [0,6; 2,9]	20	14 (70,0)	4,0 [1,7; 6,2]	1,600 [0,771; 3,319]	
	4. Quartil	31	21 (67,7)	1,9 [1,0; 5,4]	9	6 (66,7)	1,0 [0,2; n.b.]	0,998 [0,397; 2,510]	
D9901									0,513
	1. Quartil	21	5 (23,8)	n.b. [6,4; n.b.]	10	3 (30,0)	n.b. [0,6; n.b.]	0,654 [0,153; 2,788]	
	2. Quartil	20	3 (15,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	12	4 (33,3)	10,3 [3,0; n.b.]	0,739 [0,157; 3,481]	
	3. Quartil	20	7 (35,0)	n.b. [2,6; n.b.]	12	6 (50,0)	4,3 [0,5; 4,3]	0,389 [0,120; 1,261]	
	4. Quartil	20	10 (50,0)	3,0 [1,6; 4,6]	11	5 (45,5)	2,1 [0,1; 3,3]	0,901 [0,301; 2,696]	

D9902A									0,776
	1. Quartil	15	5 (33,3)	17,4 [2,3; n.b.]	9	1 (11,1)	n.b. [0,9; n.b.]	3,145 [0,363; 27,218]	
	2. Quartil	15	3 (20,0)	n.b. [1,0; n.b.]	9	3 (33,3)	n.b. [0,4; n.b.]	0,817 [0,156; 4,281]	
	3. Quartil	18	7 (38,9)	7,8 [1,2; n.b.]	7	2 (28,6)	5,9 [2,1; 5,9]	1,084 [0,217; 5,420]	
	4. Quartil	16	10 (62,5)	4,9 [1,1; 7,2]	8	3 (37,5)	1,7 [0,6; n.b.]	0,604 [0,143; 2,552]	
Gepoolt									0,722
	1. Studien -quartil	75	36 (48,0)	15,7 [4,6; 19,5]	39	18 (46,2)	8,1 [3,7; 9,5]	0,689 [0,352; 1,348]	
	2. Studien -quartil	74	27 (36,5)	11,8 [4,7; 13,4]	40	21 (52,5)	7,8 [3,0; 11,5]	0,676 [0,377; 1,211]	
	3. Studien -quartil	64	31 (48,4)	3,5 [1,8; n.b.]	39	22 (56,4)	4,3 [1,8; 5,9]	0,940 [0,376; 2,350]	
	4. Studien -quartil	67	41 (61,2)	2,2 [1,6; 4,9]	28	14 (50,0)	2,1 [0,8; n.b.]	0,875 [0,464; 1,649]	

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

<sup>1</sup> Zur Berechnung der medianen Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

<sup>2</sup> Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren.

Hazard Ratios und 95% KI für die Subgruppe PSA-Quartil stammen aus einem Cox Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor (separat für jedes Quartil).

Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.

Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

In Studie D9902B (IMPACT) wurden Daten zum Schmerzstatus nur für Probanden erfasst, die vor der Protokolländerung 7 eingeschlossen wurden.

KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 23

In allen drei Studien ergaben die durchgeführten Interaktionstests zu Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das PSA-Quartil der Patienten (D9902B:  $p=0,220$ , D9901:  $p=0,513$  und D9902A:  $p=0,776$ ).

*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.*

**Meta-analysis of Time to Disease Related Pain by Baseline PSA Quartile Subgroups**

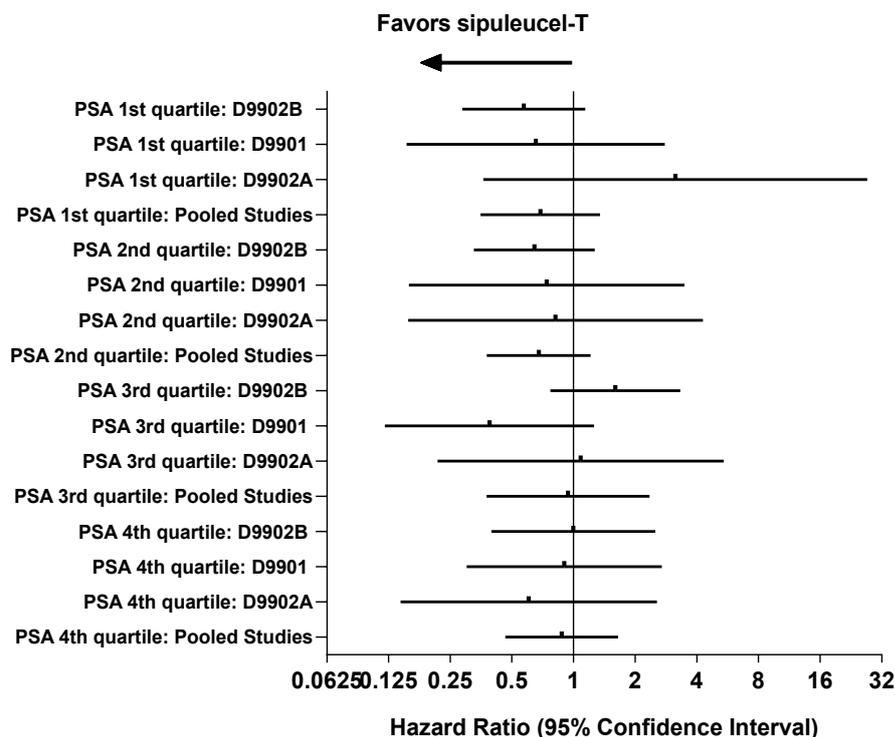


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo (Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gewichtung	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo	Heterogenität der Studien		
			N	n (%)	N	n (%)	Hazard Ratio [95% KI] <sup>1</sup>	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)	70,7	1. Quartil	39	26 (66,7)	20	14 (70,0)	0,571 [0,286; 1,141]			
D9901	19,9	1. Quartil	21	5 (23,8)	10	3 (30,0)	0,654 [0,153; 2,788]			
D9902A	9,4	1. Quartil	15	5 (33,3)	9	1 (11,1)	3,145 [0,363; 27,218]			
Gesamt	100	1. Studien-quartil	75	36 (48,0)	39	18 (46,2)	0,689 [0,352; 1,348]	2,18	0,337	8,16
D9902B (IMPACT)	73,4	2. Quartil	39	21 (53,8)	19	14 (73,7)	0,644 [0,326; 1,271]			

D9901	14,2	2. Quartil	20	3 (15,0)	12	4 (33,3)	0,739 [0,157; 3,481]			
D9902A	12,4	2. Quartil	15	3 (20,0)	9	3 (33,3)	0,817 [0,156; 4,281]			
Gesamt	100	2.Studien -quartil	74	27 (36,5)	40	21 (52,5)	0,676 [0,377; 1,211]	0,08	0,959	0,00
D9902B (IMPACT)	46,6	3. Quartil	26	17 (65,4)	20	14 (70,0)	1,600 [0,771; 3,319]			
D9901	31,7	3. Quartil	20	7 (35,0)	12	6 (50,0)	0,389 [0,120; 1,261]			
D9902A	21,8	3. Quartil	18	7 (38,9)	7	2 (28,6)	1,084 [0,217; 5,420]			
Gesamt	100	3.Studien -quartil	64	31 (48,4)	39	22 (56,4)	0,940 [0,376; 2,350]	4,01	0,135	50,13
D9902B (IMPACT)	47,2	4. Quartil	31	21 (67,7)	9	6 (66,7)	0,998 [0,397; 2,510]			
D9901	33,4	4. Quartil	20	10 (50,0)	11	5 (45,5)	0,901 [0,301; 2,696]			
D9902A	19,4	4. Quartil	16	10 (62,5)	8	3 (37,5)	0,604 [0,143; 2,552]			
Gesamt	100	4.Studien -quartil	67	41 (61,2)	28	14 (50,0)	0,875 [0,464; 1,649]	0,33	0,846	0,00
Interaktions- test <sup>1</sup>	p=0,722									
<p>N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren.  Hazard Ratios und 95% KI für die Subgruppe PSA-Quartil stammen aus einem Cox Modell mit Behandlungsgruppe als Faktor (separat für jedes Quartil).  Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.  Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.  In Studie D9902B (IMPACT) wurden Daten zum Schmerzstatus nur für Probanden erfasst, die vor der Protokolländerung 7 eingeschlossen wurden.  KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar</p>										
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 10, Tabelle 23										

In den Subgruppen der Patienten mit PSA 1. Quartil, PSA 2. Quartil und PSA 4. Quartil zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

In der Subgruppe der Patienten mit PSA 3. Quartil zeigte sich eine substantielle Heterogenität ( $p=0,135$   $I^2=50,13$ ) in den Ergebnissen der 3 Studien, so dass eine Meta-Analyse als nicht sinnvoll erschien. Die gepoolten Ergebnisse wurden lediglich der Vollständigkeit halber präsentiert.

**4.3.1.3.2.2.3 Stratifiziert nach Baseline LDH (U/L)**

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T			Placebo			Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheits- bedingter Schmerzen in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	N	n (%)	Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheits- bedingter Schmerzen in Monaten <sup>1</sup> [95% KI]	Hazard Ratio [95% KI] <sup>2</sup>	Interaktions- test p-Wert <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)									0,224
	≤Median	75	49 (65,3)	4,0 [1,9; 5,5]	33	22 (66,7)	5,4 [2,5; 9,3]	0,993 [0,599; 1,647]	
	>Median	60	36 (60,0)	4,6 [2,2; 10,2]	35	26 (74,3)	3,3 [1,3; 5,3]	0,638 [0,382; 1,063]	
D9901									0,040
	≤Median	40	7 (17,5)	n.b. [6,4; n.b.]	22	9 (40,9)	5,5 [1,4; n.b.]	0,321 [0,119; 0,866]	
	>Median	40	18 (45,0)	4,6 [1,9; n.b.]	21	8 (38,1)	10,3 [2,1; 11,9]	1,247 [0,541; 2,871]	
D9902A									0,629
	≤Median	30	7 (23,3)	17,4 [2,7; n.b.]	18	4 (22,2)	n.b. [1,0; n.b.]	1,041 [0,303; 3,573]	
	>Median	33	19 (57,6)	4,9 [1,4; 7,5]	15	5 (33,3)	5,9 [0,9; n.b.]	1,539 [0,572; 4,141]	
Gepoolt									0,750
	≤Studien- median	145	63 (43,4)	11,8 [4,7; 17,4]	73	35 (47,9)	6,8 [3,7; 9,5]	0,723 [0,351; 1,492]	
	>Studien- median	133	73 (54,9)	4,6 [2,7; 6,0]	71	39 (54,9)	4,2 [2,1; 5,9]	0,949 [0,539; 1,671]	

N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.

n=Anzahl der Patienten mit Ereignis

<sup>1</sup> Zur Berechnung der medianen Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten wurde die Kaplan-Meier-Methode angewandt.

<sup>2</sup> Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung\*Subgruppen Interaktion als Faktoren.

Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.

Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

In Studie D9902B (IMPACT) wurden Daten zum Schmerzstatus nur für Probanden erfasst, die vor der Protokolländerung 7 eingeschlossen wurden.

KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 23

Der durchgeführte Interaktionstest zu Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen ergab für die Studie D9901 einen Beleg auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert der Patienten ( $p=0,040$ ). Für die Gruppe der Patienten mit einem Baseline LDH-Wert  $\leq$ Median gab es eine signifikante Veränderung zugunsten von Sipuleucel-T gegenüber Placebo. Für die Studien D9902B (IMPACT) und D9902A ergaben die durchgeführten Interaktionstest zu Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen jeweils keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert der Patienten ( $p=0,224$  und  $p=0,629$ ).

*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.*

#### Meta-analysis of Time to Disease Related Pain by Baseline LDH Subgroups

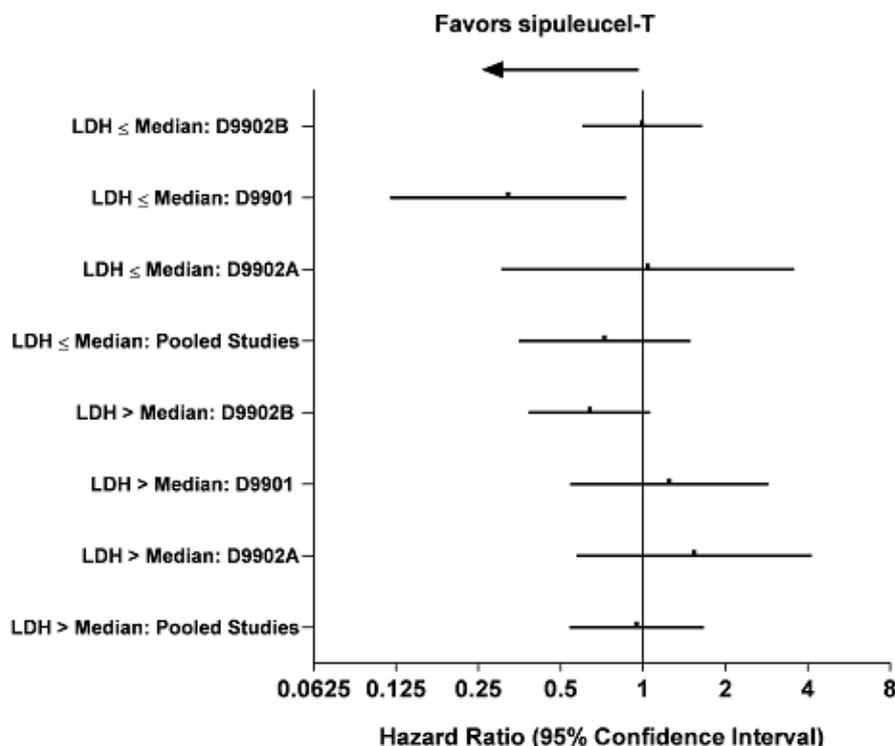


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo (Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gewichtung	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs. Placebo	Heterogenität der Studien		
			N	n (%)	N	n (%)	Hazard Ratio [95% KI] <sup>1</sup>	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>
D9902B (IMPACT)	48,6	≤Median	75	49 (65,3)	33	22 (66,7)	0,993 [0,599; 1,647]			
D9901	29	≤Median	40	7 (17,5)	22	9 (40,9)	0,321 [0,119; 0,866]			
D9902A	22,4	≤Median	30	7 (23,3)	18	4 (22,2)	1,041 [0,303; 3,573]			
Gesamt	100	≤Studienmedian	145	63 (43,4)	73	35 (47,9)	0,723 [0,351; 1,492]	4,13	0,127	51,54
D9902B (IMPACT)	47,9	>Median	60	36 (60,0)	35	26 (74,3)	0,638 [0,382; 1,063]			
D9901	29	>Median	40	18 (45,0)	21	8 (38,1)	1,247 [0,541; 2,871]			
D9902A	23,1	>Median	33	19 (57,6)	15	5 (33,3)	1,539 [0,572; 4,141]			
Gesamt	100	>Studienmedian	133	73 (54,9)	71	39 (54,9)	0,949 [0,539; 1,671]	3,40	0,182	41,22
Interaktionstest <sup>1</sup>	p=0,750									
<p>N=Anzahl der Patienten der ITT-Population.  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  <sup>1</sup> Cox Modell mit Behandlung, Subgruppen und Behandlung*Subgruppen Interaktion als Faktoren.  Subgruppen wurden für die Meta-Analysen der Subgruppen über die Studien gepoolt.  Hazard Ratio und 95% KI für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.  In Studie D9902B (IMPACT) wurden Daten zum Schmerzstatus nur für Probanden erfasst, die vor der Protokolländerung 7 eingeschlossen wurden.  KI=Konfidenzintervall; n.b.=nicht berechenbar</p>										
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 10, Tabelle 23										

In der Subgruppe der Patienten mit Baseline LDH ≤Median wiesen die Ergebnisse der 3 Studien für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen eine substantielle Heterogenität (p=0,127, I<sup>2</sup>=51,54) auf, so dass eine Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet wurde.

In der Subgruppe der Patienten mit Baseline LDH >Median waren die Ergebnisse der 3 Studien für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen ebenfalls heterogen (p=0,182, I<sup>2</sup>=41,22).

**4.3.1.3.2.3 Unerwünschte Ereignisse – RCT****4.3.1.3.2.3.1 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko- reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]	RR Inter- aktions- test p-Wert	OR Inter- aktions- test p-Wert
D9902B (IMPACT)									0,304	0,455
	≤Median	165	163 (98,8)	94	92 (97,9)	0,9 [-2,4; 4,3]	1,01 [0,98; 1,04]	1,77 [0,25; 12,79]		
	>Median	173	171 (98,8)	74	70 (94,6)	4,3 [-1,1; 9,6]	1,04 [0,99; 1,11]	4,89 [0,87; 27,28]		
D9901									0,315	0,794
	≤Median	42	42 (100,0)	28	27 (96,4)	3,6 [-5,1; 12,2]	1,04 [0,95; 1,14]	4,64 [0,18; 117,95]		
	>Median	40	40 (100,0)	17	17 (100,0)	0,0 [-8,3; 8,3]	1,00 [0,92; 1,09]	1,00 [0,02; 52,45]		
D9902A									0,540	0,435
	≤Median	35	33 (94,3)	16	15 (93,8)	0,5 [-13,6; 14,7]	1,01 [0,87; 1,17]	1,10 [0,09; 13,09]		
	>Median	30	30 (100,0)	15	14 (93,3)	6,7 [-8,3; 21,6]	1,09 [0,92; 1,28]	6,31 [0,24; 164,56]		
Gepoolt									0,222	0,223
	≤Studien- median	242	238 (98,3)	138	134 (97,1)	1,3 [-2,0; 4,5]	1,01 [0,98; 1,05]	1,82 [0,45; 7,34]		
	>Studien- median	243	241 (99,2)	106	101 (95,3)	3,9 [-0,3; 8,1]	1,03 [0,99; 1,08]	4,18 [1,01; 17,30]		

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten Ereignisse beobachtet wurden, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und

Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 13

In allen drei Studien ergaben die durchgeführten Interaktionstests zu unerwünschten Ereignissen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (D9902B:  $p=0,304$ , D9901:  $p=0,315$  und D9902A:  $p=0,540$ ).

*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.*

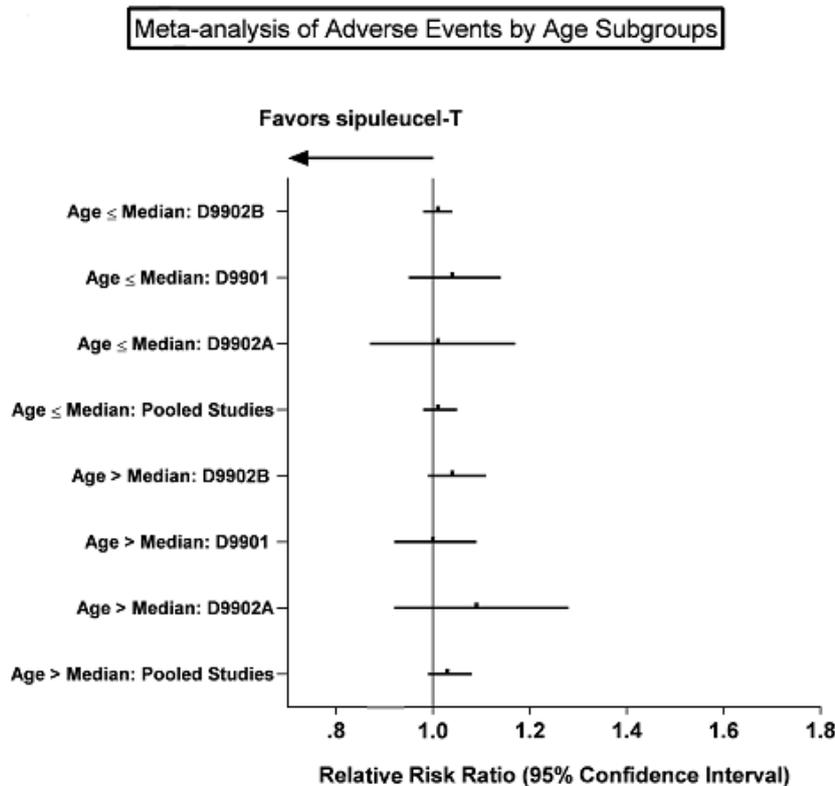
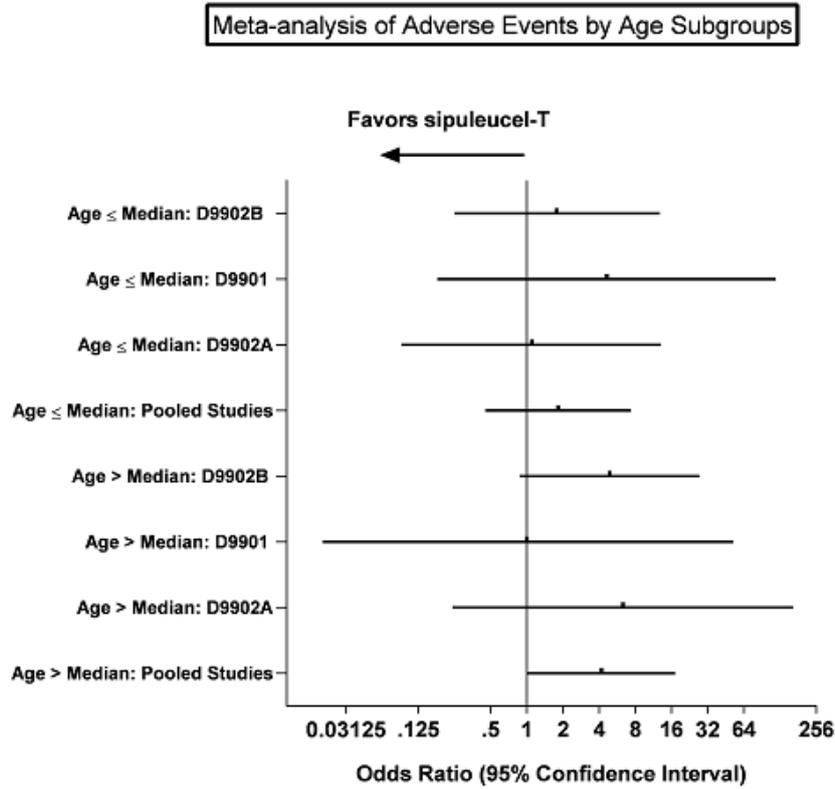


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo (Quelle: SAS Output German Submission)

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
D9902B (IMPACT)	≤Median	165	163 (98,8)	94	92 (97,9)	49,8				83,8				1,77 [0,25; 12,79]	1,01 [0,98; 1,04]
D9901	≤Median	42	42 (100,0)	28	27 (96,4)	18,6				11,9				4,64 [0,18; 117,95]	1,04 [0,95; 1,14]
D9902A	≤Median	35	33 (94,3)	16	15 (93,8)	31,7				4,3				1,10 [0,09; 13,09]	1,01 [0,87; 1,17]
Gesamt	≤Studien- median	242	238 (98,3)	138	134 (97,1)	100	0,48	0,787	0,00	100	0,43	0,807	0,00	1,82 [0,45; 7,34]	1,01 [0,98; 1,05]
D9902B (IMPACT)	>Median	173	171 (98,8)	74	70 (94,6)	68,2				63,9				4,89 [0,87; 27,28]	1,04 [0,99; 1,11]
D9901	>Median	40	40 (100,0)	17	17 (100,0)	12,9				28,4				1,00 [0,02; 52,45]	1,00 [0,92; 1,09]
D9902A	>Median	30	30 (100,0)	15	14 (93,3)	19				7,7				6,31 [0,24; 164,56]	1,09 [0,92; 1,28]
Gesamt	>Studien- median	243	241 (99,2)	106	101 (95,3)	100	0,59	0,743	0,00	100	1,06	0,588	0,00	4,18 [1,01; 17,30]	1,03 [0,99; 1,08]
Odds Ratio Interaktionstest		p=0,223													
Relatives Risiko Interaktionstest		p=0,222													
N=Anzahl der Patienten der Safety-Population n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten Ereignisse beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. Odds Ratio, Relatives Risiko Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als															

zufälligem Effekt.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 18, Tabelle 13

In der Subgruppe der Patienten mit Alter  $\leq$ Median zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $p=0,807$ ,  $I^2=0$ ) für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse keinen statistisch signifikanten Vorteil (RR = 1,01; 95% KI [0,98; 1,05]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

In der Subgruppe der Patienten mit Alter  $>$ Median zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $p=0,588$ ,  $I^2=0$ ) für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ebenfalls keinen statistisch signifikanten Vorteil (RR = 1,03; 95% KI [0,99; 1,08]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

Zwischen den beiden Subgruppen  $\leq$ Median und  $>$ Median zeigte sich in den über die Studien gepoolten Ergebnisse keine Effektmodifikation des Alters ( $p$ -Wert des Interaktionstest=0,222).

**4.3.1.3.2.3.2 Stratifiziert nach PSA-Quartil**

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo			RR Inter- aktions- test p-Wert	OR Inter- aktions- test p-Wert
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko- reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]		
D9902B (IMPACT)									0,864	0,755
	1. Quartil	83	83 (100,0)	44	42 (95,5)	4,6 [-2,3; 11,4]	1,05 [0,98; 1,13]	9,82 [0,46; 209,25]		
	2. Quartil	83	83 (100,0)	44	43 (97,7)	2,3 [-3,2; 7,8]	1,03 [0,97; 1,09]	5,76 [0,23; 144,35]		
	3. Quartil	81	80 (98,8)	44	43 (97,7)	1,0 [-4,0; 6,1]	1,01 [0,96; 1,06]	1,86 [0,11; 30,49]		
	4. Quartil	91	88 (96,7)	36	34 (94,4)	2,3 [-6,1; 10,6]	1,02 [0,94; 1,12]	1,73 [0,28; 10,78]		
D9901									0,791	0,979
	1. Quartil	22	22 (100,0)	10	10 (100,0)	0,0 [-13,7; 13,7]	1,00 [0,87; 1,15]	1,00 [0,02; 53,94]		
	2. Quartil	19	19 (100,0)	13	12 (92,3)	7,7 [-9,9; 25,3]	1,09 [0,90; 1,33]	4,68 [0,18; 124,18]		
	3. Quartil	20	20 (100,0)	11	11 (100,0)	0,0 [-13,1; 13,1]	1,00 [0,87; 1,15]	1,00 [0,02; 53,83]		
	4. Quartil	20	20 (100,0)	11	11 (100,0)	0,0 [-13,1; 13,1]	1,00 [0,87; 1,15]	1,00 [0,02; 53,83]		

									0,756	0,908
D9902A	1.Quartil	15	15 (100,0)	9	9 (100,0)	0,0	1,00	1,00		
	2.Quartil	15	15 (100,0)	9	9 (100,0)	0,0	1,00	1,00		
	3.Quartil	18	16 (88,9)	6	5 (83,3)	5,6	1,07	1,60		
	4.Quartil	16	16 (100,0)	7	6 (85,7)	14,3	1,19	7,62		
									0,913	0,207
Gepoolt	1.Studien- -quartil	120	120 (100,0)	63	61 (96,8)	3,2	1,04	2,86		
	2.Studien- -quartil	117	117 (100,0)	66	64 (97,0)	3,0	1,03	3,46		
	3.Studien- -quartil	119	116 (97,5)	61	59 (96,7)	0,8	1,01	1,55		
	4.Studien- -quartil	127	124 (97,6)	54	51 (94,4)	3,2	1,02	2,15		
<p>N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten Ereignisse beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.  Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.  Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.  Aufgrund von Konvergenzproblemen war Studie in der PSA-Quartil-Subgruppe ein fester Effekt.  KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko</p>										
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 13										

In allen drei Studien ergaben die durchgeführten Interaktionstests zu unerwünschten Ereignissen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das PSA-Quartil der Patienten (D9902B: p=0,864, D9901: p=0,791 und D9902A: p=0,756).

*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.*

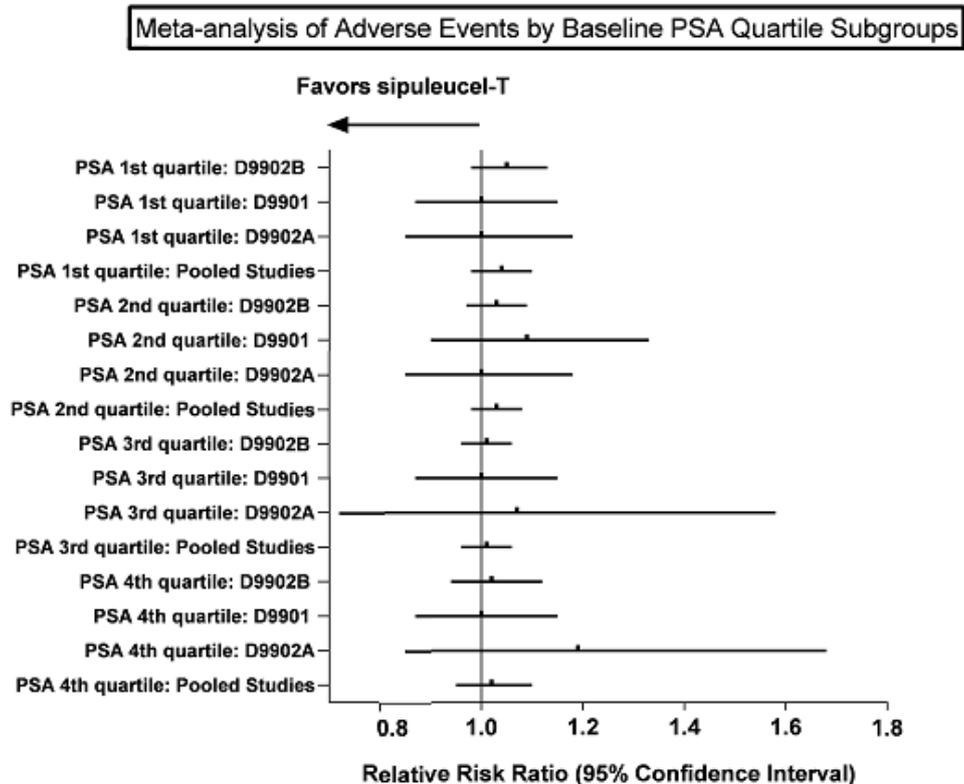
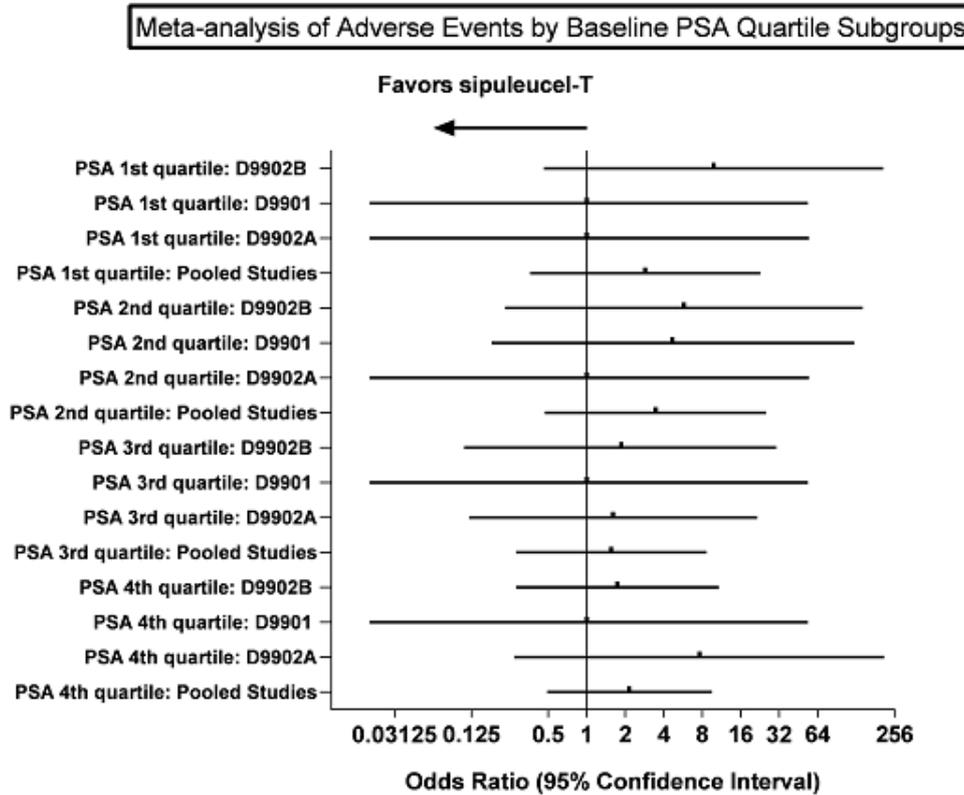


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo

(Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-75: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	Ge- wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Ge- wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
D9902B (IMPACT)	1. Quartil	83	83 (100,0)	44	42 (95,5)	46				69				9,82 [0,46; 209,25]	1,05 [0,98; 1,13]
D9901	1. Quartil	22	22 (100,0)	10	10 (100,0)	27,1				18				1,00 [0,02; 53,94]	1,00 [0,87; 1,15]
D9902A	1. Quartil	15	15 (100,0)	9	9 (100,0)	26,9				13,1				1,00 [0,02; 54,72]	1,00 [0,85; 1,18]
Gesamt	1. Studien- quartil	120	120 (100,0)	63	61 (96,8)	100	1,16	0,561	0,00	100	0,59	0,745	0,00	2,86 [0,36; 22,80]	1,04 [0,98; 1,10]
D9902B (IMPACT)	2. Quartil	83	83 (100,0)	44	43 (97,7)	38,3				83,3				5,76 [0,23; 144,35]	1,03 [0,97; 1,09]
D9901	2. Quartil	19	19 (100,0)	13	12 (92,3)	36,9				7,1				4,68 [0,18; 124,18]	1,09 [0,90; 1,33]
D9902A	2. Quartil	15	15 (100,0)	9	9 (100,0)	24,8				9,6				1,00 [0,02; 54,72]	1,00 [0,85; 1,18]
Gesamt	2. Studien- quartil	117	117 (100,0)	66	64 (97,0)	100	0,50	0,78	0,00	100	0,47	0,791	0,00	3,46 [0,47; 25,35]	1,03 [0,98; 1,08]
D9902B (IMPACT)	3. Quartil	81	80 (98,8)	44	43 (97,7)	37,8				86,2				1,86 [0,11; 30,49]	1,01 [0,96; 1,06]
D9901	3. Quartil	20	20 (100,0)	11	11 (100,0)	18,6				12,3				1,00 [0,02; 53,83]	1,00 [0,87; 1,15]
D9902A	3. Quartil	18	16 (88,9)	6	5 (83,3)	43,6				1,5				1,60 [0,12; 21,59]	1,07 [0,72; 1,58]
Gesamt	3. Studien- quartil	119	116 (97,5)	61	59 (96,7)	100	0,06	0,969	0,00	100	0,10	0,954	0,00	1,55 [0,28; 8,66]	1,01 [0,96; 1,06]

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

D9902B (IMPACT)	4. Quartil	91	88 (96,7)	36	34 (94,4)	66				67,3				1,73 [0,28; 10,78]	1,02 [0,94; 1,12]
D9901	4. Quartil	20	20 (100,0)	11	11 (100,0)	14				28,3				1,00 [0,02; 53,83]	1,00 [0,87; 1,15]
D9902A	4. Quartil	16	16 (100,0)	7	6 (85,7)	20				4,4				7,62 [0,27; 212,08]	1,19 [0,85; 1,68]
Gesamt	4. Studien- quartil	127	124 (97,6)	54	51 (94,4)	100	0,75	0,687	0,00	100	0,89	0,640	0,00	2,15 [0,49; 9,54]	1,02 [0,95; 1,10]
Odds Ratio Interaktionstest		p=0,207													
Relatives Risiko Interaktionstest		p=0,913													
<p>N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten Ereignisse beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Odds Ratio, Relatives Risiko Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.  Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.  Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.  Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.  KI=Konfidenzintervall</p>															
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 18, Tabelle 13															

In allen 4 Subgruppen von PSA Quartilen zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $I^2=0$ ) für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

Zwischen den beiden Subgruppen  $\leq$ Median und  $>$ Median zeigte sich in den über die Studien gepoolten Ergebnisse keine Effektmodifikation des PSA-Quartils (p-Wert des Interaktionstest=0,913).

**4.3.1.3.2.3.3 Stratifiziert nach Baseline LDH (U/L)**

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo			RR Inter- aktions- test p-Wert	OR Inter- aktions- test p-Wert
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko- reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]		
D9902B (IMPACT)									0,708	0,849
	≤Median	172	169 (98,3)	85	81 (95,3)	3,0 [-1,9; 7,9]	1,03 [0,98; 1,09]	2,78 [0,61; 12,72]		
	>Median	165	164 (99,4)	82	80 (97,6)	1,8 [-1,7; 5,4]	1,02 [0,98; 1,06]	4,10 [0,37; 45,89]		
D9901									0,312	0,653
	≤Median	40	40 (100,0)	22	22 (100,0)	0,0 [-6,8; 6,8]	1,00 [0,93; 1,07]	1,00 [0,02; 52,13]		
	>Median	40	40 (100,0)	21	20 (95,2)	4,8 [-6,3; 15,8]	1,06 [0,94; 1,19]	5,93 [0,23; 152,00]		
D9902A									0,427	0,872
	≤Median	30	30 (100,0)	17	17 (100,0)	0,0 [-8,8; 8,8]	1,00 [0,91; 1,09]	1,00 [0,02; 52,65]		
	>Median	33	31 (93,9)	14	12 (85,7)	8,2 [-11,8; 28,3]	1,10 [0,87; 1,38]	2,58 [0,33; 20,48]		
Gepoolt									0,473	0,449
	≤Studien- median	242	239 (98,8)	124	120 (96,8)	2,0 [-1,4; 5,4]	1,02 [0,98; 1,06]	2,20 [0,58; 8,38]		
	>Studien- median	238	235 (98,7)	117	112 (95,7)	3,0 [-0,9; 6,9]	1,02 [0,99; 1,06]	3,54 [0,86; 14,58]		

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der 2x2 Tabelle ein Wert von 0,5 addiert.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 13

In allen drei Studien ergaben die durchgeführten Interaktionstests zu unerwünschten Ereignissen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert der Patienten (D9902B:  $p=0,708$ , D9901:  $p=0,312$  und D9902A:  $p=0,427$ ).

*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.*

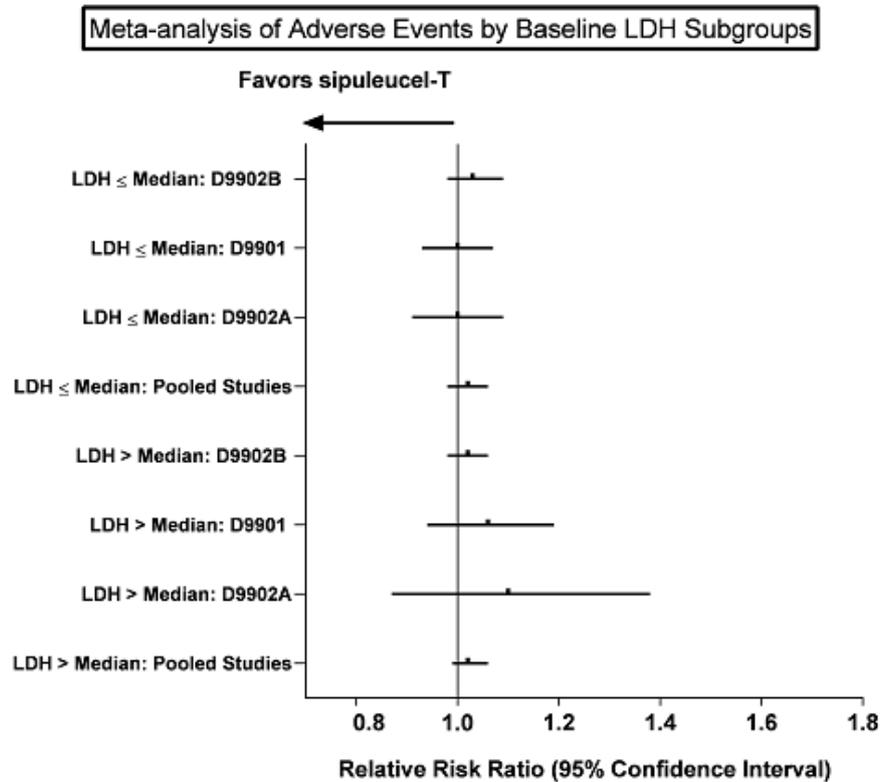
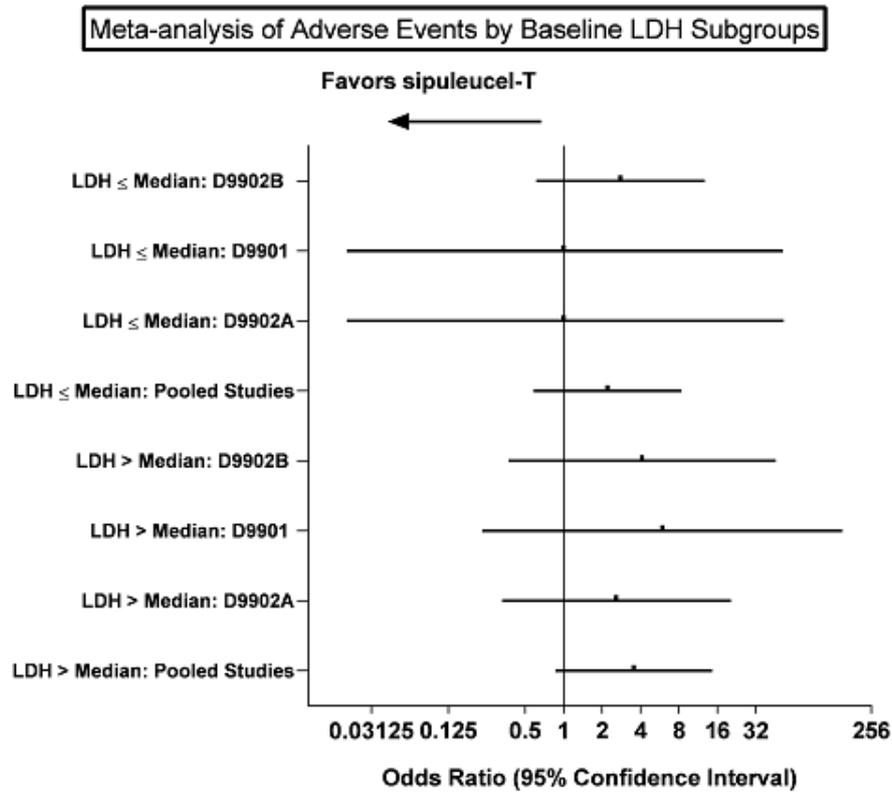


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo  
(Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
D9902B (IMPACT)	≤Median	172	169 (98,3)	85	81 (95,3)	77,2				53,7				2,78 [0,61; 12,72]	1,03 [0,98; 1,09]
D9901	≤Median	40	40 (100,0)	22	22 (100,0)	11,4				29				1,00 [0,02; 52,13]	1,00 [0,93; 1,07]
D9902A	≤Median	30	30 (100,0)	17	17 (100,0)	11,4				17,4				1,00 [0,02; 52,65]	1,00 [0,91; 1,09]
Gesamt	≤Studienmedian	242	239 (98,8)	124	120 (96,8)	100	0,40	0,820	0,00	100	0,63	0,728	0,00	2,20 [0,58; 8,38]	1,02 [0,98; 1,06]
D9902B (IMPACT)	>Median	165	164 (99,4)	82	80 (97,6)	34,3				89,4				4,10 [0,37; 45,89]	1,02 [0,98; 1,06]
D9901	>Median	40	40 (100,0)	21	20 (95,2)	19				8,4				5,93 [0,23; 152,00]	1,06 [0,94; 1,19]
D9902A	>Median	33	31 (93,9)	14	12 (85,7)	46,7				2,2				2,58 [0,33; 20,48]	1,10 [0,87; 1,38]
Gesamt	>Studienmedian	238	235 (98,7)	117	112 (95,7)	100	0,20	0,905	0,00	100	0,74	0,691	0,00	3,54 [0,86; 14,58]	1,02 [0,99; 1,06]
Odds Ratio Interaktionstest		p=0,449													
Relatives Risiko Interaktionstest		p=0,473													

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

Odds Ratio, Relatives Risiko Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 18, Tabelle 13

In beiden Subgruppen (Baseline LDH  $\leq$ Median,  $>$ Median) zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $I^2=0$ ) für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

Zwischen den beiden Subgruppen  $\leq$ Median und  $>$ Median zeigte sich in den über die Studien gepoolten Ergebnisse keine Effektmodifikation des Baseline LDH Wertes (p-Wert des Interaktionstest=0,473).

## 4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4] – RCT

## 4.3.1.3.2.4.1 Stratifiziert nach Alter

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo			RR Interaktions-test p-Wert	OR Interaktions-test p-Wert
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]		
D9902B (IMPACT)									0,072	0,073
	≤Median	165	54 (32,7)	94	27 (28,7)	4,0 [-7,6; 15,6]	1,14 [0,77; 1,68]	1,21 [0,69; 2,10]		
	>Median	173	47 (27,2)	74	29 (39,2)	-12,0 [-25,0; 0,9]	0,69 [0,48; 1,01]	0,58 [0,33; 1,03]		
D9901									0,362	0,444
	≤Median	42	14 (33,3)	28	9 (32,1)	1,2 [-21,2; 23,6]	1,04 [0,52; 2,06]	1,06 [0,38; 2,93]		
	>Median	40	13 (32,5)	17	3 (17,6)	14,9 [-8,4; 38,1]	1,84 [0,60; 5,64]	2,25 [0,55; 9,22]		
D9902A									0,732	0,761
	≤Median	35	11 (31,4)	16	4 (25,0)	6,4 [-19,8; 32,6]	1,26 [0,47; 3,35]	1,38 [0,36; 5,24]		
	>Median	30	10 (33,3)	15	5 (33,3)	0,0 [-29,2; 29,2]	1,00 [0,42; 2,40]	1,00 [0,27; 3,72]		
Gepoolt									0,391	0,392
	≤Studienmedian	242	79 (32,6)	138	40 (29,0)	3,7 [-5,9; 13,3]	1,13 [0,82; 1,55]	1,19 [0,76; 1,88]		
	>Studienmedian	243	70 (28,8)	106	37 (34,9)	-6,1 [-16,8; 4,6]	0,89 [0,54; 1,46]	0,88 [0,41; 1,90]		

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der 2x2 Tabelle ein Wert von 0,5 addiert.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 14

Der durchgeführte Interaktionstest zu unerwünschten Ereignissen [CTCAE Grad 3-4] ergab für die Studie D9902B (IMPACT) einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ( $p=0,072$ ). Es gab jedoch in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Studien D9901 und D9902A ergaben die durchgeführten Interaktionstests zu unerwünschten Ereignissen [CTCAE Grad 3-4] jeweils keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten ( $p=0,362$  und  $p=0,732$ ).

*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.*

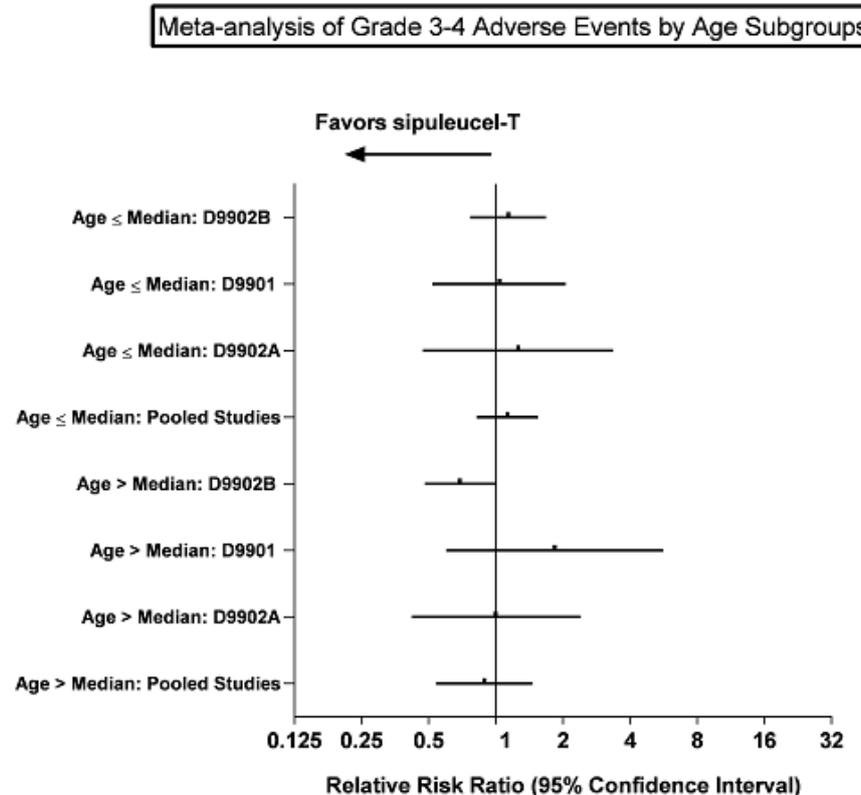
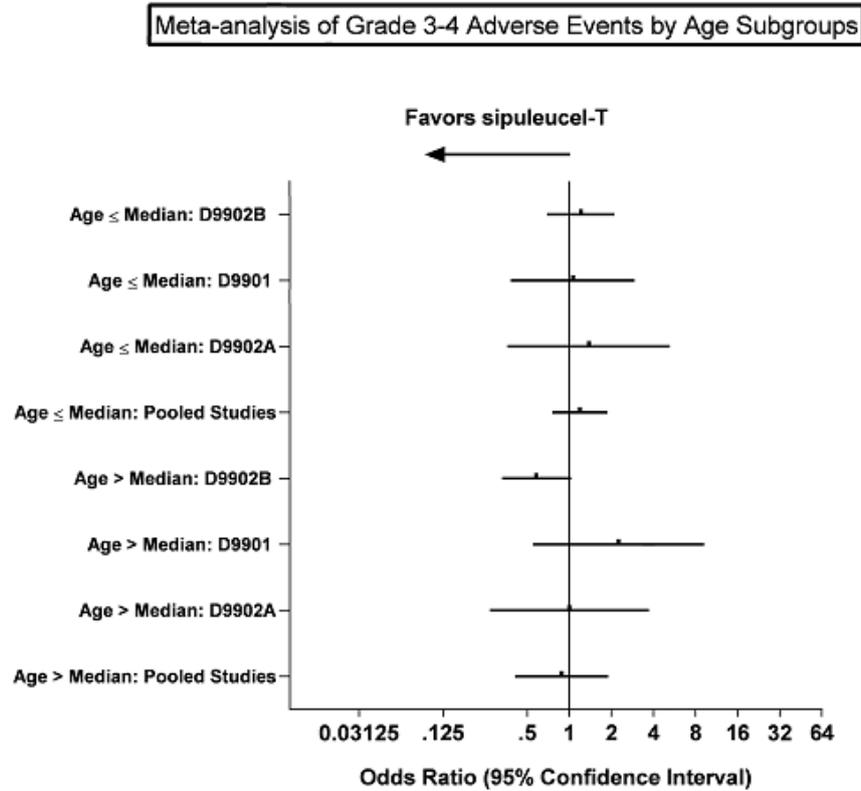


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo (Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-79: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	Ge- wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Ge- wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
D9902B (IMPACT)	≤Median	165	54 (32,7)	94	27 (28,7)	68,3				68				1,21 [0,69; 2,10]	1,14 [0,77; 1,68]
D9901	≤Median	42	14 (33,3)	28	9 (32,1)	20				21,5				1,06 [0,38; 2,93]	1,04 [0,52; 2,06]
D9902A	≤Median	35	11 (31,4)	16	4 (25,0)	11,7				10,6				1,38 [0,36; 5,24]	1,26 [0,47; 3,35]
Gesamt	≤Studien- median	242	79 (32,6)	138	40 (29,0)	100	0,10	0,951	0,00	100	0,11	0,948	0,00	1,19 [0,75; 1,87]	1,13 [0,82; 1,55]
D9902B (IMPACT)	>Median	173	47 (27,2)	74	29 (39,2)	77,3				60,1				0,58 [0,33; 1,03]	0,69 [0,48; 1,01]
D9901	>Median	40	13 (32,5)	17	3 (17,6)	8,6				16,2				2,25 [0,55; 9,22]	1,84 [0,60; 5,64]
D9902A	>Median	30	10 (33,3)	15	5 (33,3)	14,1				23,8				1,00 [0,27; 3,72]	1,00 [0,42; 2,40]
Gesamt	>Studien- median	243	70 (28,8)	106	37 (34,9)	100	3,28	0,194	39,06	100	2,94	0,230	31,96	0,88 [0,41; 1,90]	0,89 [0,54; 1,46]
Odds Ratio Interaktionstest		p=0,392													
Relatives Risiko Interaktionstest		p=0,391													

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.

Odds Ratio, Relatives Risiko Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als

zufälligem Effekt.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 19, Tabelle 14

In beiden Subgruppen (Alter  $\leq$ Median,  $>$ Median) zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $\leq$ Median  $p=0,948$ ,  $I^2=0$ ;  $>$ Median  $p=0,230$ ,  $I^2=31,96$ ) für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4] keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

Zwischen den beiden Subgruppen  $\leq$ Median und  $>$ Median zeigte sich in den über die Studien gepoolten Ergebnisse keine Effektmodifikation des Alters (p-Wert des Interaktionstest=0,391).

**4.3.1.3.2.4.2 Stratifiziert nach PSA-Quartil**

Tabelle 4-80: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

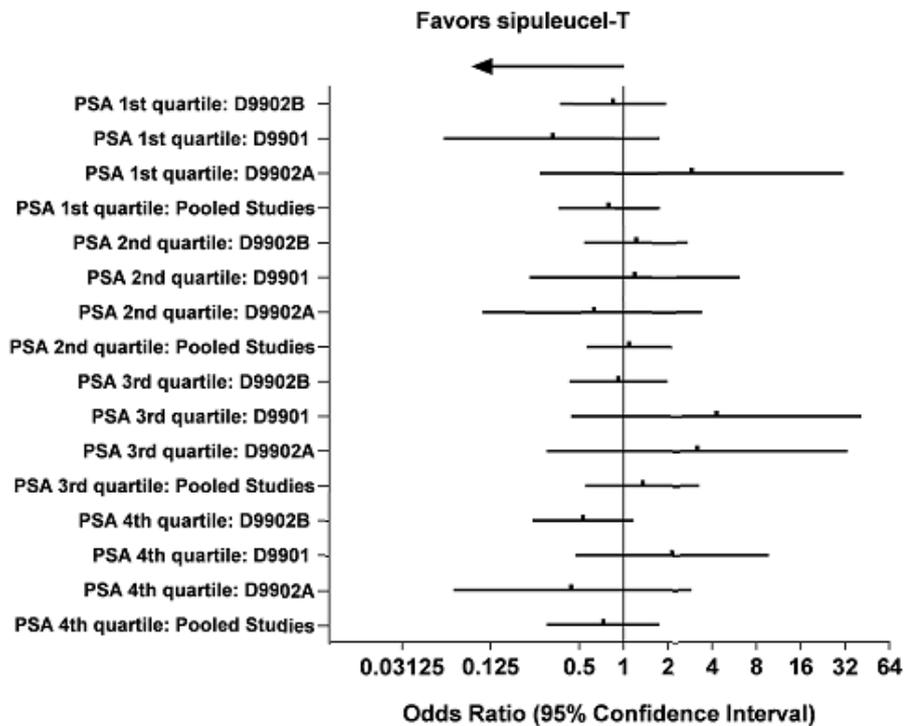
Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo			RR Inter- aktions- test p-Wert	OR Inter- aktions- test p-Wert
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko- reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]		
D9902B (IMPACT)									0,549	0,554
	1. Quartil	83	20 (24,1)	44	12 (27,3)	-3,2 [-19,2; 12,9]	0,88 [0,48; 1,63]	0,85 [0,37; 1,95]		
	2. Quartil	83	26 (31,3)	44	12 (27,3)	4,1 [-12,5; 20,6]	1,15 [0,64; 2,05]	1,22 [0,54; 2,73]		
	3. Quartil	81	28 (34,6)	44	16 (36,4)	-1,8 [-19,4; 15,8]	0,95 [0,58; 1,56]	0,92 [0,43; 1,99]		
	4. Quartil	91	27 (29,7)	36	16 (44,4)	-14,8 [-33,5; 4,0]	0,67 [0,41; 1,08]	0,53 [0,24; 1,17]		
D9901									0,305	0,324
	1. Quartil	22	4 (18,2)	10	4 (40,0)	-21,8 [-56,2; 12,6]	0,45 [0,14; 1,46]	0,33 [0,06; 1,76]		
	2. Quartil	19	5 (26,3)	13	3 (23,1)	3,2 [-27,0; 33,5]	1,14 [0,33; 3,96]	1,19 [0,23; 6,17]		
	3. Quartil	20	6 (30,0)	11	1 (9,1)	20,9 [-5,4; 47,2]	3,30 [0,45; 24,02]	4,29 [0,44; 41,37]		
	4. Quartil	20	11 (55,0)	11	4 (36,4)	18,6 [-17,2; 54,5]	1,51 [0,63; 3,63]	2,14 [0,47; 9,70]		

									0,390	0,557
D9902A	1.Quartil	15	4 (26,7)	9	1 (11,1)	15,6 [-14,8; 45,9]	2,40 [0,32; 18,26]	2,91 [0,27; 31,21]		
	2.Quartil	15	5 (33,3)	9	4 (44,4)	-11,1 [-51,4; 29,2]	0,75 [0,27; 2,09]	0,63 [0,11; 3,41]		
	3.Quartil	18	7 (38,9)	6	1 (16,7)	22,2 [-15,1; 59,6]	2,33 [0,36; 15,30]	3,18 [0,30; 33,26]		
	4.Quartil	16	4 (25,0)	7	3 (42,9)	-17,9 [-60,2; 24,5]	0,58 [0,17; 1,95]	0,44 [0,07; 2,90]		
Gepoolt									0,392	0,392
	1.Studien- -quartil	120	28 (23,3)	63	17 (27,0)	-3,7 [-17,0; 9,7]	0,82 [0,47; 1,45]	0,79 [0,36; 1,77]		
	2.Studien- -quartil	117	36 (30,8)	66	19 (28,8)	2,0 [-11,8; 15,7]	1,05 [0,66; 1,67]	1,09 [0,56; 2,13]		
	3.Studien- -quartil	119	41 (34,5)	61	18 (29,5)	5,0 [-9,3; 19,2]	1,13 [0,65; 1,96]	1,35 [0,55; 3,27]		
	4.Studien- -quartil	127	42 (33,1)	54	23 (42,6)	-9,5 [-25,0; 6,0]	0,82 [0,48; 1,39]	0,73 [0,30; 1,75]		
<p>N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der 2x2 Tabelle ein Wert von 0,5 addiert.  Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.  Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.  Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.  KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko</p>										
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 14										

In allen drei Studien ergaben die durchgeführten Interaktionstests zu unerwünschten Ereignissen [CTCAE Grad 3-4] keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das PSA-Quartil der Patienten (D9902B: p=0,549, D9901: p=0,305 und D9902A: p=0,390).

*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.*

**Meta-analysis of Grade 3-4 Adverse Events by Baseline PSA Quartile Subgroups**



**Meta-analysis of Grade 3-4 Adverse Events by Baseline PSA Quartile Subgroups**

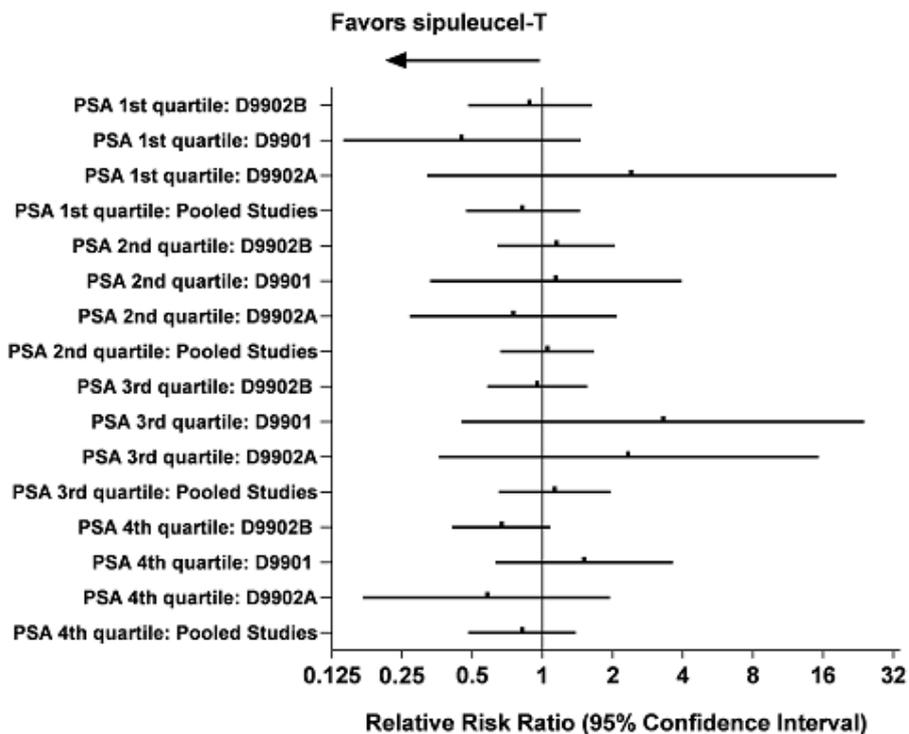


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo (Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
D9902B (IMPACT)	1. Quartil	83	20 (24,1)	44	12 (27,3)	67,8				70,3				0,85 [0,37; 1,95]	0,88 [0,48; 1,63]
D9901	1. Quartil	22	4 (18,2)	10	4 (40,0)	21,2				22,2				0,33 [0,06; 1,76]	0,45 [0,14; 1,46]
D9902A	1. Quartil	15	4 (26,7)	9	1 (11,1)	10,9				7,6				2,91 [0,27; 31,21]	2,40 [0,32; 18,26]
Gesamt	1. Studien-quartil	120	28 (23,3)	63	17 (27,0)	100	2,22	0,330	9,74	100	2,11	0,348	5,36	0,79 [0,36; 1,77]	0,82 [0,47; 1,45]
D9902B (IMPACT)	2. Quartil	83	26 (31,3)	44	12 (27,3)	68,1				65,1				1,22 [0,54; 2,73]	1,15 [0,64; 2,05]
D9901	2. Quartil	19	5 (26,3)	13	3 (23,1)	16,5				14				1,19 [0,23; 6,17]	1,14 [0,33; 3,96]
D9902A	2. Quartil	15	5 (33,3)	9	4 (44,4)	15,5				20,8				0,63 [0,11; 3,41]	0,75 [0,27; 2,09]
Gesamt	2. Studien-quartil	117	36 (30,8)	66	19 (28,8)	100	0,49	0,781	0,00	100	0,53	0,769	0,00	1,09 [0,56; 2,13]	1,05 [0,66; 1,67]
D9902B (IMPACT)	3. Quartil	81	28 (34,6)	44	16 (36,4)	72,9				84,1				0,92 [0,43; 1,99]	0,95 [0,58; 1,56]
D9901	3. Quartil	20	6 (30,0)	11	1 (9,1)	14				7,5				4,29 [0,44; 41,37]	3,30 [0,45; 24,02]
D9902A	3. Quartil	18	7 (38,9)	6	1 (16,7)	13,1				8,4				3,18 [0,30; 33,26]	2,33 [0,36; 15,30]
Gesamt	3. Studien-quartil	119	41 (34,5)	61	18 (29,5)	100	2,32	0,314	13,74	100	2,12	0,347	5,58	1,35 [0,55; 3,27]	1,13 [0,65; 1,96]

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

D9902B (IMPACT)	4. Quartil	91	27 (29,7)	36	16 (44,4)	56,4				56,2				0,53 [0,24; 1,17]	0,67 [0,41; 1,08]
D9901	4. Quartil	20	11 (55,0)	11	4 (36,4)	25,5				27,3				2,14 [0,47; 9,70]	1,51 [0,63; 3,63]
D9902A	4. Quartil	16	4 (25,0)	7	3 (42,9)	18,1				16,5				0,44 [0,07; 2,90]	0,58 [0,17; 1,95]
Gesamt	4. Studien- quartil	127	42 (33,1)	54	23 (42,6)	100	2,80	0,247	28,46	100	2,81	0,245	28,94	0,73 [0,30; 1,75]	0,82 [0,48; 1,39]
Odds Ratio Interaktionstest	p=0,392														
Relatives Risiko Interaktionstest	p=0,392														
<p>N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Odds Ratio, Relatives Risiko Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.  Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.  Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.  Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.  KI=Konfidenzintervall  Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 19, Tabelle 14</p>															

In allen 4 Subgruppen (PSA 1. Quartil, 2. Quartil, 3. Quartil, 4. Quartil) zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4] keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

Zwischen den vier Subgruppen zeigte sich in den über die Studien gepoolten Ergebnisse keine Effektmodifikation des PSA-Quartils (p-Wert des Interaktionstest=0,392).

**4.3.1.3.2.4.3 Stratifiziert nach Baseline LDH (U/L)**

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo			RR Interaktions-test p-Wert	OR Interaktions-test p-Wert
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]		
D9902B (IMPACT)									0,430	0,415
	≤Median	172	46 (26,7)	85	22 (25,9)	0,9 [-10,6; 12,3]	1,03 [0,67; 1,60]	1,05 [0,58; 1,89]		
	>Median	165	55 (33,3)	82	33 (40,2)	-6,9 [-19,7; 5,9]	0,83 [0,59; 1,16]	0,74 [0,43; 1,28]		
D9901									0,094	0,070
	≤Median	40	7 (17,5)	22	6 (27,3)	-9,8 [-31,8; 12,3]	0,64 [0,25; 1,67]	0,57 [0,16; 1,96]		
	>Median	40	19 (47,5)	21	5 (23,8)	23,7 [-0,2; 47,6]	2,00 [0,87; 4,58]	2,90 [0,89; 9,43]		
D9902A									0,363	0,364
	≤Median	30	7 (23,3)	17	5 (29,4)	-6,1 [-32,5; 20,3]	0,79 [0,30; 2,12]	0,73 [0,19; 2,80]		
	>Median	33	14 (42,4)	14	4 (28,6)	13,9 [-15,2; 42,9]	1,48 [0,59; 3,72]	1,84 [0,48; 7,10]		
Gepoolt									0,744	0,706
	≤Studienmedian	242	60 (24,8)	124	33 (26,6)	-1,8 [-11,3; 7,7]	0,93 [0,64; 1,34]	0,90 [0,55; 1,48]		
	>Studienmedian	238	88 (37,0)	117	42 (35,9)	1,1 [-9,6; 11,7]	1,21 [0,67; 2,17]	1,38 [0,55; 3,44]		

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der 2x2 Tabelle ein Wert von 0,5 addiert.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und

Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko Ratio

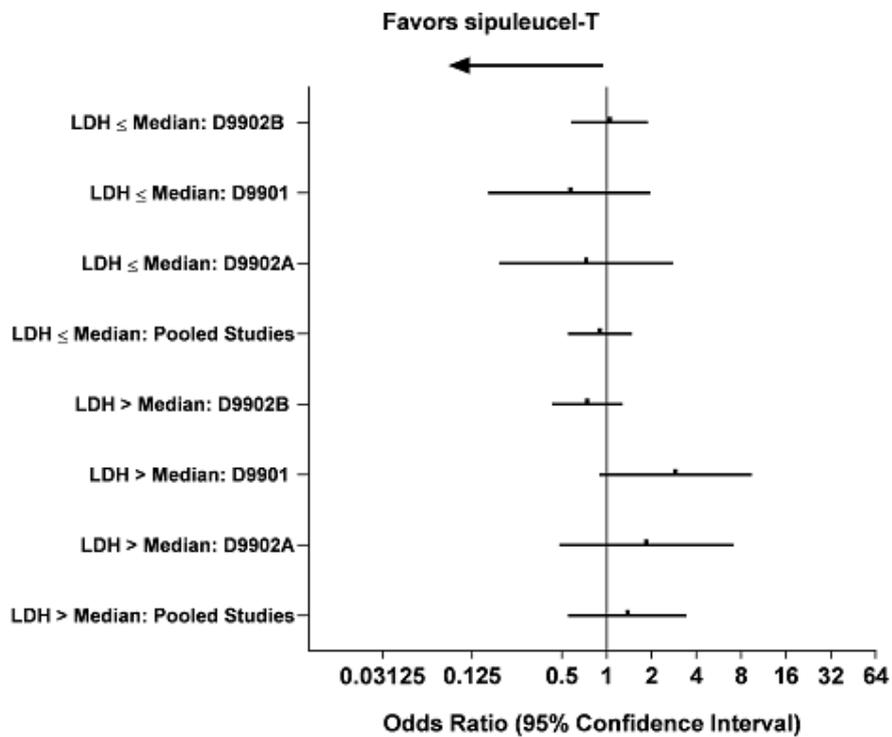
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 14

Der durchgeführte Interaktionstest zu unerwünschten Ereignissen [CTCAE Grad 3-4] ergab für die Studie D9901 einen Hinweis auf eine Effektmofifikation durch den Baseline LDH-

Wert der Patienten ( $p=0,094$ ). Es gab jedoch in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Studien D9902B (IMPACT) und D9902A ergaben die durchgeführten Interaktionstest zu unerwünschten Ereignissen [CTCAE Grad 3-4] jeweils keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert der Patienten ( $p=0,430$  und  $p=0,363$ ).

*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.*

**Meta-analysis of Grade 3-4 Adverse Events by Baseline LDH Subgroups**



**Meta-analysis of Grade 3-4 Adverse Events by Baseline LDH Subgroups**

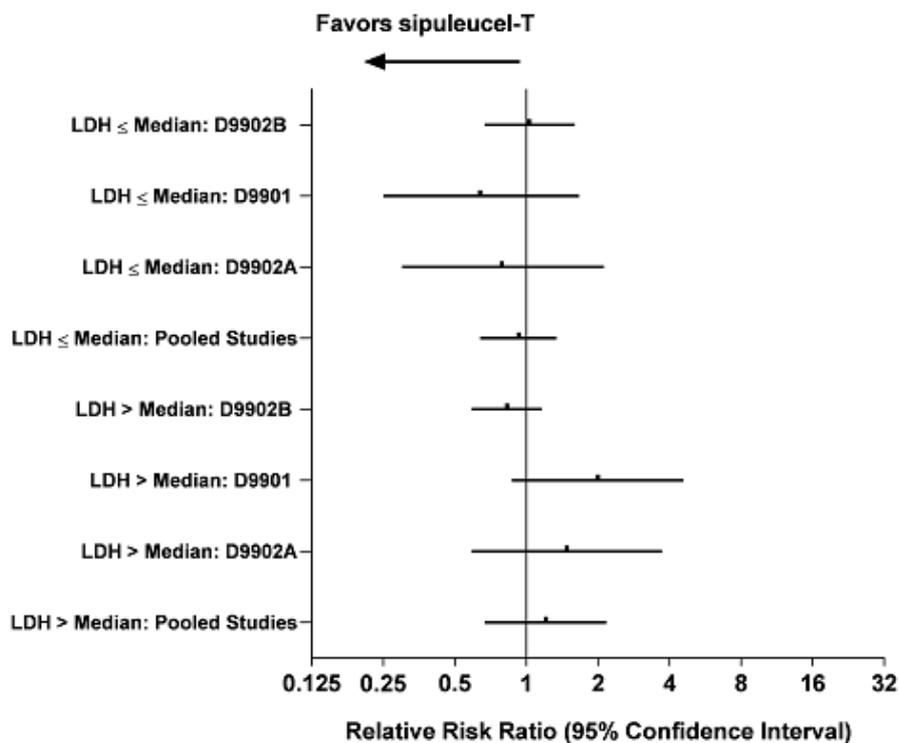


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo (Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
D9902B (IMPACT)	≤Median	172	46 (26,7)	85	22 (25,9)	70,4				71,2				1,05 [0,58; 1,89]	1,03 [0,67; 1,60]
D9901	≤Median	40	7 (17,5)	22	6 (27,3)	15,9				14,8				0,57 [0,16; 1,96]	0,64 [0,25; 1,67]
D9902A	≤Median	30	7 (23,3)	17	5 (29,4)	13,6				14,1				0,73 [0,19; 2,80]	0,79 [0,30; 2,12]
Gesamt	≤Studienmedian	242	60 (24,8)	124	33 (26,6)	100	0,88	0,646	0,00	100	0,90	0,638	0,00	0,90 [0,55; 1,48]	0,93 [0,64; 1,34]
D9902B (IMPACT)	>Median	165	55 (33,3)	82	33 (40,2)	46,2				49,1				0,74 [0,43; 1,28]	0,83 [0,59; 1,16]
D9901	>Median	40	19 (47,5)	21	5 (23,8)	28,8				26,9				2,90 [0,89; 9,43]	2,00 [0,87; 4,58]
D9902A	>Median	33	14 (42,4)	14	4 (28,6)	25,1				24				1,84 [0,48; 7,10]	1,48 [0,59; 3,72]
Gesamt	>Studienmedian	238	88 (37,0)	117	42 (35,9)	100	5,03	0,081	60,25	100	4,53	0,104	55,82	1,38 [0,55; 3,44]	1,21 [0,67; 2,17]
Odds Ratio Interaktionstest		p=0,706													
Relatives Risiko Interaktionstest		p=0,744													

<p>N=Anzahl der Patienten der Safety-Population n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert. Odds Ratio, Relatives Risiko Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt. Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt. Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR. Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link. KI=Konfidenzintervall</p>
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 19, Tabelle 14

In der Subgruppe Baseline LDH  $\leq$ Median zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $p=0,638$ ,  $I^2=0$ ) für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4] keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren (RR=0,93, 95% KI [0,64; 1,34]).

In der Subgruppe Baseline LDH >Median zeigte der Heterogenitätstest eine substanzielle Heterogenität ( $p=0,104$ ,  $I^2=55,82$ ) so dass eine Zusammenfassung der Ergebnisse über die 3 Studien für diese Subgruppe als nicht sinnvoll erachtet wurde.

**4.3.1.3.2.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – RCT****4.3.1.3.2.5.1 Stratifiziert nach Alter**

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]	RR Interaktions-test p-Wert	OR Interaktions-test p-Wert
D9902B (IMPACT)	≤Median	165	43 (26,1)	94	22 (23,4)	2,7 [-8,2; 13,5]	1,11 [0,71; 1,74]	1,15 [0,64; 2,08]	0,589	0,582
	>Median	173	39 (22,5)	74	18 (24,3)	-1,8 [-13,4; 9,8]	0,93 [0,57; 1,51]	0,91 [0,48; 1,72]		
D9901	≤Median	42	10 (23,8)	28	6 (21,4)	2,4 [-17,5; 22,3]	1,11 [0,46; 2,71]	1,15 [0,36; 3,61]	0,287	0,361
	>Median	40	12 (30,0)	17	2 (11,8)	18,2 [-2,6; 39,1]	2,55 [0,64; 10,19]	3,21 [0,63; 16,29]		
D9902A	≤Median	35	6 (17,1)	16	4 (25,0)	-7,9 [-32,5; 16,8]	0,69 [0,22; 2,10]	0,62 [0,15; 2,60]	0,978	0,996
	>Median	30	7 (23,3)	15	5 (33,3)	-10,0 [-38,3; 18,3]	0,70 [0,27; 1,84]	0,61 [0,16; 2,39]		
Gepoolt	≤Studienmedian	242	59 (24,4)	138	32 (23,2)	1,2 [-7,7; 10,1]	1,05 [0,72; 1,54]	1,07 [0,65; 1,75]	0,821	0,821
	>Studienmedian	243	58 (23,9)	106	25 (23,6)	0,3 [-9,4; 10,0]	0,98 [0,60; 1,61]	1,02 [0,50; 2,07]		

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der 2x2 Tabelle ein Wert von 0,5 addiert.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und

Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

Fehlender p-Wert bei nicht konvergierendem Modell.

KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 15

In allen drei Studien ergaben die durchgeführten Interaktionstests zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (D9902B:  $p=0,589$ , D9901:  $p=0,287$  und D9902A:  $p=0,978$ ).

*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.*

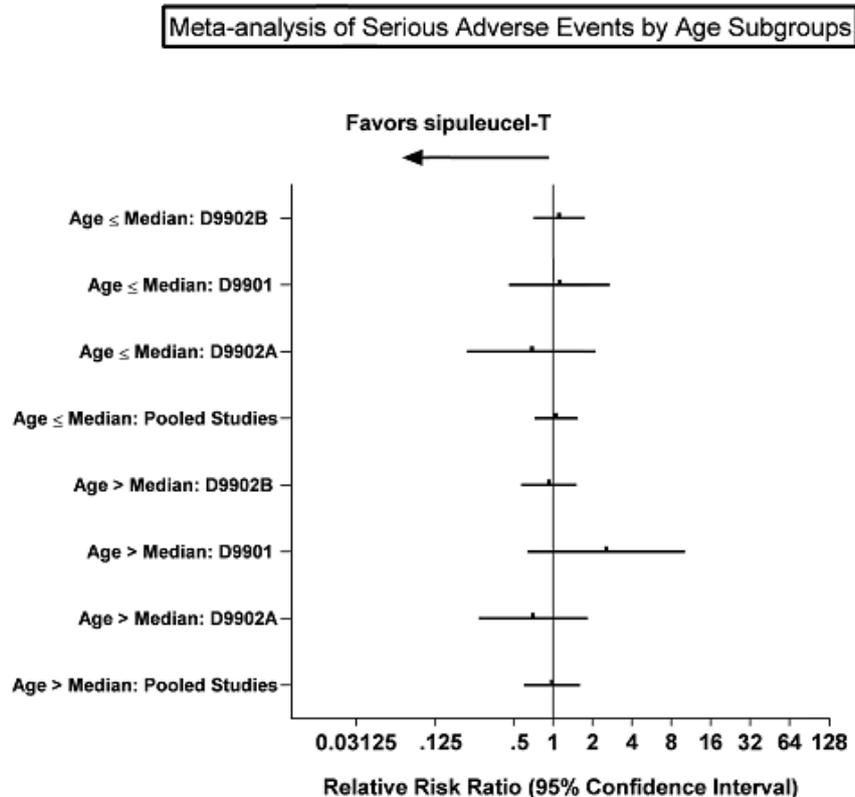
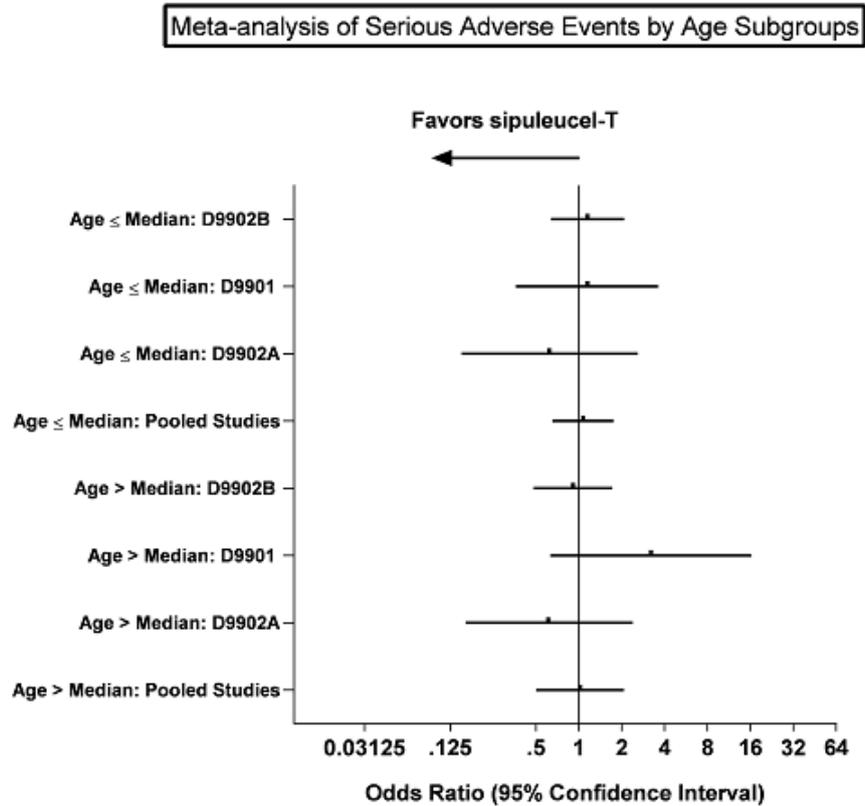


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo (Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub-gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Ge-wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
D9902B (IMPACT)	≤Median	165	43 (26,1)	94	22 (23,4)	69,7				70,9				1,15 [0,64; 2,08]	1,11 [0,71; 1,74]
D9901	≤Median	42	10 (23,8)	28	6 (21,4)	18,4				17,8				1,15 [0,36; 3,61]	1,11 [0,46; 2,71]
D9902A	≤Median	35	6 (17,1)	16	4 (25,0)	11,8				11,3				0,62 [0,15; 2,60]	0,69 [0,22; 2,10]
Gesamt	≤Studienmedian	242	59 (24,4)	138	32 (23,2)	100	0,63	0,730	0,00	100	0,64	0,727	0,00	1,07 [0,65; 1,75]	1,05 [0,72; 1,54]
D9902B (IMPACT)	>Median	173	39 (22,5)	74	18 (24,3)	72,5				65,3				0,91 [0,48; 1,72]	0,93 [0,57; 1,51]
D9901	>Median	40	12 (30,0)	17	2 (11,8)	9,0				11,9				3,21 [0,63; 16,29]	2,55 [0,64; 10,19]
D9902A	>Median	30	7 (23,3)	15	5 (33,3)	18,5				22,8				0,61 [0,16; 2,39]	0,70 [0,27; 1,84]
Gesamt	>Studienmedian	243	58 (23,9)	106	25 (23,6)	100	2,58	0,275	22,56	100	2,34	0,310	14,57	1,02 [0,50; 2,07]	0,98 [0,60; 1,61]
Odds Ratio Interaktionstest		p=0,821													
Relatives Risiko Interaktionstest		p=0,821													
<p>N=Anzahl der Patienten der Safety-Population                      n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis                      Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.                      Odds Ratio, Relatives Risiko Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als</p>															

zufälligem Effekt.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 20, Tabelle 15

In beiden Subgruppen (Alter  $\leq$ Median,  $>$ Median) zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $\leq$ Median  $p=0,727$ ,  $I^2=0$ ;  $>$ Median  $p=0,310$ ,  $I^2=14,57$ ) für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

Zwischen den beiden Subgruppen  $\leq$ Median und  $>$ Median zeigte sich in den über die Studien gepoolten Ergebnisse keine Effektmodifikation des Alters (p-Wert des Interaktionstest=0,821).

**4.3.1.3.2.5.2 Stratifiziert nach PSA-Quartil**

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko- reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]	RR Inter- aktions- test p-Wert	OR Inter- aktions- test p-Wert
D9902B (IMPACT)									0,442	0,520
	1. Quartil	83	17 (20,5)	44	10 (22,7)	-2,3 [-17,4; 12,9]	0,90 [0,45; 1,80]	0,88 [0,36; 2,12]		
	2. Quartil	83	20 (24,1)	44	6 (13,6)	10,5 [-3,2; 24,2]	1,77 [0,77; 4,08]	2,01 [0,74; 5,45]		
	3. Quartil	81	23 (28,4)	44	15 (34,1)	-5,7 [-22,8; 11,4]	0,83 [0,49; 1,43]	0,77 [0,35; 1,69]		
	4. Quartil	91	22 (24,2)	36	9 (25,0)	-0,8 [-17,5; 15,8]	0,97 [0,49; 1,89]	0,96 [0,39; 2,34]		
D9901									-	0,466
	1. Quartil	22	5 (22,7)	10	3 (30,0)	-7,3 [-40,6; 26,1]	0,76 [0,22; 2,57]	0,69 [0,13; 3,68]		
	2. Quartil	19	3 (15,8)	13	1 (7,7)	8,1 [-13,8; 30,0]	2,05 [0,24; 17,63]	2,25 [0,21; 24,40]		
	3. Quartil	20	6 (30,0)	11	0 (0,0)	30,0 [7,2; 52,8]	7,43 [0,46; 120,66]	10,31 [0,52; 202,73]		
	4. Quartil	20	7 (35,0)	11	4 (36,4)	-1,4 [-36,6; 33,9]	0,96 [0,36; 2,57]	0,94 [0,20; 4,37]		

									0,815	0,841		
D9902A	1. Quartil	15	2 (13,3)	9	1 (11,1)	[-24,6; 29,0]	2,2	1,20	1,23	[0,10; 15,87]		
	2. Quartil	15	4 (26,7)	9	3 (33,3)	[-44,7; 31,4]	-6,7	0,80	0,73	[0,12; 4,39]		
	3. Quartil	18	2 (11,1)	6	2 (33,3)	[-62,6; 18,2]	-22,2	0,33	0,25	[0,03; 2,36]		
	4. Quartil	16	4 (25,0)	7	3 (42,9)	[-60,2; 24,5]	-17,9	0,58	0,44	[0,07; 2,90]		
										0,392	0,392	
Gepoolt	1.Studien- quartil	120	24 (20,0)	63	14 (22,2)	[-14,7; 10,3]	-2,2	0,88	0,86	[0,41; 1,82]		
	2.Studien- quartil	117	27 (23,1)	66	10 (15,2)	[-3,6; 19,5]	7,9	1,44	1,65	[0,73; 3,74]		
	3.Studien- quartil	119	31 (26,1)	61	17 (27,9)	[-15,6; 11,9]	-1,8	0,87	0,92	[0,20; 4,09]		
	4.Studien- quartil	127	33 (26,0)	54	16 (29,6)	[-18,0; 10,7]	-3,7	0,88	0,85	[0,42; 1,74]		

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population

n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis

Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.

Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der 2x2 Tabelle ein Wert von 0,5 addiert.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und

Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

Fehlender p-Wert bei nicht konvergierendem Modell.

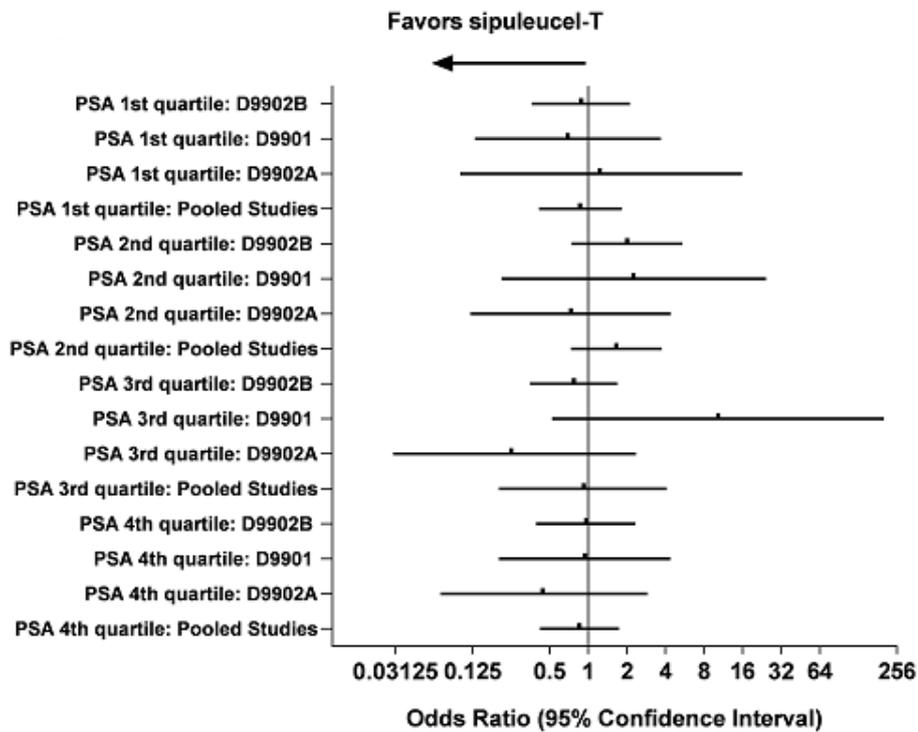
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 15

In allen drei Studien ergaben die durchgeführten Interaktionstests zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das PSA-Quartil der Patienten (D9902B: p=0,520, D9901: p=0,466 und D9902A: p=0,841).

*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.*

**Meta-analysis of Serious Adverse Events by Baseline PSA Quartile Subgroups**



**Meta-analysis of Serious Adverse Events by Baseline PSA Quartile Subgroups**

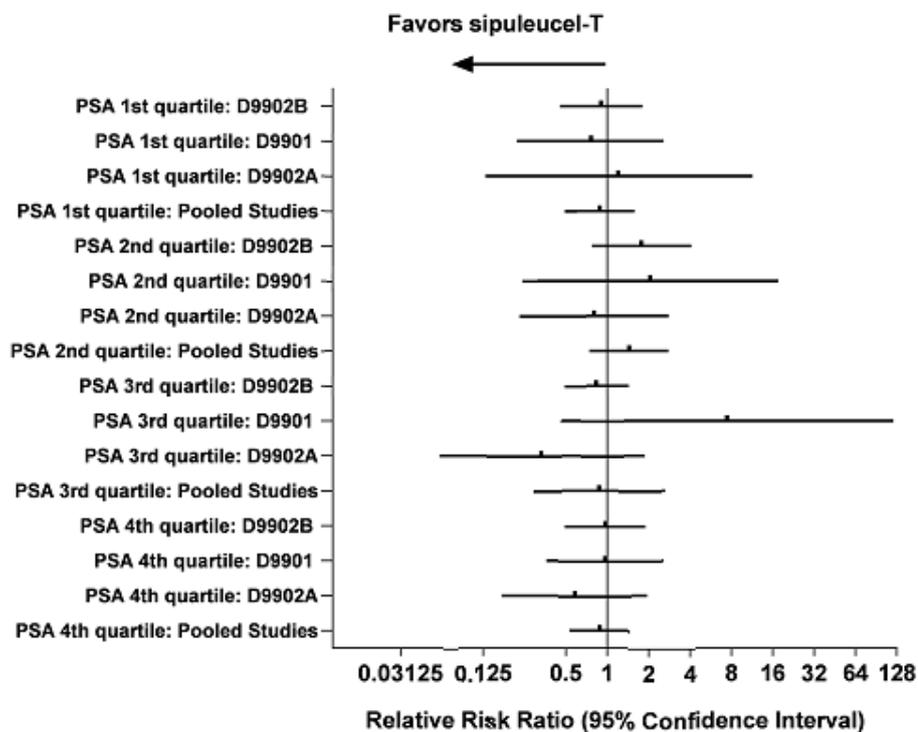


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo (Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	Ge- wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Ge- wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
D9902B (IMPACT)	1. Quartil	83	17 (20,5)	44	10 (22,7)	71,6				70,7				0,88 [0,36; 2,12]	0,90 [0,45; 1,80]
D9901	1. Quartil	22	5 (22,7)	10	3 (30,0)	19,8				22,6				0,69 [0,13; 3,68]	0,76 [0,22; 2,57]
D9902A	1. Quartil	15	2 (13,3)	9	1 (11,1)	8,6				6,6				1,23 [0,10; 15,87]	1,20 [0,13; 11,43]
Gesamt	1. Studien- quartil	120	24 (20,0)	63	14 (22,2)	100	0,15	0,929	0,00	100	0,14	0,935	0,00	0,86 [0,41; 1,82]	0,88 [0,49; 1,58]
D9902B (IMPACT)	2. Quartil	83	20 (24,1)	44	6 (13,6)	67,4				62,5				2,01 [0,74; 5,45]	1,77 [0,77; 4,08]
D9901	2. Quartil	19	3 (15,8)	13	1 (7,7)	11,8				9,4				2,25 [0,21; 24,40]	2,05 [0,24; 17,63]
D9902A	2. Quartil	15	4 (26,7)	9	3 (33,3)	20,8				28				0,73 [0,12; 4,39]	0,80 [0,23; 2,79]
Gesamt	2. Studien- quartil	117	27 (23,1)	66	10 (15,2)	100	1,01	0,602	0,00	100	1,19	0,553	0,00	1,65 [0,73; 3,74]	1,44 [0,74; 2,78]
D9902B (IMPACT)	3. Quartil	81	23 (28,4)	44	15 (34,1)	55,3				61				0,77 [0,35; 1,69]	0,83 [0,49; 1,43]
D9901	3. Quartil	20	6 (30,0)	11	0 (0,0)	18,2				12,9				10,31 [0,52; 202,73]	7,43 [0,46; 120,66]
D9902A	3. Quartil	18	2 (11,1)	6	2 (33,3)	26,5				26				0,25 [0,03; 2,36]	0,33 [0,06; 1,88]
Gesamt	3. Studien- quartil	119	31 (26,1)	61	17 (27,9)	100	3,87	0,144	48,33	100	3,44	0,179	41,94	0,92 [0,20; 4,09]	0,87 [0,29; 2,63]

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

D9902B (IMPACT)	4. Quartil	91	22 (24,2)	36	9 (25,0)	63,8				56,2				0,96 [0,39; 2,34]	0,97 [0,49; 1,89]
D9901	4. Quartil	20	7 (35,0)	11	4 (36,4)	21,7				26,3				0,94 [0,20; 4,37]	0,96 [0,36; 2,57]
D9902A	4. Quartil	16	4 (25,0)	7	3 (42,9)	14,5				17,5				0,44 [0,07; 2,90]	0,58 [0,17; 1,95]
Gesamt	4. Studien- quartil	127	33 (26,0)	54	16 (29,6)	100	0,54	0,762	0,00	100	0,55	0,758	0,00	0,85 [0,42; 1,74]	0,88 [0,53; 1,46]
Odds Ratio Interaktionstest	p=0,392														
Relatives Risiko Interaktionstest	p=0,392														
N=Anzahl der Patienten der Safety-Population															
n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis															
Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.															
Odds Ratio, Relatives Risiko Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als zufälligem Effekt.															
Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.															
Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.															
Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.															
KI=Konfidenzintervall															
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 20, Tabelle 15															

In den 3 Subgruppen PSA 1. Quartil, PSA 2. Quartil und PSA 4. Quartil zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $I^2=0$ ) für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

In der Subgruppe PSA 3. Quartil war der p-Wert des Heterogenitätstest 0,179 und damit kleiner als 0,2. Es wurde deshalb von einer gepoolten Analyse in dieser Subgruppe abgesehen.

**4.3.1.3.2.5.3 Stratifiziert nach Baseline LDH (U/L)**

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo			RR Inter- aktions- test p-Wert	OR Inter- aktions- test p-Wert
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko- reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]		
D9902B (IMPACT)									0,551	0,564
	≤Median	172	40 (23,3)	85	17 (20,0)	3,3 [-7,3; 13,9]	1,16 [0,70; 1,93]	1,21 [0,64; 2,30]		
	>Median	165	42 (25,5)	82	22 (26,8)	-1,4 [-13,0; 10,3]	0,95 [0,61; 1,48]	0,93 [0,51; 1,70]		
D9901									0,182	0,142
	≤Median	40	6 (15,0)	22	4 (18,2)	-3,2 [-22,7; 16,4]	0,83 [0,26; 2,61]	0,79 [0,20; 3,18]		
	>Median	40	15 (37,5)	21	3 (14,3)	23,2 [2,0; 44,4]	2,63 [0,86; 8,06]	3,60 [0,91; 14,31]		
D9902A									0,376	0,394
	≤Median	30	7 (23,3)	17	4 (23,5)	-0,2 [-25,4; 25,0]	0,99 [0,34; 2,90]	0,99 [0,24; 4,03]		
	>Median	33	6 (18,2)	14	5 (35,7)	-17,5 [-45,9; 10,8]	0,51 [0,19; 1,40]	0,40 [0,10; 1,63]		
Gepoolt									0,889	0,845
	≤Studien- median	242	53 (21,9)	124	25 (20,2)	1,7 [-7,0; 10,5]	1,08 [0,71; 1,66]	1,10 [0,65; 1,89]		
	>Studien- median	238	63 (26,5)	117	30 (25,6)	0,8 [-8,9; 10,5]	1,03 [0,50; 2,12]	1,07 [0,39; 2,93]		

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  
n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  
Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.  
Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der 2x2 Tabelle ein Wert von 0,5 addiert.  
Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.  
Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.  
Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.  
Fehlender p-Wert bei nicht konvergierendem Modell.  
KI=Konfidenzintervall; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 15

Der durchgeführte Interaktionstest zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergab für die Studie D9901 einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert der Patienten ( $p=0,182$ ). Es gab jedoch in keiner Subgruppe einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, so dass sich die Interpretation der Ergebnisse der Gesamtpopulation nicht verändert. Für die Studien D9902B (IMPACT) und D9902A ergaben die durchgeführten Interaktionstest zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen jeweils keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert der Patienten ( $p=0,551$  und  $p=0,376$ ).

*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.*

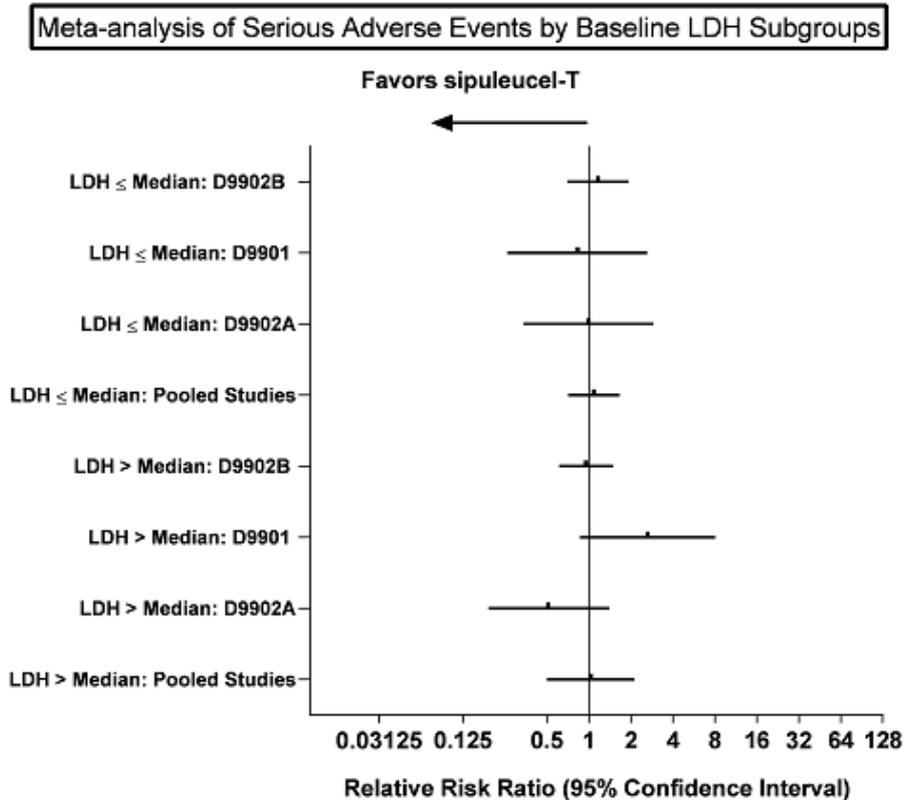
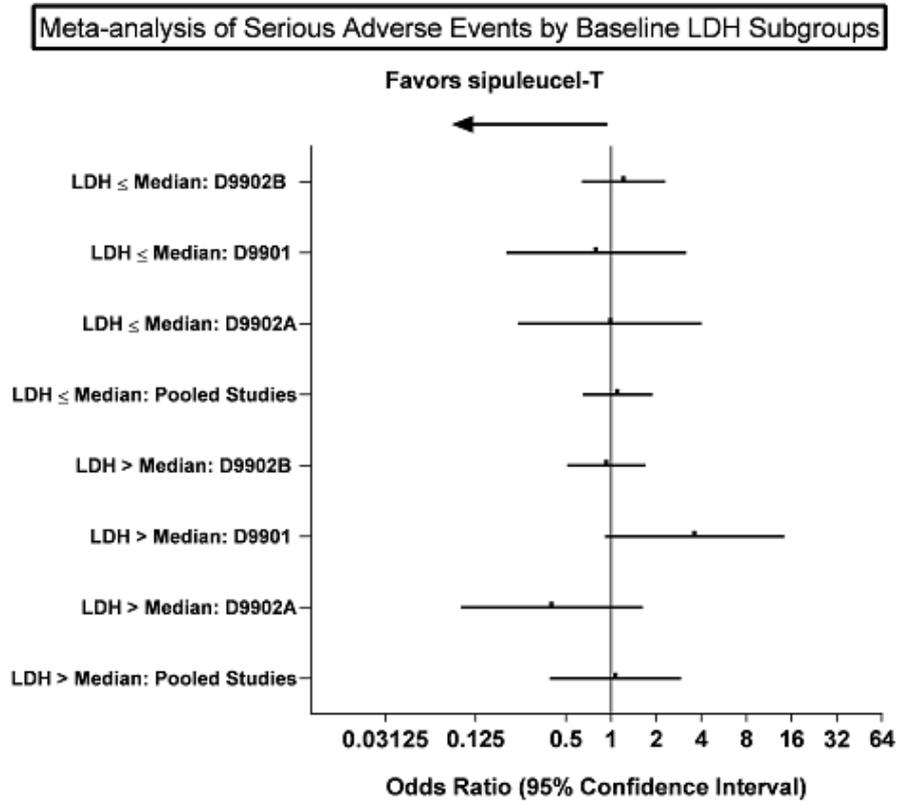


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT; Sipuleucel-T versus Placebo (Quelle: SAS Output German Submission)

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Meta-Analyse für Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Odds Ratio Heterogenität der Studien				Relatives Risiko Heterogenität der Studien				Sipuleucel-T vs. Placebo	
		N	n (%)	N	n (%)	Ge- wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Ge- wichtung	Cochran's Q	Cochran's Q p-Wert	I <sup>2</sup>	Odds Ratio [95% KI]	Relatives Risiko Ratio [95% KI]
D9902B (IMPACT)	≤Median	172	40 (23,3)	85	17 (20,0)	70,5				70,8				1,21 [0,64; 2,30]	1,16 [0,70; 1,93]
D9901	≤Median	40	6 (15,0)	22	4 (18,2)	14,9				13,6				0,79 [0,20; 3,18]	0,83 [0,26; 2,61]
D9902A	≤Median	30	7 (23,3)	17	4 (23,5)	14,6				15,6				0,99 [0,24; 4,03]	0,99 [0,34; 2,90]
Gesamt	≤Studien median	242	53 (21,9)	124	25 (20,2)	100	0,32	0,851	0,00	100	0,32	0,854	0,00	1,10 [0,65; 1,89]	1,08 [0,71; 1,66]
D9902B (IMPACT)	>Median	165	42 (25,5)	82	22 (26,8)	46,3				48				0,93 [0,51; 1,70]	0,95 [0,61; 1,48]
D9901	>Median	40	15 (37,5)	21	3 (14,3)	27,1				24,5				3,60 [0,91; 14,31]	2,63 [0,86; 8,06]
D9902A	>Median	33	6 (18,2)	14	5 (35,7)	26,6				27,5				0,40 [0,10; 1,63]	0,51 [0,19; 1,40]
Gesamt	>Studien median	238	63 (26,5)	117	30 (25,6)	100	5,00	0,082	59,96	100	4,60	0,100	56,56	1,07 [0,39; 2,93]	1,03 [0,50; 2,12]
Odds Ratio Interaktionstest		p=0,845													
Relatives Risiko Interaktionstest		p=0,889													
<p>N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  n=Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Odds Ratio, Relatives Risiko Ratio und Konfidenzintervall für gepoolte Studien basieren auf einem gewichteten Durchschnitt der einzelnen Studien mit Studie als</p>															

zufälligem Effekt.

Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren. Bei gepoolten Daten mit Studie als zufälligem Effekt.

Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.

Das Interaktionsmodell für RR mit Studie als zufälligem Effekt basiert auf einem allgemeinen linearen Modell mit einer Binominalverteilung und einem Log Link.

KI=Konfidenzintervall

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 20, Tabelle 15

In der Subgruppe Baseline LDH  $\leq$ Median zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität ( $p=0,854$ ,  $I^2=0$ ) für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keinen statistisch signifikanten Vorteil für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren.

In der Subgruppe Baseline LDH  $>$ Median wurde eine Meta-Analyse als nicht sinnvoll erachtet, da eine substantielle Heterogenität angenommen wurde ( $p=0,100$ ,  $I^2=56,56$ ).

#### 4.3.1.3.2.6 Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT

##### 4.3.1.3.2.6.1 Stratifiziert nach Alter

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo				
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko- reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]	RR Inter- aktions- test p-Wert	OR Inter- aktions- test p-Wert
D9902B (IMPACT)									-	0,568
	≤Median	165	2 (1,2)	94	0 (0,0)	1,2 [-1,1; 3,6]	2,86 [0,14; 58,98]	2,89 [0,14; 60,83]		
	>Median	173	3 (1,7)	74	1 (1,4)	0,4 [-2,9; 3,7]	1,28 [0,14; 12,14]	1,29 [0,13; 12,59]		
D9902A	n.v.									
D9901	n.v.									
<p>N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nur in Studie D9902B systematisch erfasst.  Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder alle Patienten Ereignisse hatten, wurde in jede Zelle der 2x2 Tabelle ein Wert von 0,5 addiert.  Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppeninteraktion als Faktoren.  Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR. Fehlender p-Wert bei nicht konvergierendem Modell.  KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko</p>										
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 17										

Der durchgeführte Interaktionstest zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (p=0,568).

*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.*

Da der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nur in Studie D9902B (IMPACT) systematisch erfasst wurde, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.2.6.2 Stratifiziert nach PSA-Quartil

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach PSA-Quartil aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Sub- gruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo			RR Inter- aktions- test p-Wert	OR Inter- aktions- test p-Wert
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risiko- reduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]		
D9902B (IMPACT)									-	0,752
	1. Quartil	83	1 (1,2)	44	0 (0,0)	1,2 [-3,0; 5,4]	1,61 [0,07; 38,65]	1,62 [0,06; 40,55]		
	2. Quartil	83	2 (2,4)	44	0 (0,0)	2,4 [-2,3; 7,2]	2,68 [0,13; 54,60]	2,73 [0,13; 58,12]		
	3. Quartil	81	1 (1,2)	44	0 (0,0)	1,2 [-3,0; 5,4]	1,65 [0,07; 39,58]	1,66 [0,07; 41,57]		
	4. Quartil	91	1 (1,1)	36	1 (2,8)	-1,7 [-7,5; 4,1]	0,40 [0,03; 6,16]	0,39 [0,02; 6,39]		
D9902A	n.v.									
D9901	n.v.									
<p>N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nur in Studie D9902B systematisch erfasst.  Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.  Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung*Subgruppeninteraktion als Faktoren.  Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.  Fehlender p-Wert bei nicht konvergierendem Modell.  KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko</p>										
Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 17										

Der durchgeführte Interaktionstest zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das PSA-Quartil der Patienten (p=0,752).

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.

Da der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nur in Studie D9902B (IMPACT) systematisch erfasst wurde, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.2.6.3 Stratifiziert nach Baseline LDH (U/L)

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, stratifiziert nach Baseline LDH (U/L) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppe	Sipuleucel-T		Placebo		Sipuleucel-T vs Placebo			RR Interaktions-test p-Wert	OR Interaktions-test p-Wert
		N	n (%)	N	n (%)	Absolute Risikoreduktion [95% KI]	Relatives Risiko [95% KI]	Odds Ratio [95% KI]		
D9902B (IMPACT)									-	0,551
	≤Median	172	0 (0,0)	85	0 (0,0)	0,0 [-1,8; 1,8]	1,00 [0,02; 49,97]	1,00 [0,02; 50,83]		
	>Median	165	5 (3,0)	82	1 (1,2)	1,8 [-1,7; 5,3]	2,48 [0,30; 20,92]	2,53 [0,29; 22,03]		
D9902A									n.v.	
D9901									n.v.	

N=Anzahl der Patienten der Safety-Population  
n=Anzahl der Patienten mit Ereignis  
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nur in Studie D9902B systematisch erfasst.  
Absolute Risikoreduktion, relatives Risiko und Odds Ratio wurden getrennt innerhalb der Subgruppe berechnet und basieren nicht auf einem Modell.  
Falls in mindestens einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten oder bei allen Patienten ein Ereignis beobachtet wurde, wurde in jede Zelle der Vierfeldertafel ein Wert von 0,5 addiert.  
Die p-Werte der Interaktionstests basieren auf Modellen mit Behandlung, Subgruppe und Behandlung\*Subgruppeninteraktion als Faktoren.  
Interaktionsmodelle basieren auf allgemeinen linearen Modellen mit einer Binominalverteilung und Logit Link für OR und einer Poisson-Verteilung und Log Link für RR.  
Fehlender p-Wert bei nicht konvergierendem Modell.  
KI=Konfidenzintervall; n.v.=nicht vorhanden; OR=Odds Ratio, RR=Relatives Risiko

Quelle: SAS Output German Submission Tabelle 17

Der durchgeführte Interaktionstest zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ergab für die Studie D9902B (IMPACT) keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Baseline LDH-Wert der Patienten ( $p=0,551$ ).

*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.*

Da der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nur in Studie D9902B (IMPACT) systematisch erfasst wurde, konnte für diesen Endpunkt keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### **4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen von Sipuleucel-T gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation basieren auf den drei randomisierten, doppelblinden, kontrollierten, multizentrischen Zulassungsstudien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A.

#### **Gesamtüberleben**

Die Behandlung mit Sipuleucel-T führte zu einer Verlängerung der Überlebenszeit um 3,3 bis 4,5 Monate mit einem statistisch signifikanten Überlebensvorteil über alle drei Studien.

In der Studie D9902B (IMPACT) zeigten die Ergebnisse für das Gesamtüberleben (HR=0,775; 95% KI [0,614; 0,979];  $p=0,032$ ) einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit einem um 22,5% verringerten Sterberisiko für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Die mediane Überlebenszeit lag in der Sipuleucel-T Gruppe bei 25,8 Monaten und in der Placebogruppe bei 21,7 Monaten, was einem medianen Überlebensvorteil für die mit Sipuleucel-T behandelten Patienten von 4,1 Monaten entspricht. Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit 36 Monate nach

Randomisierung betrug 31,7% in der Sipuleucel-T Gruppe verglichen mit 23,0% in der Placebogruppe.

Auch in der Studie D9901 wiesen die Ergebnisse für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR=0,586; 95% KI [0,388; 0,884]; p=0,010) auf. Das Sterberisiko war für Patienten im Sipuleucel-T-Arm gegenüber Placebo damit um 41,4% verringert. Das mediane Überleben betrug im Sipuleucel-T Arm 25,9 Monate und war im Placebo-Behandlungsarm 21,4 Monate. Damit hatten die Patienten im Sipuleucel-T-Arm einen medianen Überlebensvorteil von 4,5 Monaten. Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 36 Monaten lag bei 34,1% im Sipuleucel-Arm und 10,7% im Placebo-Arm.

In der Studie D9902A zeigte sich ein um 21,4% verringertes Sterberisiko für die Patienten unter Sipuleucel-T gegenüber Placebo, das jedoch nicht statistisch signifikant war (HR=0,786; 95% KI [0,484; 1,278]; p=0,331). Das mediane Überleben betrug im Sipuleucel-T Arm 19 Monate und war um 3,3 Monate länger im Vergleich zu 15,7 Monate im Placebo-Arm. Die Überlebenswahrscheinlichkeit war nach 36 Monaten in der Sipuleucel-T-Gruppe ebenfalls länger mit 31,6% gegenüber 21,2% in der Placebo-Gruppe.

Die Meta-Analyse über alle drei Einzelstudien ergab bei unbedeutender Heterogenität für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR=0,733; 95% KI [0,608; 0,884]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zu Placebo wurde das Sterberisiko um 26,7% für die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe reduziert.

### **Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen**

In der Studie D9902B (IMPACT) war der Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen ko-primärer Endpunkt bis zu dem Zeitpunkt an dem per Protokolländerung auch minimal symptomatische Patienten eingeschlossen wurden. Nach der Protokolländerung wurde dieser Endpunkt nicht mehr erhoben und nur für die Patienten ausgewertet, die davor in die Studie eingeschlossen wurden. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von krankheitsbedingten Schmerzen betrug in der Sipuleucel-T-Gruppe 4,3 Monate (95% KI [2,8; 5,5]) und in der Vergleichsgruppe 4,0 Monate (95% KI [2,5; 5,4]).

Die Studien D9901 und D9902A waren ursprünglich nicht dafür angelegt, um mit genügend statistischer Power einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigen zu können. Die durch eine Meta-Analyse erhaltenen gepoolten Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen (HR=0,842; 95% KI [0,616; 1,151]) zeigten keinen statistisch signifikanten Vorteil von Sipuleucel-T gegenüber Placebo.

## **Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

### **Unerwünschte Ereignisse**

In den drei Einzelstudien gab es keine Unterschiede im Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen den beiden Behandlungsarmen (IMPACT: RR=1,02 95% KI [0,99; 1,06], p=0,090; D9901: RR=1,03 95% KI [0,97; 1,09], p=0,354; D9902A: RR=1,04 95% KI [0,94; 1,15], p=0,592).

In der Meta-Analyse zeigte sich bei unbedeutender Heterogenität ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das gepoolte RR lag bei 1,03 und das 95% KI [1,00; 1,05].

### **Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]**

Bei unerwünschten Ereignissen des CTCAE Grad 3-4 gab es in den drei Einzelstudien ebenfalls keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (IMPACT: RR=0,90 95% KI [0,68; 1,17], p=0,475; D9901: RR=1,23 95% KI [0,70; 2,19], p=0,548; D9902A: RR=1,11 95% KI [0,58; 2,14], p=0,817).

Auch das durch eine Meta-Analyse erhaltene gepoolte Ergebnis zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR=0,97 95% KI [0,77; 1,22]).

### **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Alle drei Einzelstudien zeigten beim Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse keine Unterschiede zwischen dem Sipuleucel-T- und dem Vergleichsarm (IMPACT: RR=1,02 95% KI [0,73; 1,42], p=1,000; D9901: RR=1,51 95% KI [0,73; 3,11], p=0,282; D9902A: RR=0,69 95% KI [0,33; 1,44], p=0,436). Ebenso ergab sich bei der Meta-Analyse kein Unterschied im Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in den beiden Behandlungsgruppen (RR=1,02 95% KI [0,75; 1,39]).

### **Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Der Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse wurde nur in der IMPACT-Studie systematisch erhoben und zeigte dort keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR=2,49 95% KI [0,29; 21,10], p=0,668).

### **Subgruppenanalysen**

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen findet sich in Tabelle 4-93. Für die Endpunkte mit Subgruppen-Analyse sind die p-Werte der Interaktionstests angegeben, wenn mindestens ein Hinweis auf Interaktion vorlag (p<0,20). Sofern eine

Subgruppenanalyse in allen drei Studien durchgeführt wurde, sind ebenfalls die gepoolten Ergebnisse angegeben.

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen

Endpunktkategorie		Merkmal: p-Wert Interaktionstest (falls <0,2)			
Endpunkt					
Mortalität					
Gesamtüberleben		D9902B (IMPACT)	D9901	D9902A	Gepoolt
Subgruppe	Alter (≤Median vs. >Median)	NS*	NS*	0,141	NS*
	PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)	NS*	0,183*	NS	0,186*
	Baseline LDH (≤Median vs. >Median)	0,198*	0,058*	NS	0,044*
	Baseline LDH (<227 U/L vs. ≥227 U/L)	-	-	NS	-
	Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)	0,002*	0,903	0,142	-
	Ethnie (Kaukasisch vs. Afro-Amerikanisch vs. Andere)	NS	-	-	-
	Ethnie (Nicht-kaukasisch vs. Kaukasisch)	-	-	NS	-
	ECOG Performance Staus (0 vs. 1)	NS*	-	-	-
	Gewicht (≤Median vs. >Median)	NS	-	-	-
	Primärer Gleason-Score (≤3 vs. ≥4)	NS*	-	-	-
	Gleason-Score Summe (≤7 vs. ≥8)	NS	-	-	-
	Lokalisierung der Krankheit (Knochen und Weichteilgewebe vs. nur Knochen oder nur Weichgewebe)	NS	-	0,055*	-
	Anzahl der Knochenmetastasen (0-5 vs. 6-10 vs. >10)	NS*	-	-	-
	Baseline Alkaline Phosphatase (≤Median vs. >Median)	NS	-	-	-
	Baseline Alkaline Phosphatase (im Normalbereich vs. >Obergrenze des Normalbereichs)	-	NS*	-	-
	Baseline Alkaline Phosphatase (<165 U/L vs. ≥165 U/L)	-	-	0,196	-
	Hämoglobin (≤Median vs. >Median)	NS*	-	-	-
	Baseline Hämoglobin (<13 g/dl vs. ≥13 g/dl)	-	-	0,104	-
	Baseline PAP (≤Median vs. >Median)	NS	-	-	-
	Baseline PAP (innerhalb Normalbereich vs. 1-3 x ULN vs. ≥3 x ULN)	-	0,103*	NS	-
Baseline PSA (≤Median vs. >Median)	NS*	-	NS	-	

	Vorangegangene Prostatektomie (nein vs. ja)	0,051*	-	-	-
	Bisphosphonate Gebrauch (nein vs. ja)	NS	-	NS	-
	Vorangegangener Docetaxel Gebrauch (nein vs. ja)	NS	-	-	-
	Vorangegangene Chemotherapie (nein vs. ja)	NS*	-	-	-
	Vorangegangene Radiotherapie (nein vs. ja)	0,102*	-	-	-
	Vorherige systemische Therapie (keine CAB vs. CAB)	-	NS*	-	-
	Cluster (Cluster 1 vs. Cluster 2 vs. Cluster 3)	NS	-	-	-
	Änderung 7 (davor vs. danach)	NS	-	-	-
	IHC PAP Expression (25-74% vs. $\geq 75\%$ )	-	0,113*	NS	-
<b>Morbidität</b>					
<b>Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen</b>		<b>D9902B (IMPACT)</b>	<b>D9901</b>	<b>D9902A</b>	<b>Gepoolt</b>
Subgruppe	Alter ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	NS	NS	0,113	NS
	PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)	NS	NS	NS	NS
	Baseline LDH ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	NS	0,040*	NS	NS
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		<b>D9902B (IMPACT)</b>	<b>D9901</b>	<b>D9902A</b>	<b>Gepoolt</b>
Subgruppe	Alter ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	NS	NS	NS	NS
	PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)	NS	NS	NS	NS
	Baseline LDH ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	NS	NS	NS	NS
<b>Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]</b>		<b>D9902B (IMPACT)</b>	<b>D9901</b>	<b>D9902A</b>	<b>Gepoolt</b>
Subgruppe	Alter ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	0,072	NS	NS	NS
	PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)	NS	NS	NS	NS
	Baseline LDH ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	NS	0,094	NS	NS
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>		<b>D9902B (IMPACT)</b>	<b>D9901</b>	<b>D9902A</b>	<b>Gepoolt</b>
Subgruppe	Alter ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	NS	NS	NS	NS
	PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)	NS	NS <sup>a</sup>	NS	NS
	Baseline LDH ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	NS	0,182	NS	NS
<b>Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse</b>		<b>D9902B (IMPACT)</b>	<b>D9901</b>	<b>D9902A</b>	<b>Gepoolt</b>
§	Alter ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	NS <sup>a</sup>	-	-	-

	PSA-Quartil (1.Quartil vs. 2.Quartil vs. 3.Quartil vs. 4.Quartil)	NS <sup>a</sup>	-	-	-
	Baseline LDH ( $\leq$ Median vs. $>$ Median)	NS <sup>a</sup>	-	-	-
*statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in mindestens 1 Subgruppe <sup>a</sup> p-Wert des Interaktionstest basiert auf OR anstelle des RR, da das Modell nicht konvergierte.					

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in nur wenigen Subgruppen ein Hinweis ( $p < 0,2$ ) auf eine Effektmodifikation. Ein Beleg für eine Effektmodifikation ( $p < 0,05$ ) zeigte sich lediglich für Baseline LDH ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median) in den gepoolten Ergebnissen als auch für die Alterskategorie ( $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre) in der IMPACT Studie.

In der Subgruppe der Patienten mit Baseline LDH  $\leq$ Median zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien bei unbedeutender Heterogenität für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR=0,58; 95% KI [0,42; 0,82]) für die Patienten unter Sipuleucel-T. Für Patienten mit Baseline LDH  $>$ Median konnte dies nicht gezeigt werden (HR=0,86 95% KI [0,67; 1,12]). Bei jeder Subgruppenanalyse ist die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven oder falsch negativen Effekts hoch. Die Reproduzierbarkeit über Studien hinweg ist die beste Methode, um die Validität von Ergebnissen zu bewerten. Insbesondere wurden für die zwei Studien IMPACT und D9901 wenig oder keine Hinweise auf eine Behandlung\*Subgruppen Interaktion beobachtet. Da die Behandlung\*Subgruppen Interaktion nicht konsequent über die Studien beobachtet wurde, sollte das Ergebnis der gepoolten Analyse mit Vorsicht interpretiert werden.

Im Studienbericht der Studie D9902B wurden 63 Subgruppen (basierend auf 27 Baseline Kovariaten) bewertet; die einzige Gruppe, in der das HR nicht zugunsten (HR $>$ 1) von Sipuleucel-T war, waren Patienten unter 65 Jahren. Wie zuvor schon erwähnt, ist in jeder Subgruppenanalyse die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven oder falsch negativen Effekts hoch. Bemerkenswert ist, dass dieses Ergebnis nicht in den anderen zwei Phase-3-Studien (D9901 und D9902A), die im Design sehr ähnlich zu IMPACT waren, reproduziert werden konnte. Dieser potenzielle Effekt des Alters auf die Ergebnisse wurde im Rahmen der Zulassung durch den Ausschuss für neuartige Therapien, den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) und der Scientific Advice-Gruppe (Onkologie) betrachtet. Die Schlussfolgerung war, dass das Ergebnis in der  $< 65$  Jahre Subgruppe mit Vorsicht interpretiert werden sollte. Obwohl eine Wechselwirkung mit dem Alter nicht ausgeschlossen werden konnte, war man der Ansicht, dass der beobachtete Unterschied wahrscheinlich auf Zufall basierte [34]. Außerdem gab es nur wenig Patienten  $< 65$  Jahren in der IMPACT Studie. In der gepoolten Subgruppenanalyse von Alter  $\leq$ Median vs.  $>$ Median, wo die Patienten gleichmäßig in die beiden Subgruppenkategorien verteilt waren, konnte ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil bei den Patienten mit Alter  $\leq$ Median gezeigt werden (HR=0,75 95% KI [0,58; 0,97]).

Für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen zeigte sich in der D9902A Studie basierend auf dem Interaktionstest ein Hinweis auf eine Effektmodifikation

für die Alterskategorie  $\leq$ Median vs.  $>$ Median. Dieser wurde allerdings auf die geringe Anzahl an Patienten sowohl  $\leq$ Median als auch  $>$ Median und die damit verbundenen weiten 95% Konfidenzintervalle des HR, die sogar in beiden Kategorien die 1 enthielten, zurückgeführt. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in der Studie D9901 für die Subgruppe LDH ( $\leq$ Median vs.  $>$ Median), der allerdings auf die geringe Fallzahl in der D9901 Studie in den beiden Subgruppenkategorien und dem multiplen Testen ohne Adjustierung zurückgeführt wurde.

Die Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4], Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse liefern keinen Beleg für eine effektmodifizierende Wirkung der untersuchten Merkmale.

Die konsistenten Subgruppenergebnisse unterstützen damit die Darstellung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation einen signifikanten Überlebensvorteil aufweist, bei gleichzeitig günstigem Sicherheitsprofil.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### 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 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

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

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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

Tabelle 4-96: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-97: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*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 4-98: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

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.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

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.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

##### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T herangezogen.

#### 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.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T herangezogen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T herangezogen.

*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.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T herangezogen.

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.***

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T herangezogen.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T herangezogen.

### **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.*

Die Nutzenbewertung von Sipuleucel-T basiert auf dem direkten Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

Für den Nachweis des Zusatznutzens wurden die drei Zulassungsstudien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A herangezogen. Dabei handelte es sich um randomisierte, multizentrische, doppelblinde, kontrollierte Studien, mit einem Zuteilungsverhältnis von 2:1 (Sipuleucel-T - Placebo), die insgesamt 488 Patienten im Sipuleucel-T-Arm und 249 Patienten im Vergleichsarm einschlossen.

Die Evaluation der Studienqualität weist auf ein robustes Design hin. Die Behandlungsarme waren ausgeglichen. Die ITT-Analyse schloss alle randomisierten Patienten ein. Fehlende Daten wurden kaum vorgefunden. Die Beobachtungszeit war mit 34.1-36 Monaten lang. Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist, wie zuvor dargestellt, jeweils als niedrig zu bewerten. Ebenso kann in den drei eingeschlossenen Studien auf Endpunktebene mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind.

Die betrachteten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, krankheitsbedingte Morbidität und therapiebedingte Morbidität (Nebenwirkungen) sind, wie in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich begründet, klinisch valide, patientenrelevante Endpunkte. Insbesondere der Endpunkt Gesamtüberleben stellt in der Onkologie das wichtigste Therapieziel dar.

Es standen 3 randomisierte, kontrollierte Studien zur Verfügung. Somit handelt es sich bei jeder der drei Einzelstudien um einen Nachweis der Evidenzstufe 1b. Neben den Analysen auf Studienebene wurde für alle Endpunkte eine Meta-Analyse durchgeführt, die alle drei Studien einbezog. Dies war möglich aufgrund von Konsistenzen bezüglich Studiendesign, Populationen, Endpunktdefinitionen und Behandlungszielen. So konnte die Gesamtstichprobe erhöht werden. Damit wurde die höchste Evidenzstufe 1a erreicht [1].

Darüber hinaus sind die Studien als direkte Vergleichsstudien mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation) einzustufen.

Zusammenfassend ist die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Sipuleucel-T auf Basis von Meta-Analysen mit drei randomisierten Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial und hoher interner Validität als hoch einzustufen und geeignet, einen Beleg abzuleiten.

#### **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.

Für die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sipuleucel-T gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation wurden die drei Zulassungsstudien D9902B (IMPACT), D9901 und D9902A herangezogen, die einen direkten Vergleich ermöglichten. Aufgrund der hohen Aussagekraft dreier Studien von hoher Qualität und der Möglichkeit der Durchführung von Meta-Analysen können im Falle statistisch signifikanter Ergebnisse Aussagen zum Zusatznutzen getroffen werden, die einen Beleg darstellen.

In der folgenden Tabelle 4-103 sind die Ergebnisse für den Zusatznutzen von Sipuleucel-T dargestellt.

Tabelle 4-103: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt- kategorie Endpunkt	Studie	Sipuleucel-T vs. Placebo Anzahl Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95% KI] Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Heterogenität der Studien		Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
			Ge- wichtung	Cochran's Q Cochran's Q p-Wert I <sup>2</sup>	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	<b>Gepoolt</b>	<b>308 (63,1) vs. 187 (75,1)</b> <b>HR: 0,733 [0,608; 0,884]</b> <b>Beleg</b>	<b>100</b>	<b>1,44</b> <b>0,486</b> <b>0,00</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen</b>
	D9902B (IMPACT)	210 (61,6) vs. 121 (70,8) HR: 0,775 [0,614; 0,979] Hinweis	64,5		Geringer Zusatznutzen
	D9901	54 (65,9) vs. 40 (88,9)	20,7		Beträchtlicher

		HR: 0,586 [0,388; 0,884] Hinweis			Zusatznutzen
	D9902A	44 (67,7) vs. 26 (78,8) HR: 0,786 [0,484; 1,278]	14,8		Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>					
Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen	<b>Gepoolt</b>	<b>137 (48,6) vs. 75 (51,4)</b> <b>HR: 0,842 [0,616; 1,151]</b>	<b>100</b>	<b>2,23</b> <b>0,328</b> <b>10,21</b>	<b>Zusatznutzen nicht belegt</b>
	D9902B (IMPACT)	85 (63,0) vs. 48 (70,6) HR: 0,802 [0,560; 1,149]	59,5		Zusatznutzen nicht belegt
	D9901	26 (31,7) vs. 18 (40,0) HR: 0,681 [0,373; 1,246]	24,5		Zusatznutzen nicht belegt
	D9902A	26 (40,0) vs. 9 (27,3) HR: 1,392 [0,652; 2,973]	16		Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>					
Unerwünschte Ereignisse	<b>Gepoolt</b>	<b>479 (98,8) vs. 235 (96,3)</b> <b>RR: 1,03 [1,00; 1,05]</b>	<b>100</b>	<b>0,04</b> <b>0,979</b> <b>0,00</b>	<b>Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</b>
	D9902B (IMPACT)	334 (98,8) vs. 162 (96,4) RR: 1,02 [0,99; 1,06]	70,8		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	82 (100,0) vs. 44 (97,8) RR: 1,03 [0,97; 1,09]	22,5		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902A	63 (96,9) vs. 29 (93,5) RR: 1,04 [0,94; 1,15]	6,7		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]	<b>Gepoolt</b>	<b>149 (30,7) vs. 77 (31,6)</b> <b>RR: 0,97 [0,77; 1,22]</b>	<b>100</b>	<b>1,18</b> <b>0,555</b> <b>0,00</b>	<b>Kein geringerer oder größerer Schaden belegt</b>
	D9902B (IMPACT)	101 (29,9) vs. 56 (33,3) RR: 0,90 [0,68; 1,17]	72		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	27 (32,9) vs. 12 (26,7) RR: 1,23 [0,70; 2,19]	15,8		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902A	21 (32,3) vs. 9 (29,0) RR: 1,11 [0,58; 2,14]	12,2		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Schwerwiegende unerwünschte	<b>Gepoolt</b>	<b>117 (24,1) vs. 57 (23,4)</b> <b>RR: 1,02 [0,75; 1,39]</b>	<b>100</b>	<b>2,23</b> <b>0,329</b>	<b>Kein geringerer</b>

Ereignisse				10,12	oder größerer Schaden belegt
	D9902B (IMPACT)	82 (24,3) vs. 40 (23,8) RR: 1,02 [0,73; 1,42]	66		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	22 (26,8) vs. 8 (17,8) RR: 1,51 [0,73; 3,11]	17,3		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9902A	13 (20,0) vs. 9 (29,0) RR: 0,69 [0,33; 1,44]	16,8		Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse	D9902B (IMPACT)	5 (1,5) vs. 1 (0,6) RR: 2,49 [0,29; 21,10]			Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
	D9901	Nicht erhoben			
	D9902A	Nicht erhoben			
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen.					

Alle Einzelstudien zeigten bereits, dass Sipuleucel-T einen positiven Effekt von 3,3-4,5 Monaten auf das Überleben hat. Die Meta-Analyse der 3 Studien zeigte bei unbedeutender Heterogenität für das Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil (HR = 0,733; 95% KI [0,608; 0,884]) für die Patienten, die in den Behandlungsarm Sipuleucel-T randomisiert waren. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abwartendes Vorgehen (Placebo-Arm) wurde das Sterberisiko um 26,7% für die Patienten in der Sipuleucel-T ist somit eine bedeutsame und innovative Behandlungsstrategie für das asymptomatische oder minimal symptomatische, metastasierende (nicht viszeral), kastrationsresistente Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, die einen signifikanten Überlebensvorteil zeigt.

Bei der Erkrankung des metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich, wie in Modul 3.2 beschrieben, um eine palliative Therapiesituation. Im Vordergrund steht das abwartende Vorgehen, eine Strategie, bei der erst bei einer symptomatischen Progression palliativ behandelt wird. Die zentrale Frage ist, wann nach Versagen einer Hormontherapie mit einer Chemotherapie begonnen werden soll. Aufgrund der Toxizität einer Chemotherapie werden diese Patienten in der Regel erst mit dieser Behandlungsoption therapiert, wenn sie symptomatisch sind. Es weist nichts darauf hin, dass der Beginn einer Chemotherapie in diesem Krankheitsstadium nutzbringend ist, es sei denn es gibt Anzeichen für eine rapide Krankheitsprogression. Zweitlinien-Hormontherapien konnten keine Überlebenszeitverlängerung in asymptomatischen und minimal symptomatischen Patienten zeigen. Seit Ende 2012/Anfang 2013 ist Abirateronacetat auch für die Behandlung des chemo-naiven mCRPC verfügbar [35], hat für dieses Anwendungsgebiet jedoch überwiegend noch nicht Aufnahme in die Leitlinien gefunden. Mit Sipuleucel-T steht nun eine Therapie für eine Patientengruppe zur Verfügung, für die es lange keine wirklichen

Behandlungsalternativen außer dem abwartenden Vorgehen gegeben hat. Gerade hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, einem anerkannten, validen und patientenrelevanten Studienendpunkt, belegen die vorgestellten Studiendaten und die durchgeführte Meta-Analyse einen signifikanten Vorteil von hoher Datenqualität. Die Überlebensraten betragen bei Verwendung des Wirkstoffs Sipuleucel-T bis zu 4,5 Monate, was bei Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels einen beträchtlichen Zusatznutzen darstellt.

Sipuleucel-T ist das erste und einzige Arzneimittel gegen mCRPC, bei dem es sich weder um eine Chemotherapie noch um eine gegen den Androgenrezeptor gerichtete Hormontherapie handelt. Wie in Modul 2 beschrieben, ist Sipuleucel-T eine Immuntherapie, d.h. ein Präparat mit einem Wirkprinzip das nicht, wie andere Medikamente, direkt auf den Tumor einwirkt, sondern durch welches das Immunsystem des Patienten dazu angeregt wird, nicht nur eine gegen den Tumor gerichtete Immunantwort zu erzeugen, sondern diese sogar in das immunologische Gedächtnis zu übernehmen. Somit stellt Sipuleucel-T auch in dieser Hinsicht eine Innovation in der Behandlung des mCRPC dar und ist – vergleichbar mit Ipilimumab [36] - der noch neuartigen Behandlungsweise „Immunonkologie“ zuzuordnen.

Für die patientenrelevanten Endpunkte unerwünschte Ereignisse, auch die schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Daraus lässt sich ebenfalls ableiten, dass mit Sipuleucel-T keine immunvermittelten Nebenwirkungen auftraten. Somit ist die Einschätzung des Ausmaßes eines Schadens in der Abwägungsentscheidung für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als nicht relevant zu erachten.

Es handelt sich um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine Verlängerung der Überlebensdauer bei kurzer Behandlungsdauer (3 Anwendungen) und ohne höhere Nebenwirkungen erreicht wird. Dies ist insbesondere auch im Hinblick auf weitere neuere Therapieoptionen, wie z.B. Abirateronacetat, bedeutsam, unter denen schwerwiegende Nebenwirkungen signifikant höher auftraten.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Sipuleucel-T in der vorgeschlagenen Indikation wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde (CHMP) als vorteilhaft bewertet. In ihrem Bericht wurde außerdem darauf hingewiesen, dass Sipuleucel-T „als weniger toxisch bewertet wird als andere Therapeutika (Abirateronacetat, Enzalutamid, Docetaxel und Cabazitaxel), die derzeit zur Behandlung von Patienten mit mCRPC zugelassen sind“ [34].

Die Behandlung mit Sipuleucel-T schliesst die Anwendung von Folgetherapien nicht aus. Die zur Zeit laufenden Studien mit Sipuleucel-T untersuchen die Wirkung und Sicherheit in Kombinationen und in Sequenzen mit anderen Therapien um festzustellen, ob dadurch den Patienten weitere Behandlungsvorteile angeboten werden können.

In der Gesamtschau zeigen die vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte

Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Daraus ergibt sich für Sipuleucel-T im Anwendungsgebiet ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

#### 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 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist	Beträchtlicher Zusatznutzen

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

##### 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.*

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Sipuleucel-T wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen.

#### **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.*

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers lagen zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

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

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Definitionen und des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung des Therapieeffekts und somit ein valider Endpunkt. Es wurden keine Surrogatendpunkte verwendet.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Studie	Datenquellen
D9902B (IMPACT)	<u>Publikationen:</u> Kantoff et. al 2010 [12], Schellhammer et. al 2013 [13]  <u>Meta-Analysen und gepoolte Analysen mit Verweisen auf die Studie D9902B (IMPACT):</u> Botrel et. al 2012 [16], Hall et. al 2011 [17], Kawalec et. al 2012 [19], Sheikh

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

	<p>et. al 2013 [20], Small et. al 2014 [21]</p> <p><u>Zusatzanalyse:</u> SAS Output German Submission [37]</p> <p><u>Studienbericht:</u> Clinical Study Report D9902B [7]</p> <p><u>Studienregistereinträge:</u> clinicaltrials.gov [22] ICTRP<sup>a</sup> [23-25]</p>
D9901	<p><u>Publikationen:</u> Lee et. al 2003 [14], Small et. al 2006 [15]</p> <p><u>Meta-Analysen und gepoolte Analysen mit Verweisen auf die Studie D9901:</u> Botrel et. al 2012 [16], Hall et. al 2011 [17], Higano et. al 2009 [18], Kawalec et. al 2012 [19], Sheikh et. al 2013 [20], Small et. al 2014 [21]</p> <p><u>Zusatzanalyse:</u> SAS Output German Submission [37]</p> <p><u>Studienbericht:</u> Clinical Study Report D9901 [8]</p> <p><u>Studienregistereinträge:</u> clinicaltrials.gov [26] ICTRP<sup>a</sup> [27,28]</p>
D9902A	<p><u>Publikationen:</u> -</p> <p><u>Meta-Analysen und gepoolte Analysen mit Verweisen auf die Studie D9902A:</u> Botrel et. al 2012 [16], Hall et. al 2011 [17], Higano et. al 2009 [18], Kawalec et. al 2012 [19], Sheikh et. al 2013 [20], Small et. al 2014 [21]</p> <p><u>Zusatzanalyse:</u> SAS Output German Submission [37]</p> <p><u>Studienbericht:</u> Clinical Study Report D9902A [9]</p> <p><u>Studienregistereinträge:</u> clinicaltrials.gov [29] ICTRP<sup>a</sup> [30-32]</p>
<p><sup>a</sup> Im ICTRP Search Portal kam es zu Mehrfachnennungen. Das Suchportal erfordert einfache Suchstrategien, weshalb mehrere Teilsuchen durchgeführt wurden, die teilweise mehrmals zur selben Studie führten.</p>	

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Online]. In: G-BA. 08.05.2014 [Zugriff am 07.07.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO\\_2014-03-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-873/VerfO_2014-03-20.pdf).*
2. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.1 [Online]. In: IQWiG. 28.11.2013 [Zugriff am 07.07.2014]. URL: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf).*
3. *European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Online]. In: EMA. 13.12.2012 [Zugriff am 25.09.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).*
4. *Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, Heidenreich A, Sternberg CN, Tombal B et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. Eur J Cancer 2014;50(9):1617-27.*
5. *Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singapore 1994;23(2):129-38.*
6. *Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 2002;21(11):1539-58.*
7. *Dendreon Corporation. Clinical Study Report. sipuleucel-T (APC8015). A randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial of immunotherapy with autologous antigen presenting cells loaded with PA2024 (Provenge®, sipuleucel-T, APC8015) in men with metastatic androgen independent prostatic adenocarcinoma D9902B. 06.12.2013.*
8. *Dendreon Corporation. Clinical Study Report. sipuleucel-T (APC8015). A randomized, double blind, placebo-controlled trial of immunotherapy with autologous antigen-loaded dendritic cells (Provenge®, APC8015) for asymptomatic, metastatic, hormone refractory prostate cancer D9901. 01.06.2006.*
9. *Dendreon Corporation. Clinical Study Report. sipuleucel-T (APC8015). A randomized, double blind, placebo-controlled trial of immunotherapy with autologous antigen-loaded dendritic cells (Provenge®, APC8015) for asymptomatic, metastatic, hormone refractory prostate cancer D9902A. 01.06.2006.*
10. *Dendreon. 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy.*

11. Lindquist K. *SAS FAQ - How can I estimate relative risk in SAS using proc genmod for common outcomes in cohort studies?* [Online]. In: Institute for digital research and education (IDRE). 2014 [Zugriff am 30.09.2014]. URL: [http://www.ats.ucla.edu/stat/sas/faq/relative\\_risk.htm](http://www.ats.ucla.edu/stat/sas/faq/relative_risk.htm).
12. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF et al. *Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. The New England journal of medicine* 2010;363(5):411-22.
13. Schellhammer PF, Chodak G, Whitmore JB, Sims R, Frohlich MW, Kantoff PW. *Lower baseline prostate-specific antigen is associated with a greater overall survival benefit from sipuleucel-T in the Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment (IMPACT) trial. Urology* 2013;81(6):1297-302.
14. Lee D. *Autologous dendritic cells pulsed with prostatic acid phosphatase (APC8015) for patients with hormone-refractory prostate cancer with a Gleason score  $\leq$  7. Clinical prostate cancer* 2003;2(2):81-3.
15. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH et al. *Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(19):3089-94.
16. Botrel TEA, Clark O, Pompeo ACL, Bretas FFH, Sadi MV, Ferreira U et al. *Immunotherapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC): A systematic review and meta-analysis. International Braz J Urol* 2012;38(6):717-27.
17. Hall SJ, Klotz L, Pantuck AJ, George DJ, Whitmore JB, Frohlich MW et al. *Integrated safety data from 4 randomized, double-blind, controlled trials of autologous cellular immunotherapy with sipuleucel-T in patients with prostate cancer. Journal of Urology* 2011;186(3):877-81.
18. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L et al. *Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. Cancer* 2009;115(16):3670-9.
19. Kawalec P, Paszulewicz A, Holko P, Pilc A. *Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. A systematic review and meta-analysis. Archives of Medical Science* 2012;8(5):767-75.
20. Sheikh NA, Petrylak D, Kantoff PW, Dela Rosa C, Stewart FP, Kuan LY et al. *Sipuleucel-T immune parameters correlate with survival: an analysis of the randomized phase 3 clinical trials in men with castration-resistant prostate cancer. Cancer immunology, immunotherapy : CII* 2013;62(1):137-47.

21. *Small EJ, Higano CS, Kantoff PW, Whitmore JB, Frohlich MW, Petrylak DP. Time to disease-related pain and first opioid use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with sipuleucel-T. Prostate Cancer Prostatic Dis 2014.*
22. *Dendreon. Provenge® (Sipuleucel-T) Active Cellular Immunotherapy Treatment of Metastatic Prostate Cancer After Failing Hormone Therapy [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.09.2010 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00065442>.*
23. *Dendreon. Provenge® (Sipuleucel-T) Active Cellular Immunotherapy Treatment of Metastatic Prostate Cancer After Failing Hormone Therapy [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00065442>.*
24. *Dendreon. Provenge® (Sipuleucel-T) Active Cellular Immunotherapy Treatment of Metastatic Prostate Cancer After Failing Hormone Therapy [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00065442>.*
25. *Dendreon. Provenge® (Sipuleucel-T) Active Cellular Immunotherapy Treatment of Metastatic Prostate Cancer After Failing Hormone Therapy [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00065442>.*
26. *Dendreon. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.10.2010 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005947>.*
27. *Dendreon. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005947>.*
28. *Dendreon. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer That Has Not Responded to Hormone Therapy [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00005947>.*
29. *Dendreon. Immunotherapy With APC8015 (Sipuleucel-T, Provenge) for Asymptomatic, Metastatic, Hormone-Refractory Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.09.2010 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01133704>.*

30. *Dendreon. Immunotherapy With APC8015 (Sipuleucel-T, Provenge) for Asymptomatic, Metastatic, Hormone-Refractory Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133704>.*
31. *Dendreon. Immunotherapy With APC8015 (Sipuleucel-T, Provenge) for Asymptomatic, Metastatic, Hormone-Refractory Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133704>.*
32. *Dendreon. Immunotherapy With APC8015 (Sipuleucel-T, Provenge) for Asymptomatic, Metastatic, Hormone-Refractory Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01133704>.*
33. *Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2003;21(7):1232-7.*
34. *European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Provenge [Online]. In: EMA. 27.06.2013 [Zugriff am 30.09.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002513/WC500151101.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002513/WC500151101.pdf).*
35. *Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Zytiga [Online]. In: European Medicines Agency. 28.02.2014 [Zugriff am 18.03.2014]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002321/WC500112858.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf).*
36. *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab [Online]. In: G-BA. 02.08.2012 [Zugriff am 30.09.2014]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_TrG.pdf).*
37. *Dendreon. SAS Output German Submission. 2014.*
38. *Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006;94(4):451-5.*
39. *Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Wie recherchiere ich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in EMBASE mit dem Wong-Filter? [Online]. In: DIMID.de. 13.11.2012 [Zugriff am 30.09.2014]. URL: [http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq\\_0015.html\\_319159480.html](http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq_0015.html_319159480.html).*

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****Cochrane Central Register of Controlled Trials – Recherche am 01.11.2013**

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	01.11.2013	
<b>Zeitsegment:</b>	1948-2013 (Letztes Update: 01.11.2013)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CCTR93	711013
2	FT=SIPULEUCEL?	6
3	FT=PROVENGE?	1
4	FT=APC 8015	0
5	FT=APC8015	5
6	FT=ANTIGEN PRESENTING CELL# 8015	0
7	FT=AUTOLOGOUS CELLULAR IMMUNOTHERAPY	1
8	FT=SIP-T	0
9	2 TO 8	10
10	CT=PROSTATIC NEOPLASMS	2569
11	FT=PROSTAT##/(OTI;TI;AB;CT) AND FT=(CANCER# OR CARCINOMA# OR TUMO#R# OR NEOPLA### OR ADENOCARCINOMA# OR METASTA### OR MALIGNAN####)/(OTI;TI;AB;CT)	3807
12	FT=(CRPC# OR MCRPC# OR HRPC# OR MHRPC# OR AIPC#)/(OTI;TI;AB;CT)	171
13	10 TO 12	3811
14	9 AND 13	9

## Cochrane Central Register of Controlled Trials – Aktualisierungsrecherche am 25.08.2014

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	25.08.2014	
<b>Zeitsegment:</b>	1948-2014 (Letztes Update: 04.08.2014) Gewählter Release-Date-Bereich zur Aktualisierung der vorangegangenen Suche <sup>18</sup> : 01.11.2013 04:05 - 25.08.2014 07:09	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	CCTR93 <sup>19</sup>	789117
2	FT=SIPULEUCEL?	12
3	FT=PROVENGE?	5
4	FT=APC 8015	0
5	FT=APC8015	5
6	FT=ANTIGEN PRESENTING CELL# 8015	0
7	FT=AUTOLOGOUS CELLULAR IMMUNOTHERAPY	4
8	FT=SIP-T	0
9	2 TO 8	18
10	CT=PROSTATIC NEOPLASMS	2819
11	FT=PROSTAT##/(OTI; TI; AB; CT) AND FT=(CANCER# OR CARCINOMA# OR TUMO#R# OR NEOPLA### OR ADENOCARCINOMA# OR METASTA#### OR MALIGNAN#####)/(OTI; TI; AB; CT)	4529
12	FT=(CRPC# OR MCRPC# OR HRPC# OR MHRPC# OR AIPC#)/(OTI; TI; AB; CT)	228
13	10 TO 12	4535
14	9 AND 13	17

<sup>18</sup> Da in der Aktualisierungsrecherche nur die seit der vorangegangenen Suche hinzugekommenen Dokumente betrachtet werden sollen, wurde der zu durchsuchende Datenbestand der Datenbank mit Hilfe des Release-Dates (Aufnahmedatum eines Dokuments in die Datenbank) beschränkt. Der betrachtete Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche bzw. mit dem letzten eingeschlossenen Datenbankupdate.

<sup>19</sup> Verwendetes Kommando: SBAS CCTR93; RD>201311010404

**Medline – Recherche am 01.11.2013**

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	01.11.2013	
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2013 (Letztes Update: 01.11.2013)	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [38] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ME66	20845087
2	TE=SIPULEUCEL-T	173
3	CR=917381-47-6	0
4	FT=SIPULEUCEL?/(TI;AB)	257
5	FT=PROVENGE?/(TI;AB)	78
6	FT=APC 8015#/(TI;AB)	10
7	FT=APC8015#/(TI;AB)	17
8	FT=ANTIGEN PRESENTING CELL# 8015/(TI;AB)	1
9	FT=AUTOLOGOUS CELLULAR IMMUNOTHERAPY/(TI;AB)	16
10	FT=SIP-T/(TI;AB)	1
11	2 TO 10	371
12	CT=PROSTATIC NEOPLASMS	84869
13	CTG=PROSTATATUMOREN	84869
14	FT=PROSTAT###/(TI;AB) AND FT=(CANCER# OR CARCINOMA# OR TUMO#R# OR NEOPLA### OR ADENOCARCINOMA# OR METASTA### OR MALIGNAN#####)/(TI;AB)	99041
15	FT=(CRPC# OR MCRPC# OR HRPC# OR MHRPC# OR AIPC)/(TI;AB)	1867
16	FT=(PROSTATAKARZINOM# OR PROSTATAKREBS OR PROSTATATUMOR##)/(TI;AB)	1010
17	12 TO 16	113208
18	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	353008
19	FT=RANDOMIZED/(TI;AB;TE;CT)	354456
20	FT=PLACEBO?/(TI;AB;TE;CT)	165604
21	18 TO 20	592857
22	11 AND 17	334
23	22 AND 21	89

**Medline – Aktualisierungsrecherche am 25.08.2014**

<b>Datenbankname</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	25.08.2014	
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2014 (Letztes Update: 25.08.2014) Gewählter Release-Date-Bereich zur Aktualisierung der vorangegangenen Suche <sup>20</sup> : 01.11.2013 05:56 - 25.08.2014 07:23	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [38] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	ME66 <sup>21</sup>	21677043
2	TE=SIPULEUCEL-T	24
3	CR=917381-47-6	0
4	FT=SIPULEUCEL?/(TI; AB)	115
5	FT=PROVENGE?/(TI; AB)	9
6	FT=APC 8015#/(TI; AB)	0
7	FT=APC8015#/(TI; AB)	0
8	FT=ANTIGEN PRESENTING CELL# 8015/(TI; AB)	0
9	FT=AUTOLOGOUS CELLULAR IMMUNOTHERAPY/(TI; AB)	1
10	FT=SIP-T/(TI; AB)	1
11	2 TO 10	119
12	CT=PROSTATIC NEOPLASMS	7257
13	CTG=PROSTATATUMOREN	7257
14	FT=PROSTAT##/(TI; AB) AND FT=(CANCER# OR CARCINOMA# OR TUMO#R# OR NEOPLA### OR ADENOCARCINOMA# OR METASTA### OR MALIGNAN####)/(TI; AB)	14669
15	FT=(CRPC# OR MCRPC# OR HRPC# OR MHRPC# OR AIPC)/(TI; AB)	766
16	FT=(PROSTATAKARZINOM# OR PROSTATAKREBS OR PROSTATATUMOR##)/(TI; AB)	66
17	12 TO 16	15583
18	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	31520
19	FT=RANDOMIZED/(TI; AB; TE; CT)	56660

<sup>20</sup> Da in der Aktualisierungsrecherche nur die seit der vorangegangenen Suche hinzugekommenen Dokumente betrachtet werden sollen, wurde der zu durchsuchende Datenbestand der Datenbank mit Hilfe des Release-Dates (Aufnahmedatum eines Dokuments in die Datenbank) beschränkt. Der betrachtete Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche bzw. mit dem letzten eingeschlossenen Datenbankupdate.

<sup>21</sup> Verwendetes Kommando: SBAS ME66; RD>201311010555

20	FT=PLACEBO?(TI; AB; TE; CT)	18842
21	18 TO 20	77203
22	11 AND 17	106
23	22 AND 21	22

**EMBASE – Recherche am 01.11.2013**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	01.11.2013	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2013 (Letztes Update: 01.11.2013)	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006[38] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax [39].	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EM74	23689027
2	CT=SIPULEUCEL?	1208
3	CT=ANTIGEN PRESENTING CELL 8015	1
4	CR=917381-47-6	473
5	DN=SIPULEUCEL?	92
6	DN=PROVENGE?	443
7	DN=APC 8015##	123
8	DN=APC8015##	4
9	TE=SIPULEUCEL?	473
10	FT=SIPULEUCEL?(TI;AB)	386
11	FT=PROVENGE?(TI;AB)	117
12	FT=APC 8015#/(TI;AB)	11
13	FT=APC8015#/(TI;AB)	25
14	FT=ANTIGEN-PRESENTING CELL# 8015/(TI;AB)	2
15	FT=AUTOLOGOUS CELLULAR IMMUNOTHERAPY/(TI;AB)	60
16	FT=SIP-T/(TI;AB)	6
17	2 TO 16	1280
18	CT D PROSTATE TUMOR	141328
19	FT=PROSTAT##/(TI;AB) AND FT=(CANCER# OR CARCINOMA# OR TUMO#R# OR NEOPLA### OR ADENOCARCINOMA# OR METASTA### OR MALIGNAN####)/(TI;AB)	128676
20	FT=(CRPC# OR MCRPC# OR HRPC# OR MHRPC# OR AIPC)/(TI;AB)	3184
21	FT=(PROSTATAKARZINOM# OR PROSTATAKREBS OR PROSTATATUMOR##)/(TI;AB)	1647

22	18 TO 21	161151
23	FT=RANDOM?/(TI;AB)	831092
24	FT=PLACEBO?/(TI;AB;TE;CT)	311995
25	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	141123
26	23 TO 25	1032335
27	17 AND 22	1146
28	27 AND 26	485

### EMBASE – Aktualisierungsrecherche am 25.08.2014

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	25.08.2014	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2014 (Letztes Update: 25.08.2014) Gewählter Release-Date-Bereich zur Aktualisierung der vorangegangenen Suche <sup>22</sup> : 01.11.2013 04:01 - 25.08.2014 07:45	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [38] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax [39].	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74 <sup>23</sup>	16425465
2	CT=SIPULEUCEL?	225
3	CT=ANTIGEN PRESENTING CELL 8015	0
4	CR=917381-47-6	154
5	DN=SIPULEUCEL?	3
6	DN=PROVENGE?	42
7	DN=APC 8015##	5
8	DN=APC8015##	1
9	TE=SIPULEUCEL?	154
10	FT=SIPULEUCEL?/(TI; AB)	118
11	FT=PROVENGE?/(TI; AB)	15
12	FT=APC 8015#/(TI; AB)	0

<sup>22</sup> Da in der Aktualisierungsrecherche nur die seit der vorangegangenen Suche hinzugekommenen Dokumente betrachtet werden sollen, wurde der zu durchsuchende Datenbestand der Datenbank mit Hilfe des Release-Dates (Aufnahmedatum eines Dokuments in die Datenbank) beschränkt. Der betrachtete Release-Date-Bereich beginnt nach dem noch in die vorangegangene Suche eingeschlossenen Update der Datenbank und endet mit dem Zeitpunkt der Suche bzw. mit dem letzten eingeschlossenen Datenbankupdate.

<sup>23</sup> Verwendetes Kommando: SBAS EM74; RD>201311010400

13	FT=APC8015#/(TI; AB)	1
14	FT=ANTIGEN-PRESENTING CELL# 8015/(TI; AB)	0
15	FT=AUTOLOGOUS CELLULAR IMMUNOTHERAPY/(TI; AB)	25
16	FT=SIP-T/(TI; AB)	10
17	2 TO 16	243
18	CT D PROSTATE TUMOR	13689
19	FT=PROSTAT###/(TI; AB) AND FT=(CANCER# OR CARCINOMA# OR TUMO#R# OR NEOPLA### OR ADENOCARCINOMA# OR METASTA### OR MALIGNAN#####)/(TI; AB)	13663
20	FT=(CRPC# OR MCRPC# OR HRPC# OR MHRPC# OR AIPC)/(TI; AB)	1189
21	FT=(PROSTATAKARZINOM# OR PROSTATAKREBS OR PROSTATATUMOR##)/(TI; AB)	43
22	18 TO 21	15888
23	FT=RANDOM?/(TI; AB)	83755
24	FT=PLACEBO?/(TI; AB; TE; CT)	21675
25	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	9640
26	23 TO 25	93397
27	17 AND 22	201
28	27 AND 26	76

**EMBASE Alert – Recherche am 01.11.2013**

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	01.11.2013	
<b>Zeitsegment:</b>	2.09. – 01.11.2013 (Letztes Update: 01.11.2013)	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [38] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax. Da in EMBASE Alert kein kontrolliertes Vokabular zur Verfügung steht, wurde nach Placebo zusätzlich zur Suche in Titel und Abstract auch mit Hilfe der „uncontrolled terms“ (UT) gesucht.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EA08	137240
2	UT=SIPULEUCEL?	3
3	UT=PROVENGE?	1
4	FT=SIPULEUCEL?/(TI;AB)	7
5	FT=PROVENGE?/(TI;AB)	1
6	FT=APC 8015#/(TI;AB)	0
7	FT=APC8015#/(TI;AB)	0
8	FT=ANTIGEN-PRESENTING CELL# 8015/(TI;AB)	0

9	FT=AUTOLOGOUS CELLULAR IMMUNOTHERAPY/(TI;AB)	0
10	FT=SIP-T/(TI;AB)	0
11	2 TO 10	9
12	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA?	2
13	UT=PROSTAT## CANCER?	396
14	UT=PROSTAT## CARCINOMA?	8
15	UT=PROSTAT## NEOPLASM?	44
16	UT=CASTRAT####RESISTANT PROSTAT?	22
17	UT=CRPC	2
18	FT=PROSTAT##/(TI;AB;UT) AND FT=(CANCER# OR CARCINOMA# OR TUMO#R# OR NEOPLA### OR ADENOCARCINOMA# OR METASTA### OR MALIGNAN####)/(TI;AB;UT)	1216
19	FT=(CRPC# OR MCRPC# OR HRPC# OR MHRPC# OR AIPC)/(TI;AB;UT)	67
20	FT=(PROSTATAKARZINOM# OR PROSTATAKREBS OR PROSTATATUMOR##)/(TI;AB)	14
21	12 TO 20	1221
22	FT=RANDOM?/(TI;AB)	7651
23	FT=PLACEBO?/(TI;AB;UT)	1308
24	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	846
25	22 TO 24	8073
26	11 AND 21	8
27	26 AND 25	0

### EMBASE Alert – Aktualisierungsrecherche am 25.08.2014

<b>Datenbankname</b>	EMBASE Alert	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI Classic Search	
<b>Datum der Suche:</b>	25.08.2014	
<b>Zeitsegment:</b>	26.06.-25.08.2014 (Letztes Update: 25.08.2014)	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [38] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Syntax. Da in EMBASE Alert kein kontrolliertes Vokabular zur Verfügung steht, wurde die Suche nach Placebo zusätzlich zur Suche in Titel und Abstract auch mit Hilfe der „uncontrolled terms“ (UT) gesucht.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	EA08	127073
2	UT=SIPULEUCEL?	1
3	UT=PROVENGE?	0
4	FT=SIPULEUCEL?/(TI; AB)	9

5	FT=PROVENGE?/(TI; AB)	0
6	FT=APC8015#/(TI; AB)	0
7	FT=APC8015#/(TI; AB)	0
8	FT=ANTIGEN-PRESENTING CELL# 8015/(TI; AB)	0
9	FT=AUTOLOGOUS CELLULAR IMMUNOTHERAPY/(TI; AB)	0
10	FT=SIP-T/(TI; AB)	0
11	2 TO 10	10
12	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA?	1
13	UT=PROSTAT## CANCER?	372
14	UT=PROSTAT## CARCINOMA?	7
15	UT=PROSTAT## NEOPLASM?	57
16	UT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTAT?	21
17	UT=CRPC	8
18	FT=PROSTAT##/(TI; AB; UT) AND FT=(CANCER# OR CARCINOMA# OR TUMOR# OR NEOPLA### OR ADENOCARCINOMA# OR METASTA### OR MALIGNAN#####)/(TI; AB; UT)	1153
19	FT=(CRPC# OR MCRPC# OR HRPC# OR MHRPC# OR AIPC)/(TI; AB; UT)	72
20	FT=(PROSTATAKARZINOM# OR PROSTATAKREBS OR PROSTATATUMOR##)/(TI; AB)	8
21	12 TO 20	1156
22	FT=RANDOM?/(TI; AB)	7415
23	FT=PLACEBO?/(TI; AB; UT)	1202
24	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI; AB)	799
25	22 TO 24	7753
26	11 AND 21	9
27	26 AND 25	2

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel****ClinicalTrials.gov**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	22.09.2014
<b>Suchstrategie</b>	sipuleucel OR "sipuleucel-T" OR Provenge OR APC8015 OR "APC 8015" OR "Sip-T"
<b>Treffer</b>	31

**EU Clinical Trials Register**

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>
<b>Datum der Suche</b>	22.09.2014
<b>Suchstrategie A</b>	sipuleucel OR "sipuleucel-T" OR Provenge
<b>Treffer A</b>	2
<b>Suchstrategie B</b>	APC8015 OR "APC 8015"
<b>Treffer B</b>	0
<b>Suchstrategie C</b>	"Sip-T"
<b>Treffer C</b>	0

<b>Gesamtzahl Treffer (A+B+C)</b>	2
-----------------------------------	---

### International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	23.09.2014
<b>Suchstrategie A</b>	sipuleucel* OR sipuleucel-t
<b>Treffer A</b>	33 Treffer für 30 Studien
<b>Suchstrategie B</b>	Provence* OR Provence
<b>Treffer B</b>	33 Treffer für 30 Studien
<b>Suchstrategie C</b>	APC8015 OR APC 8015
<b>Treffer C</b>	4 Treffer für 4 Studien
<b>Gesamtzahl Treffer (A+B+C)</b>	70 Treffer für 64 Studien (mit Mehrfachnennungen) 33 Treffer für 30 Studien (ohne Mehrfachnennungen)

### Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

<b>Studienregister</b>	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	22.09.2014
<b>Suchstrategie A</b>	?sipuleucel? [Active Substance] oder ?sipuleucel? [Product Name/Code] oder ?sipuleucel? [Title] oder ?sipuleucel? [Textfelder] oder ?Provence? [Active Substance] oder ?Provence? [Product Name/Code] oder ?Provence? [Title] oder ?Provence? [Textfelder] oder 917381-47-6 [CAS-number])
<b>Treffer A</b>	5
<b>Suchstrategie B</b>	?APC8015? [Active Substance] oder ?APC8015? [Product Name/Code] oder ?APC8015? [Title] oder ?APC8015? [Textfelder] oder ?APC 8015? [Active Substance] oder ?APC 8015? [Product Name/Code] oder ?APC 8015? [Title] oder ?APC 8015? [Textfelder]
<b>Treffer B</b>	0

<b>Suchstrategie C</b>	?Sip-T? [Active Substance] oder ?Sip-T? [Product Name/Code] oder ?Sip-T? [Title] oder ?Sip-T? [Textfelder]
<b>Treffer C</b>	0
<b>Gesamtzahl Treffer (A+B+C)</b>	5

**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****Ausschlussgrund: falsche Intervention (n=3)**

- 1) George DJ, Nabhan C, Gomella LG, Whitmore JB, Frohlich MW. Subsequent treatment with APC8015F and its effect on survival in the control arm of phase III sipuleucel-t studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(7)
- 2) Gomella LG, Nabhan C, Whitmore JB, Frohlich MW, George DJ. Post-progression treatment with APC8015F may have prolonged survival of subjects in the control arm of sipuleucel-T phase III studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15)
- 3) Gomella LG, Nabhan C, DeVries T, Whitmore JB, Frohlich MW, George DJ. Impact of salvage therapy with APC8015F on the overall survival (OS) benefit achieved with sipuleucel-T in three phase III studies of metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15).

**Ausschlussgrund: Sekundärpublikation zur Überprüfung der Referenzliste auf zusätzlich relevante Primärstudien (n=10)**

- 4) An analysis to quantify the benefit of sip-T accounting for the crossover in the control arm of the IMPACT study. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2012;10(4):6-8.
- 5) Abraham J. Sipuleucel-T immunotherapy for advanced prostate cancer. *Community Oncology*. 2010;7(8):342-4.
- 6) Cersosimo RJ. New agents for the management of castration-resistant prostate cancer. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(11):1518-28.
- 7) Di Lorenzo G, Ferro M, Buonerba C. Sipuleucel-T (Provenge®) for castration-resistant prostate cancer. *BJU international*. 2012;110:99-104. (Online first 2011).

- 8) Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winkvist E, Hotte SJ, Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2013;25(7):406-30.
- 9) Lu C, Williams AK, Chalasani V, Martinez CH, Chin J. Immunotherapy for metastatic prostate cancer: Where are we at with sipuleucel-T? Expert opinion on biological therapy. 2011;11(1):99-108.
- 10) Patel PH, Kockler DR. Sipuleucel-T: a vaccine for metastatic, asymptomatic, androgen-independent prostate cancer. *The Annals of pharmacotherapy*. 2008;42(1):91-8.
- 11) Shao N, Wang Y, Jiang WY, Qiao D, Zhang SG, Wu Y, Zhang XX, Wang JL, Ding Y, Feng NH. Immunotherapy and endothelin receptor antagonists for treatment of castration-resistant prostate cancer. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2013;133(7):1743-50.
- 12) Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME, Higano C, Mulders P, Parker C et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *European urology* 2014;65(2):289-99.
- 13) West TA, Kiely BE, Stockler MR. Estimating scenarios for survival time in men starting systemic therapies for castration-resistant prostate cancer: A systematic review of randomised trials. *European Journal of Cancer* 2014; 50(11):1916–24.

**Ausschlussgrund: keine Volltextpublikation (Konferenzabstract) (n=22)**

- 14) Botrel TEA, Clark OAC, Pompeo ACL, Bretas FFH, Sadi MV, Ferreira U, Reis RBDR. Immunotherapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer (MCRPC): A systematic review and meta-analysis. *Value in Health*. 2012;15(7):412.
- 15) Dawson NA, Pessis DA, McNeel DG, Stubbs AC, Sheikh NA, Whitmore JB. Patients treated with sipuleucel-T who had prior docetaxel had positive immune responses and survival benefit. *European Journal of Cancer*. 2011;47:487-8.
- 16) Frohlich MW, Hall SJ, Schellhammer PF, Higano CS, Corman JM, Beer T, Small EJ, Pantuck A, Kassabian VS, Sims RB. Integrated safety results from 4 randomized, double-blind, placebo-controlled studies of sipuleucel-t. *Annals of Oncology*. 2010;21:275.

- 17) George DJ, Vogelzang N, Schellhammer PF, Higano CS, Frohlich MW, Kantoff PW. Survival results of the impact trial of sipuleucel-t for advanced prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2010;21:272.
- 18) Hall SJ, Schellhammer PF, Higano CS, Corman JM, Beer TM, Small EJ, Pantuck AJ, Kassabian VS, Stewart FP, Sims RB. Integrated safety results from four randomized, double-blind, placebo-controlled studies of sipuleucel-T. *Journal of Urology*. 2010;183(4):263.
- 19) Higano CS, Small EJ, Schellhammer PF, Kantoff P, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Nabhan C, Xu Y, Whitmore JB, Frohlich MW. Predictors of outcome and subgroup results from the integrated analysis of sipuleucel-T trials in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15)
- 20) McLeod DG, Quinn DI, Whitmore JB, Tabesh M. Sipuleucel-T in African Americans: A subgroup analysis of three phase III sipuleucel-T trials in advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15)
- 21) McLeod DG, Quinn DI, Cullen J, Whitmore JB. Sipuleucel-T in African Americans: A subgroup analysis of three phase 3 trials of sipuleucel-T in metastatic castrate resistant prostate cancer. *Journal of Urology*. 2012;187(4):388.
- 22) Petrylak DP, Dawson NA, Gardner T, Klotz L, Curti BD, Flanigan RC, Fishman MN, Xu Y, Whitmore JB, Frohlich MW. Persistence of immunotherapy survival effects of sipuleucel-T and relationship to postrandomization docetaxel use in phase III studies. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15)
- 23) Schellhammer P, Small EJ, Higano CS, Neumunaitis J, Peshwa M, Jones L, et al. Autologous dendritic cells pulsed with prostatic acid phosphatase (APC8015) for hormone refractory prostate cancer: a phase III randomized, double-blind, placebo controlled trial [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;21 (Pt 1):183.
- 24) Shore N, Corman J, Whitmore J, Sims R, Holman J. Central venous catheter utilization during the impact (D9902B) trial: A review of central venous catheter incidence and associated adverse events. *Urology*. 2011;78(3):283.
- 25) Shore N, Chodak G, Schellhammer P, Whitmore J, Sims R, Kantoff P. Overall survival benefit with sipuleucel-T by baseline PSA: An exploratory analysis from the phase 3 impact trial. *Urology*. 2012;80(3):31.

- 26) Sims RB, Wener MH, Dela Rosa CP, Lin LRC, Sheikh NA. Increased gamma globulin following immunotherapy with sipuleucel-T is associated with antigen-specific antibody responses. *Blood*. 2010;116(21)
- 27) Small EJ, Rini B, Higano C, Redfern C, Nemunaitis J, Valone F, et al. A randomized, placebo-controlled phase III trial of APC8015 in patients with androgen-independent prostate cancer (AiPCa) [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;382.
- 28) Small EJ, Higano CS, Kantoff PW, Whitmore JB, Frohlich MW, Petrylak DP. Time to disease-related pain after sipuleucel-T in asymptomatic patients with metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC): Results from 3 randomized phase III trials. *European Journal of Cancer*. 2011;47:484.
- 29) Small EJ, Higano CS, Kantoff PW, Whitmore JB, Frohlich MW, Petrylak DP. Time to disease-related pain after sipuleucel-T in asymptomatic patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC): Results from three randomized phase III trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15)
- 30) Small EJ, Higano CS, Kantoff PW, Whitmore JB, Frohlich MW, Petrylak DP. Time to disease-related pain (TDRP) following sipuleucel-T in asymptomatic patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC): Integrated results from three randomized phase 3 trials. *European Urology, Supplements*. 2012;11(1):123.
- 31) Small EJ, Higano CS, Kantoff PW, Whitmore JB, Frohlich MW, Petrylak DP. Relationship of sipuleucel-T with time to first use of opioid analgesics (TFOA) in patients (pts) with asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) on the IMPACT trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(6)
- 32) Chodak G, Schellhammer PF, Whitmore JB, Sims RB, Kantoff PW. Overall survival (OS) benefit with sipuleucel-T by baseline PSA: An exploratory analysis from the phase III IMPACT trial. *Journal of Clinical Oncology* 2012; 30(15).
- 33) Sheikh NA, De La Rosa, C. P., Frohlich MW, Urdal DL, Provost NM. Sipuleucel-T treatment results in sequential ex vivo activation of APCs and T cells during the culture step-evidence for in vivo immunological priming. *Cancer Research* 2010; 70(8).
- 34) Sheikh NA, De La Rosa, C. P., Kuan L-Y, Stewart FP, Frohlich MW, Urdal DL et al. Sipuleucel-T generates robust and persistent cellular and humoral immune responses-Results from the IMPACT trial. *Cancer Research* 2010; 70(8).

35) Wu S. Efficacy of new agents on advanced castration-refractory prostate cancer with RAPID progression. Journal of Clinical Oncology 2014; 32(4).

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)**

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

ClinicalTrials.gov			
Studie #	Studienbezeichnung, Studien-ID <sup>a</sup>	Referenz	Nicht erfülltes Einschlusskriterium
1	NCT02232230	1) 21st Century Oncology, Dendreon. A Multicenter Trial Enrolling Men With Advanced Prostate Cancer Who Are to Receive Combination Radiation and Sipuleucel-T [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232230">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02232230</a> .	E2, E3, E5
2	NCT01807065	2) City of Hope Medical Center, National Cancer Institute. Sipuleucel-T With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Hormone-Resistant Metastatic Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.07.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807065">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807065</a> .	E3
3	NCT00849290	3) Dendreon. Immunotherapy For Men With Objective Disease Progression On Protocol D9902 Part B (NCT00065442) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.03.2013 [Zugriff am 22.09.2014]. URL:	E2, E3, E5

	PB01	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849290">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00849290</a> .	
4	NCT00715104  P07-1	4) Dendreon, University of California, San Francisco. Sipuleucel-T as Neoadjuvant Treatment in Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715104">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715104</a> .	E1, E3
5	NCT00901342  P09-1	5) Dendreon. Open Label Study of Sipuleucel-T [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901342">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901342</a> .	E3, E5
6	NCT01338012  P10-1	6) Dendreon. Sipuleucel-T in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients Previously Treated on Dendreon Study P-11 (NCT00779402) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.07.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338012">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338012</a> .	E3, E5
7	NCT01981122  P12-2	7) Dendreon. A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 22.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981122">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01981122</a> .	E2, E3
8	NCT01727154  P11-4	8) Dendreon. Immune Monitoring Protocol in Men With Prostate Cancer Enrolled in a Clinical Trial of Sipuleucel-T [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727154">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727154</a> .	E3, E5
9	NCT00779402	9) Dendreon. Provenge (TM) for the Treatment of Hormone Sensitive Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014].	E1

	P11	URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00779402">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00779402</a> .	
10	NCT01306890  P10-3	10) Dendreon. A Registry of Sipuleucel-T Therapy in Men With Advanced Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.02.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306890">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306890</a> .	E3, E5
11	NCT01477749  P11-1	11) Dendreon. Sipuleucel-T Manufacturing Demonstration Study [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.04.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477749">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477749</a> .	E3, E5
12	NCT01487863  P11-3	12) Dendreon. Concurrent Versus Sequential Treatment With Sipuleucel-T and Abiraterone in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.02.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487863">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01487863</a> .	E2, E3
13	NCT00715078  P07-2	13) Dendreon. To Evaluate Sipuleucel-T Manufactured With Different Concentrations of Prostate Adenocarcinoma (PA2024) Antigen [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 02.07.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715078">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00715078</a> .	E3
14	NCT01431391  P10-2	14) Dendreon. Sequencing of Sipuleucel-T and ADT in Men With Non-metastatic Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 20.01.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431391">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431391</a> .	E1, E2, E3

15	NCT02036918  Pro00047231	15) Duke University. Dendreon Lymph Node Biopsy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036918">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036918</a> .	E3
16	NCT01881867	16) Fred Hutchinson Cancer Research Center, National Cancer Institute. Biological Therapy With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881867">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01881867</a> .	E2, E3
17	NCT01420965  11-C-0231	17) Georgia Regents University. Sipuleucel-T, CT-011, and Cyclophosphamide for Advanced Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420965">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01420965</a> .	E3
18	NCT01804465  CC#12557	18) Lawrence Fong, Anderson Cancer Center, M.D., Bristol-Myers, Squibb, Dendreon, University of California, San Francisco. A Randomized Phase 2 Trial of Combining Sipuleucel-T With Immediate vs. Delayed CTLA-4 Blockade for Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.06.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804465">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01804465</a> .	E2, E3
19	NCT01274572  MC 10-11	19) Mary Crowley Medical Research Center. Blood for Immune Response to Provenge® in HRPC [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.06.2011 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01274572">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01274572</a> .	E3, E5
20	NCT01560923	20) Masonic Cancer Center, University of Minnesota. Phase II Study of	E3

	2011LS109	Sipuleucel-T and Indoximod for Patients With Refractory Metastatic Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.07.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560923">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01560923</a> .	
21	NCT02237170  GCO 11-1689	21) Mount Sinai School of Medicine. Immune Monitoring on Sipuleucel-T [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.09.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02237170">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02237170</a> .	E3, E5
22	NCT00027599	22) National Cancer Institute. APC8015 and Bevacizumab in Treating Patients With Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 08.02.2013 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027599">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027599</a> .	E2, E3, E5
23	NCT02042053	23) New York University School of Medicine, Dendreon. PET/MR Assessment of Sipuleucel T Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042053">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02042053</a> .	E3, E5
24	NCT01832870	24) Prostate Oncology Specialists, Inc. Sipuleucel-T and Ipilimumab for Advanced Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 24.03.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832870">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01832870</a> .	E2, E3, E5
25	NCT02159950	25) Roswell Park Cancer Institute, National Cancer Institute. Sipuleucel-T With or Without Tasquinimod in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 09.06.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159950">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159950</a> .	E3

26	NCT01833208	26) Roswell Park Cancer Institute, National Cancer Institute, Dendreon. Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Receiving Sipuleucel-T [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833208">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833208</a> .	E3, E5
27	NCT01818986	27) University of Texas Southwestern Medical Center. Sipuleucel-T and Stereotactic Ablative Body Radiation (SABR) for Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.05.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818986">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01818986</a> .	E3, E5
28	NCT01706458  CO11816	28) University of Wisconsin, Madison, Dendreon. Provenge With or Without pTVG-HP DNA Booster Vaccine in Prostate Cancer [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.08.2014 [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706458">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01706458</a> .	E3
EU Clinical Trials Register			
1	EUDRA-CT 2011-001192- 39	29) Dendreon. An open-label study of sipuleucel-T in European men with metastatic, castrate resistant prostate cancer [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001192-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001192-39</a> .	E3, E5
2	EUDRA-CT 2012-005665- 12	30) Medivation Inc. A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005665-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005665-12</a> .	E1

ICTRP <sup>b</sup>			
1	NCT02232230	<p>31) 21st Century Oncology. A Multicenter Trial Enrolling Men With Advanced Prostate Cancer Who Are to Receive Combination Radiation and Sipuleucel-T [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 15.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232230">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232230</a>.</p> <p>32) 21st Century Oncology. A Multicenter Trial Enrolling Men With Advanced Prostate Cancer Who Are to Receive Combination Radiation and Sipuleucel-T [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 15.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232230">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02232230</a>.</p>	E2, E3, E5
2	NCT01807065	<p>33) City of Hope Medical Center. Sipuleucel-T With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Hormone-Resistant Metastatic Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 04.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807065</a>.</p> <p>34) City of Hope Medical Center. Sipuleucel-T With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Hormone-Resistant Metastatic Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 04.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807065</a>.</p>	E3
3	NCT00715104	<p>35) Dendreon. Sipuleucel-T as Neoadjuvant Treatment in Prostate Cancer NeoACT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL:</p>	E1, E3

	P07-1	<p><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715104">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715104</a>.</p> <p>36) Dendreon. Sipuleucel-T as Neoadjuvant Treatment in Prostate Cancer NeoACT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715104">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715104</a>.</p>	
4	NCT00901342  P09-1	<p>37) Dendreon. Open Label Study of Sipuleucel-T [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901342</a>.</p> <p>38) Dendreon. Open Label Study of Sipuleucel-T [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901342">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00901342</a>.</p>	E3, E5
5	NCT01338012  P10-1	<p>39) Dendreon. Sipuleucel-T in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients Previously Treated on Dendreon Study P-11 (NCT00779402) [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 14.07.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338012">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338012</a>.</p> <p>40) Dendreon. Sipuleucel-T in Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients Previously Treated on Dendreon Study P-11 (NCT00779402) [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 14.07.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338012">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01338012</a>.</p>	E3, E5
6	NCT01981122	41) Dendreon. A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in	E2, E3

	P12-2	<p>Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981122">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981122</a>.</p> <p>42) Dendreon. A Study of Sipuleucel-T With Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981122">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981122</a>.</p>	
7	NCT01727154  P11-4	<p>43) Dendreon. Immune Monitoring Protocol in Men With Prostate Cancer Enrolled in a Clinical Trial of Sipuleucel-T PRIME [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727154">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727154</a>.</p> <p>44) Dendreon. Immune Monitoring Protocol in Men With Prostate Cancer Enrolled in a Clinical Trial of Sipuleucel-T PRIME [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727154">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727154</a>.</p>	E3, E5
8	NCT00779402  P11	<p>45) Dendreon. Provenge (TM) for the Treatment of Hormone Sensitive Prostate Cancer PROTECT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00779402">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00779402</a>.</p> <p>46) Dendreon. Provenge (TM) for the Treatment of Hormone Sensitive Prostate Cancer PROTECT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform</p>	E1

		<p>(ICTRP). 18.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00779402">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00779402</a>.</p> <p>47) Dendreon. Provenge (TM) for the Treatment of Hormone Sensitive Prostate Cancer PROTECT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 18.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00779402">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00779402</a>.</p>	
9	NCT01306890  P10-3	<p>48) Dendreon. A Registry of Sipuleucel-T Therapy in Men With Advanced Prostate Cancer PROCEED [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 10.03.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306890">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306890</a>.</p> <p>49) Dendreon. A Registry of Sipuleucel-T Therapy in Men With Advanced Prostate Cancer PROCEED [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 10.03.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306890">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01306890</a>.</p>	E3, E5
10	NCT01477749  P11-1  EUDRA-CT 2011-001192- 39	<p>50) Dendreon. Sipuleucel-T Manufacturing Demonstrating Study [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.08.2013 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-GB</a>.</p> <p>51) Dendreon. Sipuleucel-T Manufacturing Demonstrating Study [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 19.08.2013 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-GB</a>.</p> <p>52) Dendreon. Sipuleucel-T Manufacturing Demonstration Study [Online]. In:</p>	E3, E5

		<p>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 14.07.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-AT</a>.</p> <p>53) Dendreon. Sipuleucel-T Manufacturing Demonstration Study [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 02.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-NL</a>.</p> <p>54) Dendreon. Sipuleucel-T Manufacturing Demonstration Study [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 12.05.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477749">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477749</a>.</p> <p>55) Dendreon. Sipuleucel-T Manufacturing Demonstration Study [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 14.07.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-AT</a>.</p> <p>56) Dendreon. Sipuleucel-T Manufacturing Demonstration Study [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 02.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001192-39-NL</a>.</p> <p>57) Dendreon. Sipuleucel-T Manufacturing Demonstration Study [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 12.05.2014 [Zugriff</p>	
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477749">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01477749</a> .	
11	NCT01487863  P11-3	58) Dendreon. Concurrent Versus Sequential Treatment With Sipuleucel-T and Abiraterone in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 10.03.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487863">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487863</a> .  59) Dendreon. Concurrent Versus Sequential Treatment With Sipuleucel-T and Abiraterone in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC) [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 10.03.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487863">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01487863</a> .	E2, E3
12	NCT00715078  P07-2	60) Dendreon. To Evaluate Sipuleucel-T Manufactured With Different Concentrations of PA2024 Antigen ProACT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 05.08.2013 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715078">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715078</a> .  61) Dendreon. To Evaluate Sipuleucel-T Manufactured With Different Concentrations of PA2024 Antigen ProACT [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 05.08.2013 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715078">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00715078</a> .	E3
13	NCT01431391	62) Dendreon. Sequencing of Sipuleucel-T and ADT in Men With Non-metastatic Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.02.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL:	E1, E2, E3

	P10-2	<p><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431391</a>.</p> <p>63) Dendreon. Sequencing of Sipuleucel-T and ADT in Men With Non-metastatic Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 03.02.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01431391</a>.</p>	
14	NCT02036918  Pro00047231	<p>64) Duke University. Dendreon Lymph Node Biopsy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 11.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036918</a>.</p> <p>65) Duke University. Dendreon Lymph Node Biopsy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 11.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036918">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036918</a>.</p>	E3
15	NCT01881867	<p>66) Fred Hutchinson Cancer Research Cente. Biological Therapy With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 09.06.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881867</a>.</p> <p>67) Fred Hutchinson Cancer Research Cente. Biological Therapy With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 09.06.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881867">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01881867</a>.</p>	E2, E3
16	NCT01420965	68) Georgia Regents Universit. Sipuleucel-T, CT-011, and Cyclophosphamide for	E3

	11-C-0231	<p>Advanced Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 28.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01420965">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01420965</a>.</p> <p>69) Georgia Regents Universit. Sipuleucel-T, CT-011, and Cyclophosphamide for Advanced Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 28.08.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01420965">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01420965</a>.</p>	
17	NCT01804465  CC#12557	<p>70) Lawrence Fong. A Randomized Phase 2 Trial of Combining Sipuleucel-T With Immediate vs. Delayed CTLA-4 Blockade for Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 07.07.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01804465">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01804465</a>.</p> <p>71) Lawrence Fong. A Randomized Phase 2 Trial of Combining Sipuleucel-T With Immediate vs. Delayed CTLA-4 Blockade for Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 07.07.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01804465">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01804465</a>.</p>	E2, E3
18	NCT01274572  MC 10-11	<p>72) Mary Crowley Medical Research Center. Blood for Immune Response to Provenge® in HRPC [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274572</a>.</p> <p>73) Mary Crowley Medical Research Center. Blood for Immune Response to Provenge® in HRPC [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274572</a>.</p>	E3, E5

19	NCT01560923  2011LS109	<p>74) Masonic Cancer Center. Phase II Study of Sipuleucel-T and Indoximod for Patients With Refractory Metastatic Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 21.07.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01560923">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01560923</a>.</p> <p>75) Masonic Cancer Center. Phase II Study of Sipuleucel-T and Indoximod for Patients With Refractory Metastatic Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 21.07.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01560923">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01560923</a>.</p>	E3
20	NCT02237170  GCO 11-1689	<p>76) Mount Sinai School of Medicin. Immune Monitoring on Sipuleucel-T PROVENGE [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 15.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237170">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237170</a>.</p> <p>77) Mount Sinai School of Medicin. Immune Monitoring on Sipuleucel-T PROVENGE [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 15.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237170">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02237170</a>.</p>	E3, E5
21	NCT00027599	<p>78) University of California. APC8015 and Bevacizumab in Treating Patients With Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027599">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027599</a>.</p> <p>79) University of California. APC8015 and Bevacizumab in Treating Patients With Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL:</p>	E2, E3, E5

		<p><a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027599">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027599</a>.</p> <p>80) University of California. APC8015 and Bevacizumab in Treating Patients With Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 17.10.2012 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027599">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00027599</a>.</p>	
22	NCT02042053	<p>81) New York University School of Medicine. PET/MR Assessment of Sipuleucel T Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042053">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042053</a>.</p> <p>82) New York University School of Medicine. PET/MR Assessment of Sipuleucel T Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042053">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042053</a>.</p>	E3, E5
23	NCT01832870	<p>83) Prostate Oncology Specialists Inc. Sipuleucel-T and Ipilimumab for Advanced Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 14.04.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832870</a>.</p> <p>84) Prostate Oncology Specialists Inc. Sipuleucel-T and Ipilimumab for Advanced Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 14.04.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01832870</a>.</p>	E2, E3, E5
24	NCT02159950	<p>85) Roswell Park Cancer Institute. Sipuleucel-T With or Without Tasquinimod in</p>	E3

		<p>Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 30.06.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159950</a>.</p> <p>86) Roswell Park Cancer Institute. Sipuleucel-T With or Without Tasquinimod in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 30.06.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159950</a>.</p>	
25	NCT01833208	<p>87) Roswell Park Cancer Institute. Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Receiving Sipuleucel-T [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833208">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833208</a>.</p> <p>88) Roswell Park Cancer Institute. Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer Receiving Sipuleucel-T [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 01.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833208">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01833208</a>.</p>	E3, E5
26	NCT01818986	<p>89) University of Texas Southwestern Medical Center. Sipuleucel-T and Stereotactic Ablative Body Radiation (SABR) for Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 02.06.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818986">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818986</a>.</p> <p>90) University of Texas Southwestern Medical Center. Sipuleucel-T and</p>	E3, E5

		Stereotactic Ablative Body Radiation (SABR) for Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer (mCRPC) [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 02.06.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818986">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01818986</a> .	
27	NCT01706458  CO11816	91) University of Wisconsin. Provenge With or Without pTVG-HP DNA Booster Vaccine in Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 08.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706458</a> .  92) University of Wisconsin. Provenge With or Without pTVG-HP DNA Booster Vaccine in Prostate Cancer [Online]. In: International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). 08.09.2014 [Zugriff am 23.09.2014]. URL: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01706458</a> .	E3
PharmNet.Bund			
1	EUDRA-CT 2010-021870- 12	93) Active Biotech. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tasquinimod in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [Online]. In: PharmNet.Bund. [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	E2, E3
2	EUDRA-CT 2010-023382- 22	94) Astellas Pharma Europe. Phase I/II, multi-center, open label study to assess the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and anti-tumor activity of ASP9521 in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer [Online]. In: PharmNet.Bund. [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	E2, E3
3	EUDRA-CT 2009-016217-	95) Bristol-Myers Squibb International Corporatio. Randomized, Double-Blind, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy of Ipilimumab vs Placebo in	E2, E3

	23	Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients with Metastatic Chemotherapy-Naïve Castration Resistant Prostate Cancer Revised Protocol Number 03 incorporating Amendment 08+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 3.0 dated 11-Jan-10)+ Protocol Amendment 07 - Site Specific (version 1.0 dated 02-Jan-14) [Online]. In: PharmNet.Bund. [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	
4	EUDRA-CT 2011-006314-14	96) CureVac GmbH. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase I/II Trial of RNActive®-derived Cancer Vaccine (CV9104) in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients with Metastatic Castrate-refractory Prostate Cancer [Online]. In: PharmNet.Bund. [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	E2, E3
5	EUDRA-CT 2012-004322-24	97) Janssen Research & Development. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer [Online]. In: PharmNet.Bund. [Zugriff am 22.09.2014]. URL: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> .	E1, E2, E3
<p><sup>a</sup> Zusätzlich zu der Studien-ID aus dem Studienregister sind auch noch weitere Studienbezeichnungen genannt.</p> <p><sup>b</sup> Im ICTRP Search Portal kam es zu Mehrfachnennungen. Das Suchportal erfordert einfache Suchstrategien, weshalb mehrere Teilsuchen durchgeführt wurden, die teilweise mehrmals zur selben Studie führten.</p>			

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 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 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMPACT (D9902B)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sipuleucel-T im Vergleich zu Placebo bei Männern mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III Studie Zuteilungsverhältnis: 2:1 (Sipuleucel-T - Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Studie D9902B begann mit Änderung 5 (21. Mai 2003)</p> <p>Studie D9902B ist Teil von Protokoll D9902, das in zwei Teilen durchgeführt wurde: Teil A (D9902A) begann mit dem ursprünglichen Protokoll und dauerte bis einschließlich Änderung 4 (12. März 2001), und schloss Patienten mit asymptomatischem mCRPC ein. Studie D9902A wird später beschrieben. Der an dieser Stelle beschriebene Teil B (D9902B) begann mit Änderung 5 (21. Mai 2003) und schloss ursprünglich nur Patienten mit Gleason Score <math>\leq 7</math> ein.</p> <p>Da Daten aus veröffentlichten Studien andeuteten, dass Krankheitsprogression und Überlebensraten für minimal symptomatische Patienten ähnlich denen von asymptomatischen CRPC Patienten sind, waren ab Änderung 7 (11. Oktober 2005) zusätzlich zu asymptomatischen auch minimal symptomatische Probanden sowie Probanden ungeachtet ihres Gleason Scores für den Studieneinschluss geeignet. Die Studien D9902A und D9902B wurden separat ausgewertet.</p> <p>Das erste Protokoll (Änderung 5 vom 21. Mai 2003) wurde mittels 3 Änderungen überarbeitet:            Protokolländerung 6 (29. April 2004)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der Studienzentren auf 80 erhöht</li> <li>• Ausschluss von Patienten mit einem vorherigen Gleason Score <math>\geq 8</math> wurde aufgehoben (die Anforderung für einen Gleason Score <math>\leq 7</math>, zentral bewertet vom Primärtumor, blieb unverändert)</li> <li>• Wegfall der tertiären Endpunkte bezüglich Opioidanalgetika-Gebrauch und Zeit bis Analgetika-Wechsel</li> <li>• Zusätzliche 28-Tage Washout-Periode für Patienten, die Opioidanalgetika vor Studieneintritt eingenommen haben</li> <li>• Studienteilnahme erlaubt für Patienten, die <math>\geq 3</math> Monate vor Studieneintritt mit Chemotherapie behandelt wurden, vorausgesetzt sie erfüllten gewisse Anforderungen</li> <li>• Ausschluss von Patienten mit jeglicher bekannter Allergie, Intoleranz oder anderer Kontraindikation für Kontrastmittel bei CT</li> <li>• Aufhebung der Regelung, dass Langzeit-Follow-Up über Telefon durchgeführt werden kann, da eine zusätzliche Laboruntersuchung Besuche des Studienzentrums erfordert</li> <li>• Zusätzlicher Abschnitt unter ‚Statistische Considerations‘ über die</li> </ul>

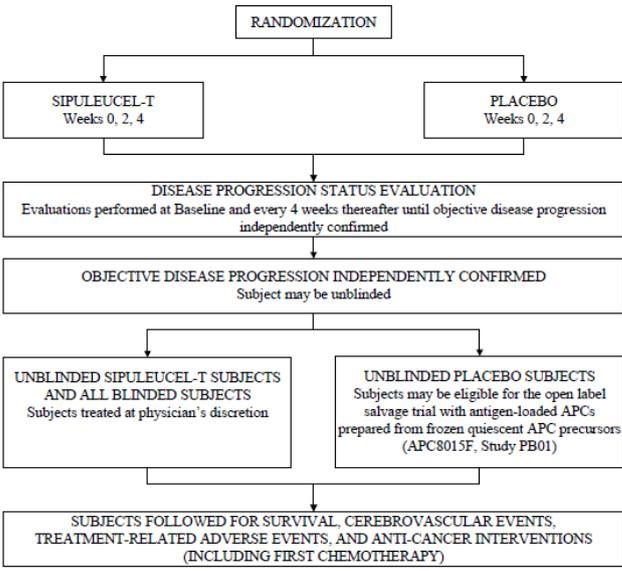
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Möglichkeit einer Interimsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wechsel von NCI Common Toxicity Criteria, Version 2 zu NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3</li> </ul> <p>Protokolländerung 7 (11. Oktober 2005)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlängertes Gesamtüberleben als primärer Endpunkt</li> <li>• Zeit bis zur Krankheitsprogression jetzt sekundärer Endpunkt</li> <li>• Wegfall der Endpunkte Zeit bis krankheitsbedingtem Schmerz, Tumoransprechrage, Dauer des Ansprechens und skelettale Morbiditätsrate</li> <li>• Zusätzliche tertiäre Endpunkte PSA Verdoppelungszeit und Immunantwort auf PA2024</li> <li>• Einschluss von Patienten mit Gleason Score &gt;7 erlaubt</li> <li>• Studienpopulation geändert auf Einschluss von minimal symptomatischen Patienten</li> <li>• Geschätzte Anzahl der Studienzentren geändert auf 90</li> <li>• Geplante Studiengröße von 275 Patienten erhöht auf circa 450 bis 550 Patienten</li> <li>• Änderung des Kapitels über Hintergrund und Rationale durch Aufnahme von finalen Überlebensdaten der vorherigen randomisierten Studien D9901 und D9902A.</li> <li>• Anforderung ergänzt, dass Sipuleucel-T oder Placebo bis zur Infusion in der gekühlten Verpackung verbleiben muss</li> <li>• Immunmonitoring Blutprobe als zusätzlicher Labortest zu Studienbeginn, in Woche 6, Woche 14, Woche 26 und Follow-up nach 2 Monaten</li> <li>• Dokumentation der ersten Chemotherapie nach Krankheitsprogression auf Prüfbogen, zusätzlich zur ersten Krebstherapie</li> <li>• Angabe von Datum und Todesursache in der Quelldokumentation erforderlich und Sterbeurkunde sollte wenn möglich eingeholt werden</li> <li>• Cox PHR Modell wurde als geplante statistische Methode für die Endpunkte Überleben und objektive Krankheitsprogression angegeben</li> <li>• Änderung des Schwellenwerts für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) infolge der Leukapherese oder Anlage eines zentralen Venenkatheters von &gt;3% auf &gt;5%; Änderung des Schwellenwerts für schwerwiegende Infusionsreaktionen von 2% der Infusionen auf 5% der Patienten</li> </ul> <p>Änderung 8 (3. Januar 2008) beinhaltet Änderungen des Statistischen Analyseplans (Änderung mit gleichem Datum)</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Erwachsene Männer mit einem asymptomatischen oder minimal symptomatischen kastrationsresistenten Prostatakarzinom.</p> <p>Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien stammen aus Protokolländerung 8 (03. Januar 2008). Das ursprüngliche Studienprotokoll war Protokolländerung 5 (21. Mai 2003), welches 3</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mal geändert wurde. Vor Änderung 8 erfolgten die unter 3b beschriebenen relevanten Änderungen, die folgende Änderungen bezüglich Ein- und Ausschlusskriterien beinhalteten:</p> <p><u>Protokolländerung 6 (29. April 2004):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss von Patienten mit einem vorherigen Gleason Score <math>\geq 8</math> wurde aufgehoben (die Anforderung für einen Gleason Score <math>\leq 7</math>, zentral bewertet vom Primärtumor, blieb unverändert)</li> </ul> <p><u>Protokolländerung 7 (11. Oktober 2005):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss von Patienten mit Gleason Score <math>&gt; 7</math> erlaubt</li> <li>• Studienpopulation geändert auf Einschluss von minimal symptomatischen Patienten</li> <li>• Lokaler anstelle eines zentralen Pathologieberichts war für das Gleason Scoring erlaubt, wenn die Primärtumorprobe nicht mehr vorlag</li> </ul> <p><u>Protokolländerung 8 (3. Januar 2008):</u></p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Studienbeginn</li> <li>2. Histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata. Ein Gewebestück oder Schnitte des Primärtumors wurden vor der Registrierung ins pathologische Zentrallabor zur Bestätigung eines Adenokarzinoms der Prostata und zum erneuten Gleason-Score Grading geschickt. In Ausnahmefällen, wenn der Primärtumor nicht mehr vorlag, wurde mit Zustimmung von Dendreon der Pathologiebefund mit einem eindeutig angegebenen Gleason-Score anerkannt.</li> <li>3. Metastasen in Weichgewebe und/oder Knochen, die mittels Knochenszintigraphie und/oder Computertomographie (CT) des Abdomens und Beckens bei Baseline nachgewiesen wurden. Patienten, deren Metastasen nur im Thorax-CT nachgewiesen wurden, waren nicht teilnahmberechtigt.</li> <li>4. CRPC: Patienten mit einer aktuellen oder früheren Krankheitsprogression begleitend zu chirurgischer oder medikamentöser Kastration, nachgewiesen durch PSA-Anstieg ODER Progression des messbaren Tumorbefalls ODER Progression des nicht messbaren Tumorbefalls gemäß folgender Definition: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA: Zwei aufeinanderfolgende PSA-Werte im Abstand von mindestens 14 Tagen von je <math>\geq 5,0</math> ng/ml und <math>\geq 50</math> % über dem minimalen PSA, der während der Kastrationstherapie gemessen wurde, oder über dem Wert vor der Behandlung, wenn kein Ansprechen vorlag.</li> <li>• Messbarer Tumorbefall (gemäß Definition im Prüfplanabschnitt 7.1.1): <math>\geq 50</math> % Anstieg der Summe der Kreuzprodukte aller messbaren Läsionen oder Entstehung jeglicher neuer Läsionen. Die Veränderung wurde im Vergleich zum besten Ansprechen auf die Kastrationstherapie oder, wenn kein Ansprechen vorlag, gegenüber den Maßnahmen vor der Kastration bestimmt</li> <li>• Nicht messbarer Tumorbefall (gemäß Definition im Prüfplanabschnitt 7.1.2): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Weichgewebetumor: Auftreten einer oder mehrerer</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>neuer Läsionen und/oder eindeutige Verschlechterung des nicht messbaren Tumorbefalls im Vergleich zu den bildgebenden Untersuchungen während der Kastrationstherapie oder zu den Untersuchungen vor der Kastration, wenn kein Ansprechen vorlag.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Knochentumor: Auftreten zweier oder mehrerer neuer Bereiche einer abnormalen Anreicherung in der Knochenszintigraphie im Vergleich zu den bildgebenden Untersuchungen während der Kastrationstherapie oder zu den Untersuchungen vor der Kastration, wenn kein Ansprechen vorlag. Eine vermehrte Anreicherung vorbestehender Läsionen in der Knochenszintigraphie stellte keine Progression dar.</li> </ul> <p>5. Serum-PSA <math>\geq 5,0</math> ng/ml.</p> <p>6. Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau (<math>&lt; 50</math> ng/dl) durch medikamentöse oder chirurgische Kastration. Eine chirurgische Kastration sollte mindestens drei Monate vor der Registrierung stattgefunden haben. Patienten, die nicht chirurgisch kastriert wurden, sollten Medikamente zur medikamentösen Kastration erhalten, die Therapie mindestens drei Monate vor der Registrierung begonnen und bis zur nachgewiesenen, objektiven Krankheitsprogression fortgeführt haben.</p> <p>7. Lebenserwartung von mindestens sechs Monaten.</p> <p>8. Männer im Alter von über 18 Jahren.</p> <p>9. Ausreichende Blut-, Nieren- und Leberfunktion, belegt anhand folgender Parameter:</p> <p>Leukozyten (WBC) <math>\geq 2.500</math> Zellen/<math>\mu</math>l  Neutrophile (ANC) <math>\geq 1.000</math> Zellen/<math>\mu</math>l  Thrombozyten <math>\geq 100.000</math> Zellen/<math>\mu</math>l  Hämoglobin (Hb) <math>\geq ,0</math> g/dl  Kreatinin <math>\leq 2,0</math> mg/dl  Gesamtbilirubin <math>\leq</math> das 2-Fache der oberen Normgrenze (ULN)  Aspartat-Aminotransaminase (AST, SGOT) <math>\leq 2,5</math> x ULN  Alanin-Aminotransaminase (ALT, SGPT) <math>\leq 2,5</math> x ULN</p> <p>10. Negative serologische Tests auf Humanes Immundefizienz-Virus (HIV) 1 und 2, humanes T-lymphotropes Virus (HTLV)-1 sowie Hepatitis B und C.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorliegen von Lungen-, Leber- oder bekannten Hirnmetastasen, malignen Pleuraergüssen oder malignem Aszites.</li> <li>2. Mittelschwere oder schwere Symptomatik der metastasierten Erkrankung. Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden ausgeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erforderliche Behandlung mit Opioid-Analgetika aus beliebigem Grund innerhalb 21 Tagen vor der Registrierung.</li> <li>• Durchschnittlicher wöchentlicher Schmerz-Score von 4 oder höher auf der visuellen 10-Punkte-Analogskala (VAS) im Schmerzprotokoll der Registrierung.</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3. Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) <math>\geq 2</math> (gemäß Prüfplananhang 1).</p> <p>4. Anwendung nichtsteroidaler Antiandrogene (z. B. Flutamid, Nilutamid oder Bicalutamid) innerhalb sechs Wochen vor der Registrierung.</p> <p>Patienten, bei denen es zu einer Antiandrogen-Entzugsreaktion gekommen ist, definiert als <math>\geq 25</math> % PSA-Abfall nach Absetzen eines nichtsteroidalen Antiandrogens, konnten nur an der Studie teilnehmen, wenn der PSA-Wert über den Tiefstwert nach Absetzen des Antiandrogens gestiegen war. Zur Überprüfung musste bei Patienten, die Antiandrogene erhielten und für die Studie gescreent wurden, kurz vor Absetzen des Antiandrogens das PSA bestimmt werden. Anschließend wurde PSA <math>\geq 4</math> Wochen (Flutamid) bzw. <math>\geq</math> sechs Wochen (Bicalutamid und Nilutamid) nach Absetzen des Antiandrogens und vor der Registrierung bestimmt.</p> <p>5. Chemotherapeutische Behandlung innerhalb von sechs Monaten vor der Registrierung mit den im Folgenden aufgeführten Ausnahmen.</p> <p>Eine chemotherapeutische Behandlung innerhalb von <math>\geq</math> drei Monaten vor der Registrierung war zulässig, wenn alle folgenden Kriterien erfüllt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA war nach der Chemotherapie <math>\geq</math> dem PSA vor der Chemotherapie oder dem PSA-Tiefstwert während der Chemotherapie.</li> <li>• Die Knochenszintigraphie nach der Chemotherapie war nicht besser als die Knochenszintigraphie vor der Chemotherapie.</li> <li>• Bei Patienten mit Lymphknotenbefall, der per CT oder einem anderen bildgebenden Verfahren kontrolliert wird, hat die bildgebende Untersuchung nach der Chemotherapie im Vergleich zur bildgebenden Untersuchung vor der Chemotherapie keine Abnahme der Größe oder Anzahl pathologisch vergrößerter Lymphknoten ergeben.</li> </ul> <p>Außerdem wurden Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Registrierung mehr als zwei Chemotherapie-Schemata erhalten hatten, ausgeschlossen.</p> <p>6. Beginn oder Abbruch einer Therapie mit Bisphosphonaten innerhalb 28 Tagen vor der Registrierung. Patienten, die Bisphosphonate einnahmen, durften die Dosierung erst nach unabhängiger Bestätigung der objektiven Krankheitsprogression ändern.</p> <p>7. Behandlung mit einem der folgenden Arzneimittel oder Eingriffe innerhalb von 28 Tagen vor der Registrierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Gabe von Corticosteroiden. Die inhalative, intranasale oder lokale Anwendung von Steroiden war zulässig.</li> <li>• Externe Strahlentherapie oder Operation.</li> <li>• PC-SPES (oder PC-SPEC) oder Sägepalme.</li> <li>• Megestrolacetat (Megace®), Diethylstilbestrol (DES) oder Cyproteronacetat.</li> <li>• Ketoconazol.</li> <li>• 5-<math>\alpha</math>-Reduktasehemmer (z. B. Finasterid [Proscar®], Dutasterid</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>[Avodart®]).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Dosen Calcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>VitD] (d. h. &gt;7,0 µg/Woche).</li> <li>• Jede andere systemische Therapie des Prostatakarzinoms (ausgenommen zur medikamentösen Kastration).</li> </ul> <p>8. Behandlung mit einem Impfstoff als Prüfpräparat innerhalb von zwei Jahren vor der Registrierung oder Behandlung mit einem anderen Prüfpräparat innerhalb von 28 Tagen vor der Registrierung.</p> <p>9. Teilnahme an einer früheren Studie mit Sipuleucel-T, unabhängig davon, ob der Patient Sipuleucel-T oder Placebo erhalten hat.</p> <p>10. Pathologische Frakturen oder drohende pathologische Frakturen von langen Röhrenknochen (Corticalis-Erosion von &gt;50 % in der Röntgenaufnahme) oder Rückenmarkskompression.</p> <p>11. Morbus Paget der Knochen.</p> <p>12. Krebs (ausgenommen Prostatakrebs) im Stadium III oder höher in der Vergangenheit. Ein Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom muss adäquat behandelt worden sein, und der Teilnehmer musste zum Zeitpunkt der Registrierung diesbezüglich tumorfrei sein. Teilnehmer mit Krebs im Stadium I oder II in der Vergangenheit mussten adäquat behandelt worden sein und bei Registrierung seit ≥drei Jahren tumorfrei sein.</p> <p>13. Aus beliebigem Grund erforderliche immunsuppressive Therapie.</p> <p>14. Infektion, die eine parenterale Antibiotikagabe erfordert oder Fieber hervorruft (Temperatur &gt;100,5 °F oder 38,1 °C) innerhalb einer Woche vor der Registrierung.</p> <p>15. Bekannte Allergie, Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen das für die im Prüfplan angegebene CT-Untersuchung erforderliche Kontrastmittel.</p> <p>16. Jede medikamentöse Intervention oder andere Erkrankung, die nach Einschätzung des leitenden Prüfarztes oder des Monitors von Dendreon die Einhaltung der Studienbestimmungen oder die Studienziele anderweitig beeinträchtigen könnten.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt in 75 Zentren in zwei Ländern Länder: USA und Kanada
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Sipuleucel-T:</u></p> <p>Die Patienten unterzogen sich 3 Leukapherese Vorgängen, auf welche 2-3 Tage später jeweils eine IV Infusion mit Sipuleucel-T (Dosis: Sämtliches Sipuleucel-T, das aus einem einzigen Leukapherese Vorgang hergestellt werden konnte, mindestens 20 x 10<sup>6</sup> CD54+ Zellen) folgte. Die Behandlung erfolgte in etwa alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4).</p> <p><u>Placebo:</u></p> <p>Placebo war ein autologes Zellprodukt, das in identischer Weise wie Sipuleucel-T gewonnen, jedoch nicht mit PA2024 aktiviert oder als Zellkultur angelegt wurde.</p> <p>Die Patienten unterzogen sich 3 Leukapherese Vorgängen, auf welche 2-3 Tage später jeweils eine IV Infusion mit Placebo (Dosis: ca. 1/3 der inaktiven APCs (antigenpräsentierenden Zellen), das aus einem einzigen Leukapherese Vorgang hergestellt werden konnte) folgte. Die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung erfolgte in etwa alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4).</p> <p><u>Administration:</u></p> <p>Patienten wurden vor der Infusion mit Acetaminophen und einem Antihistaminikum wie z.B. Diphenylhydramin vorbehandelt. Die Infusion wurde innerhalb von 60 Minuten über einen intravenösen Zugang, der für Bluttransfusionen geeignet ist (jedoch ohne Zellfilter), verabreicht. Nach der Infusion wurden die Patienten mindestens 30 Minuten beobachtet.</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u></p> <p>Alle 4 Wochen bis zur unabhängigen Bestätigung einer objektiven Krankheitsprogression.</p> <p><u>Salvage-Therapie (Salvage = Rettung):</u></p> <p>Bei bestätigter objektiver Krankheitsprogression konnte die Verblindung aufgehoben werden und die Patienten des Placebo-Arms hatten die Möglichkeit, in eine offene Phase 2-Studie einzutreten (Salvage Therapie, Studie PB01). Patienten des Sipuleucel-T-Arms waren nicht teilnahmeberechtigt. Für Patienten des Placebo-Arms wurden die restlichen 2/3 der inaktiven APCs jeder Leukapherese, die nicht zur Herstellung des Placebos verwendet und für eventuellen späteren Gebrauch kryokonserviert wurden, für die Herstellung von APC8015F, der Salvage Therapie in der 2. Studienphase verwendet.</p>  <pre> graph TD     A[RANDOMIZATION] --&gt; B[SIPULEUCEL-T Weeks 0, 2, 4]     A --&gt; C[PLACEBO Weeks 0, 2, 4]     B --&gt; D[DISEASE PROGRESSION STATUS EVALUATION Evaluations performed at Baseline and every 4 weeks thereafter until objective disease progression independently confirmed]     C --&gt; D     D --&gt; E[OBJECTIVE DISEASE PROGRESSION INDEPENDENTLY CONFIRMED Subject may be unblinded]     E --&gt; F[UNBLINDED SIPULEUCEL-T SUBJECTS AND ALL BLINDED SUBJECTS Subjects treated at physician's discretion]     E --&gt; G[UNBLINDED PLACEBO SUBJECTS Subjects may be eligible for the open label salvage trial with antigen-loaded APCs prepared from frozen quiescent APC precursors (APC8015F, Study PB01)]     F --&gt; H[SUBJECTS FOLLOWED FOR SURVIVAL, CEREBROVASCULAR EVENTS, TREATMENT-RELATED ADVERSE EVENTS, AND ANTI-CANCER INTERVENTIONS (INCLUDING FIRST CHEMOTHERAPY)]     G --&gt; H     </pre>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Komplett definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von</p>	<p><u>Primäres Ziel:</u> Gesamtüberleben</p> <p>Sicherheit und Wirksamkeit von Sipuleucel-T auf die Verlängerung des Überlebens bei Männern mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom.</p> <p>Gesamtüberleben war definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Patienten ohne bis zum Datenstichtag berichteten Tod wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten dokumentierten Studienvsiste oder des letzten Kontakt-Datums (wenn bestätigt war, dass sie am Leben sind), je nachdem, was später eintraf, zensiert. Wenn</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsinstrumenten	<p>dieses Datum über dem Datenstichtag hinaus lag, wurde der Patient am Datenstichtag zensiert.</p> <p><u>Sekundäres Ziel:</u> Zeit bis zur objektiven Krankheitsprogression</p> <p>Zeit bis zur objektiven Krankheitsprogression war definiert als Zeit von Randomisierung bis Erreichen der objektiven Krankheitsprogression, festgestellt durch ein unabhängiges Radiologie-Komitee (Independent Radiology Review Committee). Patienten, die vor dem Datenstichtag noch keine objektive Progression zeigten, wurden zum Zeitpunkt ihrer gemäss Protokoll letzten Studienvisite mit Bildgebung zensiert, falls sie nicht vor dem Erreichen der objektiven Progression starben, was als konkurrierendes Ereignis betrachtet werden würde. Bildgebende Verfahren, die nicht im Studienprotokoll spezifiziert waren, wie MRI (Magnet Resonanz Imaging), Ultraschall oder Röntgen, wurden nicht berücksichtigt. Patienten, die der Beobachtung verloren gingen, ihre Einwilligung zurückzogen oder die Studie vor bestätigter objektiver Progression abbrachen wurden am Datum ihrer letzten Studienvisite mit Bildgebung zensiert.</p> <p><u>Tertiäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur klinischen Progression</li> <li>• Zeit bis zur PSA Verdoppelung</li> <li>• Immunantwort auf das Antigen PA2024.</li> </ul> <p>Zeit bis zur klinischen Progression war definiert als Zeit von Randomisierung bis klinischer Krankheitsprogression. Patienten, die vor der Analyse keine klinische Krankheitsprogression gezeigt hatten, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Erhebung (letzte Studienvisite oder Bildgebung, je nachdem, was später eintraf) zensiert. Tod vor der klinischen Krankheitsprogression wurde als konkurrierendes Ereignis analysiert.</p> <p>Die Zeit bis zur PSA Verdopplung wurde berechnet als der Quotient <math>\ln(2)/\text{Steigung}</math> (der Population) der Regressionslinie von PSA(ln) versus Zeit.</p> <p><u>Die PSA Zeit Steigung der Population („population PSA time slope“)</u> eines jeden Behandlungsarms wurde basierend auf einem Modell mit gemischten Effekten (Svatek 2006) mit allen PSA-Messungen ab Baseline bis zur Einführung einer anderen systemischen Krebstherapie berechnet.</p> <p>Antigenspezifische humorale und zelluläre Immunantwort wurde vor (Woche 0) und nach der Behandlung (Woche 6, 14 und 26, und während der Post-Progression Follow-up [PPFU] Studienvisite) in beiden Studienarmen erhoben.</p> <p><u>Sicherheit:</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse, Laborparameter, Vitalzeichen</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Änderung 6 (29.April 2004):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wegfall der tertiären Endpunkte bezüglich Opioidanalgetika-Gebrauch und Zeit bis Analgetika-Wechsel</li> </ul> <p><u>Änderung 7 (11. Oktober 2005):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlängertes Gesamtüberleben jetzt primärer Endpunkt</li> <li>• Zeit bis zur Krankheitsprogression jetzt sekundärer Endpunkt</li> <li>• Wegfall der Endpunkte Zeit bis krankheitsbedingtem Schmerz,</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tumorsprechrage, Dauer des Ansprechens und skelettale Morbiditätsrate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zusätzliche tertiäre Endpunkte: PSA Verdoppelungszeit und Immunantwort auf PA2024</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Circa 500 Patienten sollten eingeschlossen und in einem Verhältnis von 2:1 zu Sipuleucel-T und Placebo randomisiert werden. Die finale Überlebensanalyse sollte nach circa 304 beobachteten Todesfällen durchgeführt werden. Diese Fallzahl würde genügen, um für das Ereignis „Tod“ eine relative Risikoreduktion von 31% (Hazard Ratio: 0,69) für Sipuleucel-T versus Placebo zu ermitteln, unter Verwendung des zwei-seitigen Log rank-Tests mit einer Power von 88% für die finale Analyse bei einem Signifikanzniveau von 0,05.</p> <p>Insgesamt wurden 512 Patienten randomisiert: 341 Patienten in den Sipuleucel-T-Studienarm 171 Patienten in den Placebo-Studienarm</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>Interimanalyse:</u> Die Interimanalyse des Gesamtüberlebens sollte nach etwa 228 Ereignissen (75% der 304 Gesamttodesfälle) durchgeführt werden. Das Signifikanzniveau der finalen Analyse war deshalb adjustiert auf 0,043 nach Lan-DeMets, was in einem Gesamtsignifikanzniveau von 0,05 resultierte. Sie wurde tatsächlich nach 247 Ereignissen mit Cut-off-Datum 28. Mai 2008 durchgeführt.</p> <p><u>Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch und Nachkontrollen:</u> Die primäre Wirksamkeitsanalyse basiert auf dem ITT-Prinzip. Die Sicherheitsanalyse schloss alle Probanden ein, die sich einem Leukaphereseverfahren unterzogen. Die Probanden sollten mit drei Infusionen von Sipuleucel-T oder Placebo behandelt werden, es sei denn, eines der folgenden Ereignisse trat vor Abschluss der Behandlung ein: Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (definiert als <math>\geq</math> Grad-4-Toxizität), Probanden entscheiden sich dagegen, alle 3 Prüfpräparat-Infusionen zu erhalten, oder die Feststellung, dass Sipuleucel-T oder Placebo nicht gemäß den Qualitätsvorgaben hergestellt werden kann. Nach bestätigter objektiver Krankheitsprogression wurden die Probanden weiter hinsichtlich Überleben, verzögerten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen, zerebrovaskulären Ereignissen, erstem Chemotherapie-Einsatz und erster Krebsbehandlung beobachtet. Beurteilungen fanden in dieser Phase der Studie 2 und 6 Monate nach objektiver Progression der Erkrankung und mindestens alle 6 Monate danach statt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden mittels der adaptiven Randomisierungsmethode (Minimierung) von Pocock und Simon in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme der Studie randomisiert (Pocock 1975).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierung erfolgte nach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>primärem Gleason Score (<math>\leq 3</math>, <math>\geq 4</math>)</li> <li>Anzahl der Knochenmetastasen (0-5, 6-10, <math>&gt;10</math>)</li> <li>Bisphosphonat-Einnahme (ja, nein)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen wurde mit der deterministischen Varianz-Methode (Pocock 1975) beurteilt.</p> <p>Während des Studienaufnahmeprozesses wurden im Rahmen des Zuteilungsverfahrens Cluster von Studienzentren gebildet. Die Studienzentren wurden 1 von 3 Cluster zugeteilt, basierend auf der zu erwartenden Aufnahme und der zeitlichen Reihenfolge, wann der erste Proband vorangemeldet war. Die erwartete Stichprobengröße pro Cluster lag zwischen 167 und 174 Probanden, basierend auf der geplanten Gesamtstichprobengröße der Studie. Die zuvor erwähnte Minimierungsmethode wurde dann verwendet, um Patienten in einem Verhältnis von 2:1 (Sipuleucel-T: Placebo) innerhalb eines Clusters zuzuweisen.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Randomisierung erfolgte durch einen unabhängigen Dritten. Alle anderen Beteiligten wie Prüfarzte, Studienpersonal, Patienten und Mitarbeiter von Dendreon (mit Ausnahme des Personals der Herstellung und Qualitätssicherung/Qualitätskontrolle) waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Die Randomisierung erfolgte über einen unabhängigen Dritten. Die Informationen bezüglich der Behandlungszuweisung wurden direkt an die Mitarbeiter in der Fertigung gesendet.
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Prüfarzt und sonstiges Personal des klinischen Studienzentrums, Patienten und Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet.</p> <p>Um die Produkt-Identität in der Kette zu wahren und um die Sicherheit der Patienten sicherzustellen, wussten die Mitarbeiter in der Fertigung über die Behandlungszuweisung Bescheid.</p> <p>Objektive Krankheitsprogression wurde von einer unabhängigen dritten Partei, ICON Medical Imaging, bestimmt, die weder klinische noch Behandlungs-Informationen erhielt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Behandlungs- und Kontrollprodukte sahen ähnlich aus und hatten identische Verpackungen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und	<p><b>Primäre Zielgröße Gesamtüberleben:</b></p> <p>Um in der primären Analyse den Einfluss des Behandlungseffektes auf</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	sekundären Zielkriterien	<p>das Gesamtüberlebens zu untersuchen, wurde der Wald Test (2-seitig) benutzt. Er basierte auf einem stratifizierten Cox Modell mit Behandlung als Faktor, adjustiert für 2 Baseline Kovariate (PSA[natürlicher logarithmus(ln)] und LDH[ln]) und stratifiziert nach den Randomisierungsfaktoren primärer Gleason Score (<math>\leq 3</math>, <math>\geq 4</math>), Anzahl an Knochenmetastasen (0-5, 6-10, <math>\geq 10</math>) und Biphosphonat Verwendung (ja, nein). Die zu untersuchende Nullhypothese lautete kein Unterschied im Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsgruppen (HR=1). Die primäre Analyse schloss alle randomisierten Patienten ein (ITT Population).</p> <p>Fehlende Kovariate von Patienten wurden durch den Median der verfügbaren Daten von Patienten ohne den fehlenden Wert ersetzt. Eine Analyse basierend auf Patienten ohne fehlende Baseline Kovariate (PSA und LDH) wurde ebenfalls durchgeführt, um die primäre Analyse zu bestätigen.</p> <p>Das geschätzte Hazard Ratio des Behandlungseffektes und sein 2-seitiges, 95% KI (mit dem Placebo-Arm im Nenner) wurde basierend auf dem oben beschriebenen Cox Regressionsmodells berechnet. Die Kaplan-Meier Methode wurde für die Schätzung der Verteilung des Gesamtüberlebens benutzt.</p> <p><b>Sekundärer Endpunkt: Zeit bis zur objektiven Krankheitsprogression</b></p> <p>Der dem Behandlungseffekt zugeordnete 2-seitige p-Wert, unter Verwendung eines Log Rank Test, stratifiziert nach dem primären Gleason Score (<math>\leq 3</math>, <math>\geq 4</math>), der Anzahl an Knochenmetastasen (0-5, 6-10, <math>\geq 10</math>) und der Biphosphonat Verwendung (ja, nein) wurde berechnet, um den Behandlungseffekt zu bewerten. Das stratifizierte Cox Regressionsmodell wurde benutzt, um das HR und sein 95% KI zu bestimmen. Dieses Modell wurde für keine Kovariate adjustiert. Die Zeit bis zur objektiven Krankheitsprogressions wurde basierend auf der Kumulativen Inzidenz Methode konstruiert, die Todesfälle vor dem Eintreten der objektiven Krankheitsprogression als konkurrierende Ereignisse betrachtet. Ereignisfreies Überleben wurde sodann als 1-kumulative Inzidenz berechnet.</p> <p><b>Sensitivitäts-Endpunkt:</b></p> <p>Zeit bis entweder objektive Krankheitsprogression oder Tod vor objektiver Krankheitsprogression, was zuerst eintrat, wurde mithilfe des Log Rank Test analysiert, der nach den Randomisierungsvariablen stratifiziert war. Das Hazard Ratio wurde aus einem stratifizierten unadjustierten Cox Regressionsmodell abgeleitet. Dieser Endpunkt wurde auch als progressionsfreies Überleben bezeichnet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für das Gesamtüberleben wurden auch Subgruppenanalysen durchgeführt, um die Robustheit des Behandlungseffektes und mögliche Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe zu untersuchen. Für diese Analysen wurde der Behandlungseffekt innerhalb jeder Subgruppe (die durch eine Baseline Kovariate bestimmt wurde) geschätzt. Hierfür wurde ein Cox Regressionsmodell auf die ITT Population angewendet das die Subgruppen-Kovariate (normalerweise 2 oder 3 Kategorien) Behandlung und Behandlung*Subgruppen Interaktion einschloss. Das Modell war weiterhin für 2 Baseline Kovariate adjustiert (PSA[ln] und</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		LDH[ln]) welche für die primäre Analyse verwendet wurden, als auch stratifiziert nach den Randomisierungsvariablen (ausschliesslich der Subgruppen Kovariate).
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>a) Randomisiert: n=512</b> Sipuleucel-T: n=341 Placebo: n=171</p> <p><b>b) Mindestens 1 Leukapherese erhalten: n= 506 (Safety Population)</b> Sipuleucel-T: n=338 Placebo: n=168</p> <p><b>Intervention erhalten: n=497</b> Sipuleucel-T: n=330 Placebo: n=167</p> <p><b>c) Wirksamkeit: n=512 (ITT Population)</b> Sipuleucel-T: n=341 Placebo: n=171</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Von den 512 randomisierten Patienten erhielten 6 keine Leukapherese (n=3 Sipuleucel-T; n=3 Placebo). Gründe hierfür waren: Patient verweigerte das Legen des Katheters aufgrund schlecht zugänglicher Venen (n=2), wiederkehrende Probleme mit dem Venenzugang (n=2), Einwilligung widerrufen (n=1), Entwicklung von Hirnmetastasen vor der Leukapherese (n=1).</p> <p>Insgesamt 9 randomisierte Patienten (n=8 Sipuleucel-T; n=1 Placebo) unterzogen sich einer Leukapherese, erhielten jedoch keine Infusionen. Gründe hierfür waren: Produkt scheiterte bei Qualitätskontrolle (n=6 Sipuleucel-T), Leukapherese konnte aufgrund schlecht zugänglicher Venen nicht beendet werden (n=1 Sipuleucel-T), Leukapherese-bedingte unerwünschte Ereignisse (n=1 Sipuleucel-T), und das zweimalige Auftreten von Partikeln, die als sichtbare weisse Fasern beschrieben wurden, die sich im Zellprodukt nicht auflösten (n=1 Placebo).</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studieninitiation (erster Patient registriert): 29. August 2003 Stichtag der Interimanalyse: 28. Mai 2008 Stichtag der finalen Analyse: 18. Januar 2009 Datenbanksperre: 06. April 2009 Studie beendet: 30. April 2009</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

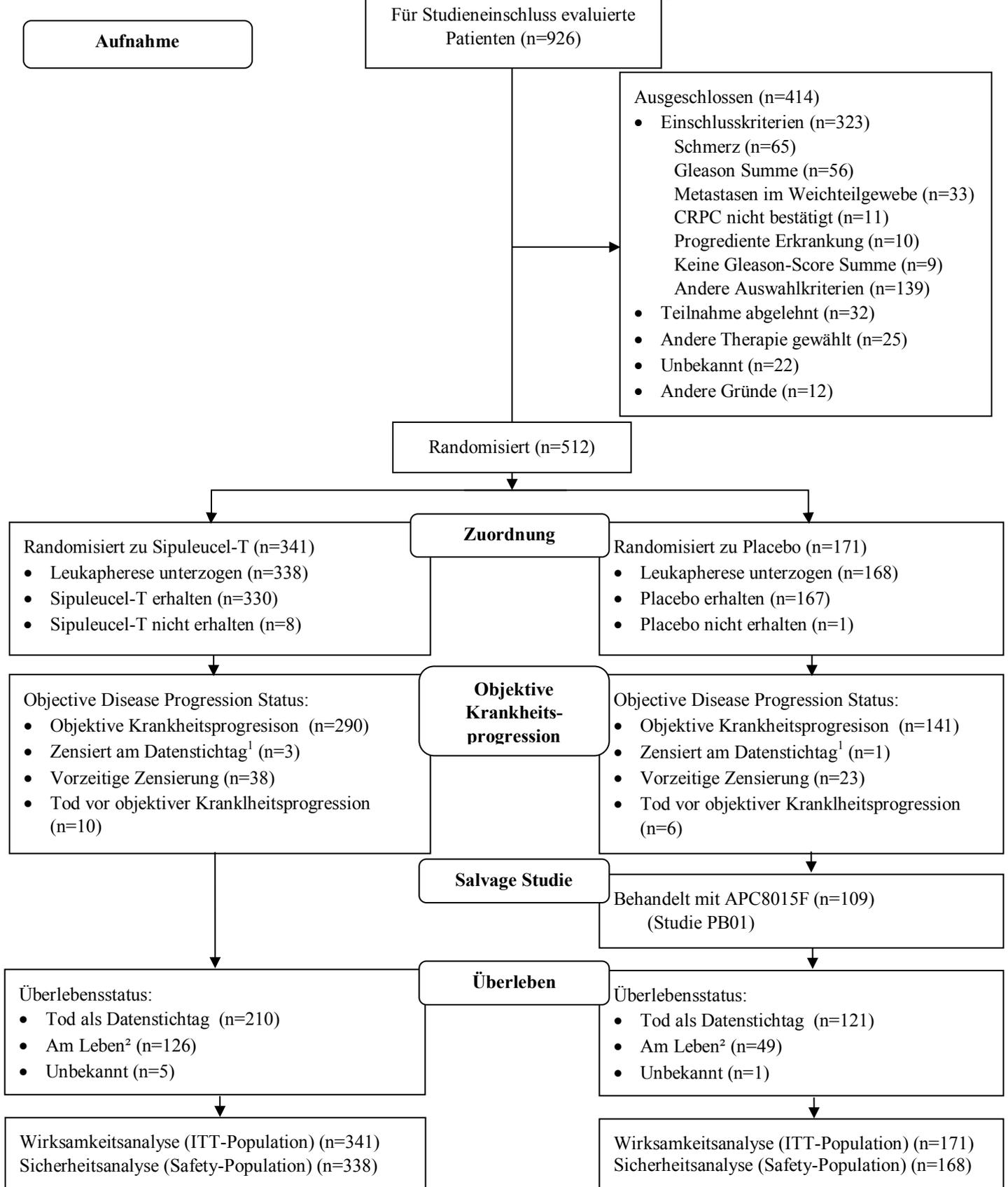


Abbildung 4-25: Patientenflussdiagramm IMPACT (D9902B)

<sup>1</sup> Datenstichtag war der 18. Januar 2009

<sup>2</sup> Letzter ad-hoc Kontakt mit dem Patienten (seit 12. Januar 2009)

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D9901

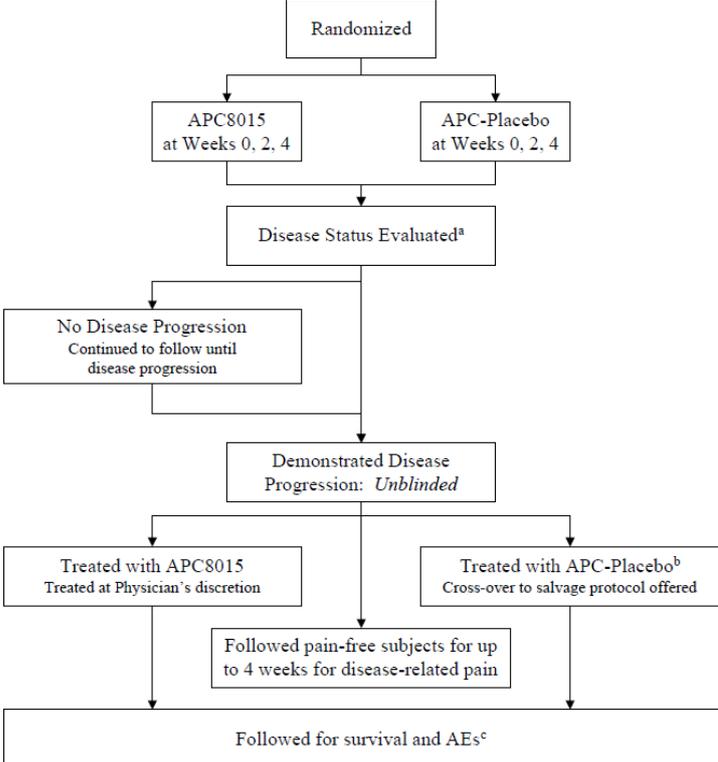
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie D9901 wurde als erste von zwei randomisierten und kontrollierten Studien angelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sipuleucel-T im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit asymptomatischem, metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) zu untersuchen.  Beide Studien waren dazu konzipiert ihren primären Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression unabhängig voneinander zu erreichen und für den sekundären Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen gepoolt zu werden.
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie  Zuteilungsverhältnis: 2:1 (Sipuleucel-T - Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerung 1 (22. Oktober 1999)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erklärung, dass Patienten mit vorheriger Radiotherapie teilnahmeberechtigt sind, wenn seit Beendigung der Therapie 4 Wochen vergangen sind und der Patient sich von etwaigen akuten Nebenwirkungen erholt hat.</li> </ul> <p>Protokolländerung 2 (27. März 2000)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung einer CT oder MRI des Beckens und Abdomens an Baseline hinzugefügt</li> <li>• Häufigkeit der Durchführung einer CT und MRI während der Nachbeobachtung erhöht (alle 8 Wochen statt alle 16 Wochen) (Knochenszintigrafie bleibt alle 8 Wochen)</li> <li>• Nachbeobachtungsvisite 2 Monate nach Krankheitsprogression hinzugefügt</li> </ul> <p>Protokolländerung 3 (06. Juni 2000)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Einschlusskriteriums 5.1.3 dahingehend, dass alle Patienten stabile oder steigende PSA-Werte haben sollten</li> <li>• Testosteronspiegel in Einschlusskriterium 5.1.5 wurde basierend auf NCI Kriterien von &lt;30 ng/dL auf &lt;50 ng/dL geändert</li> </ul> <p>Protokolländerung 4 (28. November 2000)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Nachweise zur Bestimmung der Krankheitsprogression wurden geklärt</li> <li>• Hinweis, dass vorherige Behandlung des Prostatakarzinoms mit niedrig dosiertem Steroid erlaubt war</li> <li>• Es wurde geklärt, dass vorherige Radiotherapie und chirurgische Behandlung erlaubt waren, ausser zur Behandlung von Lokalisationen schmerzhafter Metastasen</li> <li>• Einschlusskriterium eingeführt, das vorherige Chemotherapie erlaubt, wenn mindestens 6 Monate vergangen oder 3 Monate vergangen waren und die Zahl der CD4+ Zellen über 400/µl lag</li> <li>• Ausschlusskriterium geändert, dass vorherige oder begleitende Chemotherapie nicht erlaubt war</li> <li>• Einschlusskriterium 5.2.5 geklärt, indem festgelegt wurde, dass</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate aus einem anderen Grund als Prostatakarzinom mit systemischen Kortikoiden behandelt wurden, nicht teilnahmeberechtigt waren</p> <p>Protokolländerung 5 (12. März 2001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammensetzung von Placebo, Verfallsdatum der Produkte sowie Anforderungen an die Lagerung geklärt</li> <li>• Einschlusskriterium 5.1.9 geändert, um Patienten mit vorheriger Behandlung von schmerzhaften Metastasen vor mehr als einem Jahr vor Studienregistrierung, die immer noch schmerzfrei sind, zuzulassen</li> <li>• Ausschlusskriterium 5.2.3 geändert, um Patienten zuzulassen, die zuvor eine experimentelle Therapie erhalten haben (im Ermessen des Dendreon Medical Monitor)</li> <li>• Ausschlusskriterium 5.2.4 geändert, um radiopharmazeutische Therapie auszuschliessen, es sei denn, mindestens ein Jahr ist seither vergangen, der Patient blieb schmerzfrei und wurde durch den Dendreon Medical Monitor zugelassen</li> <li>• In den Ausschlusskriterien wurde geklärt, dass die Verwendung von systemischen Kortikosteroiden erlaubt sei, es sei denn, die Behandlung war für Prostatakarzinom innerhalb von 6 Monaten vor Registrierung, falls nicht genehmigt durch den Dendreon Medical Monitor</li> </ul> <p>Protokolländerung 6 (27. September 2001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einzelheiten zu statistischen Methoden der Analyse der unverblindeten Daten der zweiten Interimsanalyse ergänzt</li> <li>• Zeitpunkt der finalen und zusätzlichen Analysen geklärt</li> </ul> <p>Protokolländerung 7 (25. Juli 2002)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen zum finalen Bericht und Analyseplan</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Erwachsene Männer mit asymptomatischem metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata, mit mindestens 25% der Tumorzellen immunhistochemisch positiv für PAP.</li> <li>2. Metastasierende Erkrankung, nachgewiesen durch Metastasen in Weichgewebe und/oder Knochen.</li> <li>3. PSA-Wert von mindestens 5 ng/ml. Alle Patienten mussten einen stabilen oder steigenden PSA-Wert aufweisen.</li> <li>4. Tumorprogression während hormoneller Therapie. Probanden sollten Progression des messbaren Tumorbefalls, Progression des auswertbaren Tumorbefalls (z.B. Knochenszintigrafie) oder PSA-Progression gehabt haben.</li> </ol> <p>Tumorprogression unter hormoneller Therapie war folgendermaßen definiert:</p> <p><u>Messbarer Tumorbefall:</u> <math>\geq 50\%</math> Anstieg der Summe der Produkte des perpendikulären Durchmessers aller zweidimensional messbaren Läsionen. Die Veränderung wurde im Vergleich zum besten Ansprechen auf die vorherige Therapie oder, wenn kein</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechen vorlag, gegenüber dem Wert der Vorbehandlung bestimmt.</p> <p><u>Auswertbarer Tumorbefall:</u></p> <p>Eindimensional messbarer Tumorbefall: <math>\geq 50\%</math> Anstieg der Summe der Messungen aller eindimensional messbaren Läsionen. Die Veränderung wurde im Vergleich zum besten Ansprechen zur vorherigen Therapie oder, wenn kein Ansprechen vorlag, gegenüber dem Wert der Vorbehandlung bestimmt.</p> <p>Nicht messbarer Tumorbefall: klare Verschlechterung des nicht messbaren Tumorbefalls</p> <p>Knochenbefund nur auf Basis einer Knochenszintigrafie: Auftreten von mindestens 2 neuen Bereichen einer abnormen Aufnahme in der Knochenszintigrafie. Erhöhte Aufnahme von bereits bestehenden Läsionen stellen keine Progression dar.</p> <p>Auftreten jeglicher neuer Läsionen auf Röntgenbild, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie, oder Wiedererscheinen jeglicher Läsion, die verschwunden war.</p> <p><u>PSA-Progression:</u> PSA-Nachweis für eine fortschreitende Erkrankung erforderte einen PSA-Wert von <math>\geq 5</math> ng/ml und zwei aufeinanderfolgende PSA-Werte im Abstand von mindestens 14 Tagen von je 50% über dem minimalen PSA, der während der initialen Kastrationstherapie gemessen wurde, oder über dem Wert vor der Behandlung, wenn kein Ansprechen vorlag. Zusätzlich musste der Patient unter einer ggf. aktuellen Therapie einen steigenden PSA-Wert bei zwei Bestimmungen im Abstand von mindestens 14 Tagen gehabt haben.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Hormonelle Therapie bestehend aus Kastration durch Orchiektomie oder LHRH-Agonisten für die Behandlung des Prostatakarzinoms. Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau (definiert als <math>&lt; 50</math> ng/dl) wurde für alle Patienten dokumentiert, einschließlich Patienten, die sich einer Orchiektomie als Therapie unterzogen.</li> <li>6. Probanden konnten eine frühere Behandlung mit Ketoconazol oder niedrig dosierten Steroiden zur Behandlung des Prostatakarzinoms erhalten haben.</li> <li>7. Vorangegangene, nicht-steroidale Antiandrogen-Therapie (z.B. Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid) war erlaubt, wenn die Therapie mindestens 4 Wochen vor Studienaufnahme bei Flutamid oder Nilutamid und mindestens 6 Wochen bei Bicalutamid beendet wurde. Patienten waren teilnahmeberechtigt, wenn sie initial auf Anti-Androgenentzugstherapie (definiert als <math>&gt; 25\%</math> Rückgang des PSA-Wertes) ansprachen, aber zum Zeitpunkt der Studienregistrierung Tumorprogression, wie zuvor beschrieben, zeigten. Patienten waren teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht auf Anti-Androgenentzugstherapie ansprachen. Hierzu war Ansprechen definiert als <math>\geq 25\%</math> Rückgang des PSA-Wertes.</li> <li>8. Probanden ohne tumorbedingten Schmerz und die nicht regelmäßig Schmerzmittel für tumorbedingte Schmerzen benötigten. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz an Baseline (üblicher Schmerz) wurde sorgfältig evaluiert, um tumorbezogenen Schmerz auszuschließen und wurde zum Zeitpunkt der Studienaufnahme dokumentiert.</li> <li>• Kein Bericht von Schmerzen, die mit einer Lokalisation der Erkrankung zusammenhängen</li> <li>• Schmerz an Baseline, der nicht tumorbezogen war, war</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zulässig</p> <p>9. Vorherige chirurgische Eingriffe oder Strahlentherapie waren erlaubt, außer für die Behandlung von schmerzhaften Metastasen. Mindestens 4 Wochen mussten seit der Strahlentherapie oder des chirurgischen Eingriffes vergangen sein und die Patienten mussten sich von akuten Nebenwirkungen erholt haben. Patienten, die mehr als 1 Jahr vor Studienregistrierung wegen schmerzhafter Metastasen behandelt wurden und dauerhaft frei von Tumorschmerz waren, wurden daraufhin teilnahmeberechtigt, wenn vom Dendreon Medical Monitor befürwortet.</p> <p>10. Gleichzeitige Therapie mit Bisphosphonaten war erlaubt, wenn die Behandlung mindestens 30 Tage vor Studienaufnahme begonnen wurde. Bisphosphonate mussten für die Dauer der Studie weiterhin eingenommen werden.</p> <p>11. Gleichzeitige pflanzliche Therapie (z.B. PC-SPES oder Sägepalme) war verboten. Vorherige pflanzliche Therapie war erlaubt, wenn die Behandlung mindestens 4 Wochen vor Studienaufnahme beendet wurde.</p> <p>12. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1.</p> <p>13. Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen.</p> <p>14. Mindestalter von 18 Jahren.</p> <p>15. Adäquate hämatologische, Nieren- und Leberfunktion, nachgewiesen durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der weißen Blutkörperchen: <math>\geq 2000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Anzahl der Neutrophilen: <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Anzahl der Blutblättchen: <math>\geq 100000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Hämoglobin: <math>\geq 9,0\text{g/dl}</math></li> <li>• Kreatinin: <math>\leq 2,0\text{mg/dl}</math></li> <li>• Gesamt Bilirubin: <math>\leq</math> das 2-Fache der oberen Normgrenze (ULN)</li> <li>• Aspartat-Aminotransferase (AST): <math>\leq</math> das 5-Fache der oberen Normgrenze (ULN)</li> <li>• Alanin Aminotransferase (ALT): <math>\leq</math> das 5-Fache der oberen Normgrenze (ULN)</li> <li>• Negative Serologie für: HIV (Humanes Immundefekt Virus) 1 und 2, Humanes T-lymphotropes Virus (HTLV) 1, Hepatitis B und C.</li> </ul> <p>16. Schriftliche Einverständniserklärung</p> <p>17. Vorherige Chemotherapie war erlaubt, wenn die letzte Dosis der Chemotherapie mindestens 6 Monate vor der Registrierung stattfand. Vorherige Chemotherapie war außerdem erlaubt, wenn die letzte Dosis mindestens 3 Monate vor der Registrierung stattfand UND die Zahl der CD4+ T-Zellen bei mindestens 400/<math>\mu\text{l}</math> lag.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Viszerale Organmetastasen (z.B. in Leber, Lunge, Gehirn) oder zytologisch positive Ergüsse (z.B. Pleuraerguss oder Aszites).</li> <li>2. Metastasierende Erkrankung, bei der in den nächsten 4 Monaten die Notwendigkeit einer Strahlentherapie erwartet wird.</li> <li>3. Gleichzeitige Behandlung mit experimentellen Medikamenten war</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nicht erlaubt. Probanden mit vorangegangener experimenteller Behandlung waren teilnahmeberechtigt, wenn eine Zustimmung des Dendreon Medical Monitor vorlag.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Vorherige radiopharmazeutische Therapie (z.B. Strontium) war ausgeschlossen, es sei denn alles Folgende traf zu: a) mindestens 1 Jahr war seit der Behandlung vergangen, b) die Patienten waren nach der Behandlung dauerhaft schmerzfrei, und c) die Ausnahme wurde vom Dendreon Medical Monitor genehmigt.</li> <li>5. Systemische Kortikosteroide: Patienten, die mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosierung höher als 40mg Hydrokortison pro Tag behandelt wurden, aus einem anderen Grund als zur Behandlung des Prostatakarzinoms innerhalb der letzten 6 Monate, waren nicht geeignet, es sei denn, es war vom Dendreon Medical Monitor genehmigt. Die Anwendung von inhalativen, intranasalen und topischen Steroiden war akzeptiert.</li> <li>6. Vorgeschichte einer anderen Malignität als die Studienmalignität mit Ausnahme eines adäquat behandelten Basal- oder Plattenepithelkarzinoms, oder ein adäquat behandeltes Karzinom des Stadiums I oder II, wovon der Patient die letzten 3 Jahre tumorfrei war, oder jede andere Tumorart, wovon der Patient die letzten 5 Jahre tumorfrei war.</li> <li>7. Bestehende, aktive bakterielle, virale oder Pilz-Infektion.</li> <li>8. Psychologische, familiäre, soziologische, geographische oder gesundheitliche Bedingungen, welche nach Meinung des Studienleiters (Principal Investigator) die Einhaltung von Zielen und Prozeduren des Studienprotokolls durch die Patienten beeinträchtigen, oder die Interpretation der Studiendaten verzerren könnten.</li> <li>9. Tumorprobe mit immunohistochemisch minimaler oder negativer PAP Reaktion.</li> </ol>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 19 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Sipuleucel-T:</u> Die Patienten mussten sich 3 Leukapherese Vorgängen unterziehen, auf welche 2 Tage später jeweils eine Infusion mit Sipuleucel-T (mindestens eine Dosis von etwa <math>3 \times 10^6</math> CD54+ Zellen) folgte. Die Behandlung erfolgte alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4).</p> <p><u>Placebo:</u> Die Patienten mussten sich 3 Leukapherese Vorgängen unterziehen, auf welche 2 Tage später jeweils eine Infusion mit Placebo (antigen-freie, autologe, inaktive APC) folgte. Die Behandlung erfolgte alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4).</p> <p><u>Vorbehandlung:</u> Patienten wurden vor der Infusion mit Acetaminophen und einem Antihistaminikum wie z.B. Diphenylhydramin vorbehandelt.</p> <p><u>Salvage-Therapie:</u> Bei Auftreten einer Krankheitsprogression konnte die Verblindung aufgehoben werden. Patienten des Sipuleucel-T-Arms wurden dann im Ermessen des behandelnden Arztes behandelt. Patienten des Placebo-Arms hatten die Möglichkeit, in eine Phase II, offene, einarmige</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Salvage-Studie mit einem Sipuleucel-T ähnlichen Produkt einzutreten (Studie D9903). Patienten des Sipuleucel-T-Arms in D9901 waren nicht teilnahmeberechtigt für die D9903.</p> <p>Für Patienten des Placebo-Arms wurden die restlichen 2/3 der inaktiven APC jeder Leukapherese, die nicht zur Herstellung des Placebos verwendet wurden, für eventuellen späteren Gebrauch für die Herstellung von APC8015F, der Salvage Therapie in der 2. Studienphase, kryokonserviert.</p>  <p><sup>a</sup> Disease evaluation was every 8 weeks for the first 32 weeks, and every 12 weeks thereafter.</p> <p><sup>b</sup> Eligible subjects with disease progression were offered the open label salvage trial with antigen-loaded APCs prepared from cryopreserved quiescent APCs (APC8015F).</p> <p><sup>c</sup> All subjects (including subjects enrolled in the Phase 2 open label salvage protocol) were followed for survival and treatment-related AEs for 3 years from randomization or until death, whichever occurred first.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Ziel:</u> Zeit bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Zeit bis zur Krankheitsprogression war definiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer Krankheitsprogression. Der Datenstichtag für die primäre Wirksamkeitsauswertung war der 30. April 2002. Patienten, die vor dem Datenstichtag noch keine Krankheitsprogression zeigten, wurden zum Zeitpunkt der letzten bekannten radiologischen bildgebenden Untersuchung zensiert. Patienten, die keine Krankheitsprogression zeigten und der Beobachtung vor der Datenanalyse verloren gingen, wurden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten radiologischen bildgebenden Untersuchung zensiert.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen (Die Ergebnisse der Studien D9901 und D9902A wurden gepoolt, um</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>genug Power für den Endpunkt zu haben; D9901 wurde auch unabhängig analysiert).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (nicht präspezifiziert)</li> <li>• Tumoransprechrates und Dauer des Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zum ersten Nachweis klinischer Progression</li> <li>• Zeit bis zum Therapieversagen</li> <li>• Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen Grad 3 oder höher, bei allen Patienten, die mindestens eine Leukapherese zu Studienzwecken erhalten haben</li> </ul> <p>Zeit bis zum Auftreten von krankheitsbedingten Schmerzen war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Identifizierung von krankheitsbedingten Schmerzen. Krankheitsbedingter Schmerz war Schmerz mit Qualität und Konsistenz von Tumor-bezogenem Schmerz, der nach Einschluss in die Studie aufkam und radiographisch nachgewiesen mit der Lokalisation der Erkrankung korrelierte. Die Patienten waren aufgefordert, ein wöchentliches Schmerz- und Analgetikaverbrauchs-Protokoll bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression auszufüllen. Wenn zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression keine krankheitsbedingten Schmerzen auftraten, waren die Patienten aufgefordert, ein solches Protokoll unabhängig vom Schmerzstatus bis zu weiteren 4 Wochen auszufüllen. Das Protokoll erforderte die Angabe der Lokalisation und Stärke des Schmerzes auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (Schmerzen so schlimm, wie man sich vorstellen kann).</p> <p>Eine gepoolte Analyse der Studien D9901 und D9902A war nötig um genügend Power für den sekundären Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen zu haben.</p> <p>Obwohl jede Studie für sich nicht dafür ausgelegt war, einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu entdecken, wurden alle Patienten für diesen Endpunkt ausgewertet. Der Endpunkt wurde also sowohl für jede Studie alleine erhoben, als auch für die kombinierte Population.</p> <p>Zur Untersuchung des Tumoransprechens wurden an den Wochen 8, 16, 24, 32 und dann alle 12 Wochen bis zum Auftreten von Krankheitsprogression bildgebende Untersuchungen durchgeführt. Alle Bereiche der malignen Erkrankung wurden überwacht und in 1 von 2 Gruppen eingeteilt: ‚messbar‘ und ‚auswertbar‘. Die Gruppe ‚auswertbar‘ wurde weiter kategorisiert: ‚Nur Knochen‘ oder ‚nur PSA‘. Die ersten Tumormessungen, die ein komplettes oder partielles Ansprechen zeigten, mussten durch eine erneute Messung nach 4 Wochen bestätigt werden.</p> <p>Zeit bis zum ersten Nachweis klinischer Progression war definiert als Zeit von Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt entweder einer Krankheitsprogression oder dem Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen. Diese Analyse unterscheidet sich vom primären Endpunkt in jenen Fällen, in denen sowohl subjektive (d.h. Progression basierend auf der Entwicklung von Prostatakarzinom-bezogenen Ereignissen oder Schmerzen) als auch unabhängig überprüfbare Evidenz für eine Krankheitsprogression (d.h. Progression bestätigt durch die unabhängige radiologische Einrichtung, RadPharm) vorlag. In solchen Fällen verwendet die Analyse des primären Endpunkts das Datum des unabhängig bestätigten Nachweises, während zur Analyse der klinischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Progression das früheste Datum herangezogen wird, unabhängig von der Methode.</p> <p>Zeit bis zum Therapieversagen war definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Krankheitsprogression, Tod oder Studienabbruch aufgrund jeglicher Gründe, ausgenommen Zurückziehen der Einwilligung. (Bei Zurückziehen der Einwilligung wurde der Patient zum Zeitpunkt des letzten Besuchs zensiert.) Die Initiierung einer anderen primären Krebstherapien, einschließlich Radiotherapie, wurde für diesen Endpunkt von Beginn der Therapie an in Abwesenheit eines Studienabbruchs als Therapieversagen betrachtet.</p> <p>Ein Sicherheitszielkriterium war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen Grad 3 oder höher, die vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft wurden.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Circa 120 Patienten sollten in die Studie eingeschlossen werden, 80 Patienten in die Sipuleucel-T-Gruppe und 40 Patienten in die Placebo-Gruppe. Um die Anzahl der Patienten im Sipuleucel-T-Arm zu erhöhen, wurde die Randomisierung in einem Verhältnis von 2:1 durchgeführt. Basierend auf Erfahrungen aus der Vergangenheit und einer Literaturdurchsicht, wurde für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, von einer medianen Zeit bis zur Progression von 4 Monaten ausgegangen. Eine Verzögerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression um 3,7 Monate (von 4 auf 7,7 Monate) wurde für Patienten mit mCRPC als klinisch signifikant betrachtet. Dies entspricht einem HR von 1,925. Es wurde weiterhin angenommen, dass die Aufnahme in die Studie innerhalb von 16 Monaten abgeschlossen sein und jeder Patient bis zu 3 Jahre beobachtet werden würde. Mit einem zwei-seitigen 5% Signifikanzniveau und einem Patienten-Zuteilungsverhältnis von 2:1 zwischen der Sipuleucel-T- und der Placebo-Gruppe, würden insgesamt 80 Ereignisse benötigt, um für den angegebenen Unterschied von 3,7 Monaten der medianen Zeit bis zur Krankheitsprogression eine Power von 80% zu erreichen; es wurde prognostiziert, dass 87 Patienten ausreichen würden, um 80 Ereignisse zu erlangen. Um einem uneinheitlichen Patienteneintritt und 5% Loss to Follow-up Rechnung zu tragen, waren insgesamt 96 Patienten (64:32 Patienten für Sipuleucel-T : Placebo) notwendig um genügend Power für den primären Endpunkt zu haben. Trotzdem wurde mit circa 120 Patienten geplant, um genügend Power für den sekundären Endpunkt Zeit bis zum Eintreten krankheitsbedingter Schmerzen zu erreichen. Dazu sollte diese Studie mit der Studie D9902A gepoolt werden.</p> <p>Insgesamt wurden 127 Patienten randomisiert: 82 Patienten in den Sipuleucel-T-Studienarm 45 Patienten in den Placebo-Studienarm</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von	Der statistische Analyseplan beinhaltete zwei Zwischenanalysen und eine abschließende Analyse.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><u>1. Interimanalyse:</u> Ziel war es, die Stichprobengröße auf Grundlage der geschätzten Zeit bis zur Krankheitsprogression und der Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen neu zu berechnen. Ein Vergleich der Wirksamkeit der beiden Behandlungsarme wurde nicht durchgeführt. Diese erste Analyse wurde nur mit Daten der Kontrollpatienten durchgeführt, um die Stichprobengröße zu bestätigen. Es wurde keine alpha-Anpassung vorgenommen und eine Anpassung der Stichprobengröße war basierend auf den Ergebnissen nicht notwendig.</p> <p>Diese Interimsanalyse sollte etwa 5 Monate nach Randomisierung des 60. Patienten stattfinden. Der 60. Patient wurde am 07. März 2001 randomisiert. Der Datenstichtag für die Analyse war der 18. Juli 2001. Zu diesem Zeitpunkt hatten 79 Patienten eine Studiervisite post-Randomisierung.</p> <p><u>2. Interimanalyse:</u> Die zweite Interimanalyse wurde mit Daten von 79 Patienten beider Behandlungsarme durchgeführt, um die bedingte Wahrscheinlichkeit des Studienerfolgs zu beurteilen (d.h. Futility-Analyse) und wurde mit einem Niveau von 0,001 durchgeführt. Als Ergebnis dieser Untersuchungen konnte die Studie bis zu ihrem Abschluss weitergeführt werden.</p> <p>Datenstichtag war der 17. Dezember 2001. Zu diesem Zeitpunkt waren alle 127 Patienten randomisiert.</p> <p>Beide Zwischenanalysen wurden von einem unabhängigen Dritten durchgeführt. Das Dendreon Personal blieb bezüglich der Behandlungszuweisungen verblindet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Probanden wurden mittels einer adaptiven Randomisierung (Minimierungsmethode) im Verhältnis 2:1 zu Sipuleucel-T oder Placebo randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierung erfolgte nach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienzentrum</li> <li>• Bisphosphonat-Einnahme (ja, nein)</li> </ul> <p>Die Erstellung des Randomisierungsplans erfolgte durch einen unabhängigen Dritten. Es wurde ein zentrales Randomisierungsverfahren (alle Studienzentren einschließend) angewandt, um die Patienten innerhalb der zwei Strata zu Sipuleucel-T oder Placebo (Verhältnis 2:1) zuzuteilen. Die Zuordnung der Patienten zur Behandlung erfolgte anhand mehrerer Blöcke (jeder mit einer Größe von 6), um einen separaten Master-Randomisierungsplan für jedes Stratum zu erzeugen. Auch wenn durch einen zentralen Master-Randomisierungsplan für jedes Stratum ein Gleichgewicht in der gesamten Studie bestand, wurde die Zuweisung der Behandlungen innerhalb jedes Zentrums zusätzlich durch eine vordefinierte Ungleichgewichtsbeschränkung kontrolliert.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Die Randomisierung erfolgte durch einen unabhängigen Dritten. Um die Kette der Produktidentität zu erhalten und die Sicherheit der

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten zu gewährleisten, waren die Mitarbeiter in der Fertigung über die Behandlungszuweisung informiert. Die Einzelheiten über die eingesetzte Randomisierungsmethode (Blockgröße und Grad des Ungleichgewichts an jedem Studienzentrum) waren Dendreon bis zur Aufhebung der Verblindung nicht bekannt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte durch einen unabhängigen Dritten. Die Informationen bezüglich der Behandlungszuweisung wurden direkt an die Mitarbeiter in der Fertigung gesendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) ja  Patienten, Prüfarzt und sonstiges Personal des klinischen Studienzentrums sowie klinische Mitarbeiter von Dendreon waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Die Randomisierung erfolgte über einen unabhängigen Dritten. Die Informationen bezüglich der Behandlungszuweisung wurden direkt an die Mitarbeiter in der Fertigung gesendet. Um die Produkt-Identität in der Kette zu wahren und um die Sicherheit der Patienten sicherzustellen, wussten die Mitarbeiter in der Fertigung über die Behandlungszuweisung Bescheid. Progression wurde durch eine unabhängige und verblindete dritte Partei bestimmt (RadPharm), die weder klinische noch Behandlungsinformationen erhielt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Behandlungs- und Kontrollprodukte sahen ähnlich aus und hatten identische Verpackungen.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primäre Zielgröße: Zeit bis zur Krankheitsprogression</u> Es wurden Kaplan Meier-Kurven für die Zeit bis zur Krankheitsprogression für die zwei Behandlungsgruppen erstellt. Die primäre Nullhypothese (kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Zeit bis zur Krankheitsprogression) wurde unter Verwendung eines Log Rank-Tests geprüft.  Wenn nicht anders angegeben waren alle Hypothesentests zweiseitig; statistische Signifikanz war bei einem Signifikanzniveau von $p=0,049$ erreicht.  <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Die Studie hatte gemäß ihrem Design nicht ausreichend Power für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen. Das Protokoll sah ursprünglich eine gepoolte Analyse mit den Daten der beiden Phase III-Studien D9901 und D9902A für diesen Endpunkt vor.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeit bis zum Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen wurde in D9901 auch unabhängig analysiert.</p> <p>Als unterstützende Analysen wurden progressionsfreie Raten für die Zeit bis zur Krankheitsprogression, Zeit bis zum Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen, Zeit bis zur klinischen Progression und Zeit bis zum Therapieversagen nach 3, 6, 9, 12 Monaten und danach alle 6 Monate unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde ebenfalls für die Schätzung der Überlebenskurven der 2 Behandlungsgruppen verwendet. Die primäre Nullhypothese (kein Unterschied in den Überlebenszeiten) wurde anhand eines Log Rank-Tests geprüft. Hazard Ratios wurden aus einem Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung für prognostische Variablen abgeleitet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Folgende Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression vordefiniert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PAP Immunhistochemie Expression: 2 Patientengruppen basierend auf dem Anteil an Tumorzellen, die sich positiv für PAP anfärben (25% bis 74%, <math>\geq 75\%</math>).</li> <li>• Alkalische Phosphatase bei Baseline (innerhalb des Normbereichs [WNL] versus über dem Normbereich [über ULN] des lokalen Referenz-Bereichs)</li> <li>• Serum PAP bei Baseline (WNL innerhalb des lokalen Referenzbereichs, <math>&gt;1 \times ULN</math> bis <math>&lt;3 \times ULN</math>; <math>\geq 3 \times ULN</math>).</li> <li>• Vorherige systemische Therapie (nur Kastration, kombinierte Androgenblockade, kombinierte Androgenblockade plus andere; Kastration plus andere wurde ebenfalls berücksichtigt, sofern genügend Daten vorhanden)</li> </ul> <p>Inferenzielle Tests mit entsprechender Adjustierung für multiples Testen wurden für die oben genannten Variablen durchgeführt, aber eine solche schließende Statistik wurde nur für den Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression durchgeführt. Behandlung*Subgruppe Interaktionen wurden getestet, um zu überprüfen, ob es sich bei den oben genannten Faktoren um Effektmodifikatoren handelt. Diese Interaktionen wurden vor einem einfachen Effekt getestet und letztere nur im Falle einer signifikanten Interaktion getestet. Adjustierungen wurden für die 4 Interaktionstests mit der Sidak-Holm-Methode durchgeführt. Die Tests für einfache Effekte wurden nicht als berichtenswert betrachtet, es sei denn, die entsprechenden Interaktionen waren signifikant (auf <math>p \leq 0,10</math>-Ebene).</p> <p>Weitere Subgruppenanalysen wurden deskriptiv für den primären Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gleason Score (<math>\leq 6</math>, 7 und <math>\geq 8</math>)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter</li> <li>• Ethnie</li> </ul>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<b>a) Randomisiert: n=127</b> Sipuleucel-T: n=82 Placebo: n=45 <b>b) Mindestens 1 Leukapherese erhalten: n= 127 (Safety Population)</b> Sipuleucel-T: n=82 Placebo: n=45 <b>Intervention erhalten: n=127</b> Sipuleucel-T: n=82 Placebo: n=45 <b>c) Wirksamkeit: n=127 (ITT Population)</b> Sipuleucel-T: n=82 Placebo: n=45
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend (nach der Randomisierung wurde kein Patient ausgeschlossen).
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studieninitiierung (erster Patient registriert): 04. Januar 2000 Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse: 30. April 2002 Studie beendet: 09. September 2004
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

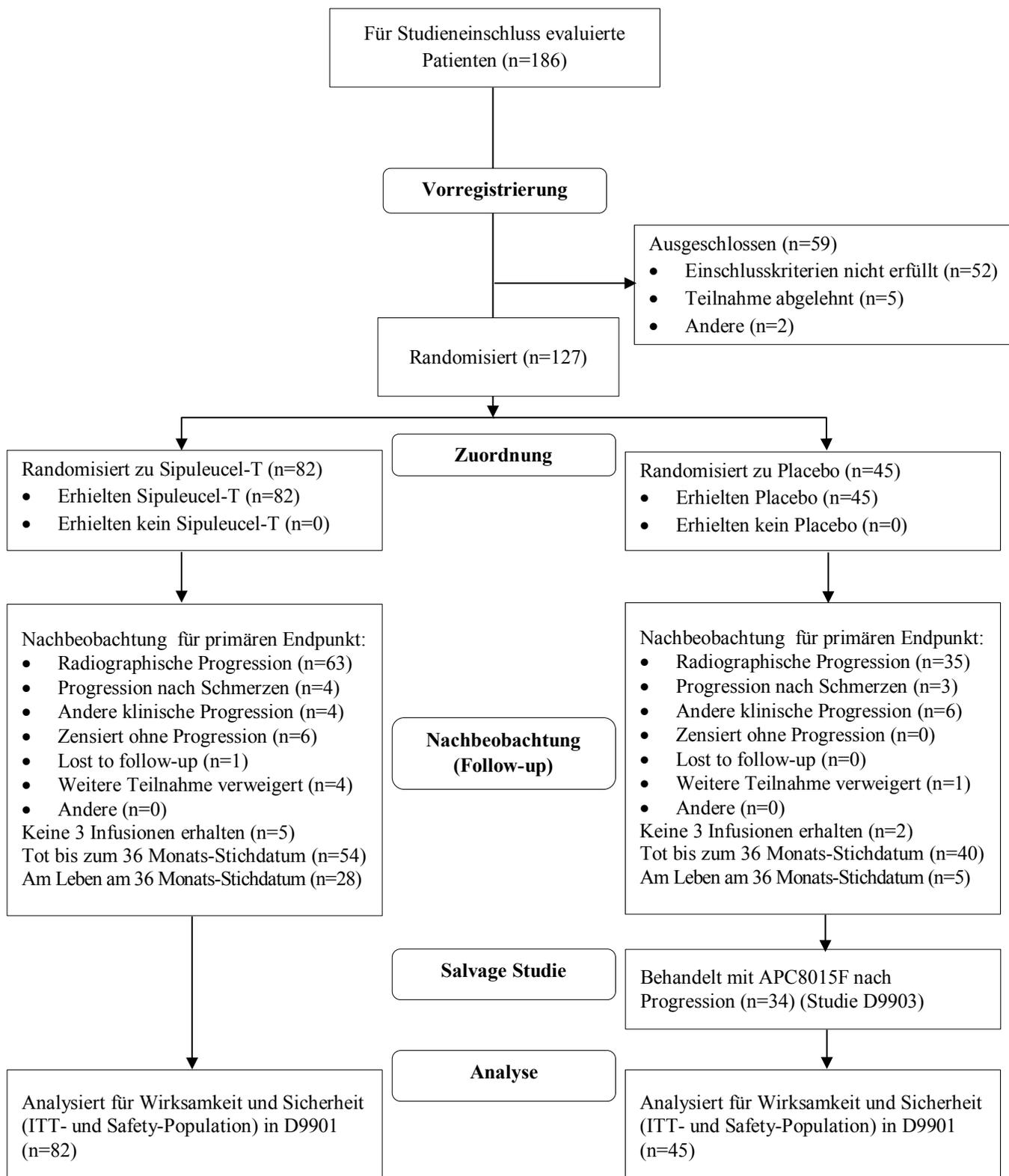


Abbildung 4-26: Patientenflussdiagramm D9901

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie D9902A

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die D9902A Studie wurde als zweite von zwei randomisierten und kontrollierten Studien angelegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Sipuleucel-T im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit asymptomatischem, metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) zu untersuchen.</p> <p>Die D9902 Studie wurde ursprünglich mit der gleichen Stichprobengröße und dem gleichen Analyseplan wie die Studie D9901 ausgelegt. Die Einschlusskriterien wurden geändert, nachdem 98 Patienten eingeschlossen worden waren.</p> <p>Der erste Teil der Studie, welcher identisch war mit Studie D9901 und die ersten 98 Patienten einschloss, wurde D9902A genannt. Der zweite Teil, in dem neue Patienten eingeschlossen wurden, wurde D9902B genannt.</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie</p> <p>Zuteilungsverhältnis: 2:1 (Sipuleucel-T - Placebo)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokolländerung 1 (26. März 2000)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung einer CT oder MRI des Beckens und Abdomens an Baseline hinzugefügt</li> <li>• Häufigkeit der Durchführung einer CT und MRI während der Nachbeobachtung erhöht (alle 8 Wochen statt alle 16 Wochen) (Knochenszintigrafie bleibt alle 8 Wochen)</li> <li>• Nachbeobachtungsvsitate 2 Monate nach Krankheitsprogression hinzugefügt</li> </ul> <p>Protokolländerung 2 (08. Juni 2000)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Einschlusskriteriums 5.1.3 dahingehend, dass alle Patienten stabile oder steigende PSA-Werte haben sollten</li> <li>• Testosteronspiegel in Einschlusskriterium 5.1.5 wurde basierend auf NCI CTC Kriterien von &lt;30 ng/dL auf &lt;50 ng/dL geändert</li> </ul> <p>Protokolländerung 3 (28. November 2000)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Nachweise zur Bestimmung der Krankheitsprogression wurden geklärt</li> <li>• Hinweis, dass vorherige Behandlung des Prostatakarzinoms mit niedrig dosiertem Steroid erlaubt war</li> <li>• Es wurde geklärt, dass vorherige Radiotherapie und chirurgische Behandlung erlaubt waren, ausser zur Behandlung von Lokalisationen schmerzhafter Metastasen</li> <li>• Einschlusskriterium eingeführt, das vorherige Chemotherapie erlaubt, wenn mindestens 6 Monate vergangen oder 3 Monate vergangen waren und die Zahl der CD4+ Zellen über 400/µl lag</li> <li>• Ausschlusskriterium dahingehend geändert, dass vorherige oder begleitende Chemotherapie nicht erlaubt war</li> <li>• Einschlusskriterium 5.2.5 geklärt, indem festgelegt wurde, dass</li> </ul>

		<p>Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate aus einem anderen Grund als Prostatakarzinom mit systemischen Kortikoiden behandelt wurden, nicht teilnahmeberechtigt waren</p> <p>Protokolländerung 4 (12. März 2001)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammensetzung von Placebo, Verfallsdatum der Produkte sowie Anforderungen an die Lagerung geklärt</li> <li>• Einschlusskriterium 5.1.9 geändert, um Patienten mit vorheriger Behandlung von schmerzhaften Metastasen vor mehr als einem Jahr vor Studienregistrierung, die immer noch schmerzfrei sind, zuzulassen</li> <li>• Ausschlusskriterium 5.2.3 geändert, um Patienten zuzulassen, die zuvor eine experimentelle Therapie erhalten haben (im Ermessen von Dendreon Medical Monitor)</li> <li>• Ausschlusskriterium 5.2.4 geändert, um radiopharmazeutische Therapie auszuschliessen, es sei denn, mindestens ein Jahr ist seither vergangen, der Patient blieb schmerzfrei und wurde durch den Dendreon Medical Monitor zugelassen</li> <li>• In den Ausschlusskriterien wurde geklärt, dass die Verwendung von systemischen Kortikosteroiden erlaubt sei, es sei denn, die Behandlung war für Prostatakarzinom innerhalb von 6 Monaten vor Registrierung, falls nicht genehmigt durch den Dendreon Medical Monitor</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Erwachsene Männer mit asymptomatischem metastasierendem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und einer Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Histologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata, mit mindestens 25% der Tumorzellen immunhistochemisch positiv für PAP.</li> <li>2. Metastasierende Erkrankung, nachgewiesen durch Metastasen in Weichgewebe und/oder Knochen.</li> <li>3. PSA-Wert von mindestens 5 ng/ml. Alle Patienten mussten einen stabilen oder steigenden PSA-Wert aufweisen.</li> <li>4. Tumorprogression während hormoneller Therapie. Probanden sollten Progression des messbaren Tumorbefalls, Progression des auswertbaren Tumorbefalls (z.B. Knochenszintigrafie) oder PSA-Progression gehabt haben.</li> </ol> <p>Tumorprogression unter hormoneller Therapie war folgendermaßen definiert:</p> <p><u>Messbarer Tumorbefall:</u> <math>\geq 50\%</math> Anstieg der Summe der Produkte des perpendikulären Durchmessers aller zweidimensional messbaren Läsionen. Die Veränderung wurde im Vergleich zum besten Ansprechen auf die vorherige Therapie oder, wenn kein Ansprechen vorlag, gegenüber dem Wert der Vorbehandlung bestimmt.</p> <p><u>Auswertbarer Tumorbefall:</u></p> <p>Eindimensional messbarer Tumorbefall: <math>\geq 50\%</math> Anstieg der Summe der Messungen aller eindimensional messbaren Läsionen. Die Veränderung wurde im Vergleich zum besten Ansprechen zur vorherigen Therapie oder, wenn kein Ansprechen vorlag, gegenüber dem Wert der Vorbehandlung bestimmt.</p> <p>Nicht messbarer Tumorbefall: klare Verschlechterung des nicht</p>

		<p>messbaren Tumorbefalls</p> <p>Knochenbefund nur auf Basis einer Knochenszintigrafie: Auftreten von mindestens 2 neuen Bereichen einer abnormen Aufnahme in der Knochenszintigrafie. Erhöhte Aufnahme von bereits bestehenden Läsionen stellen keine Progression dar.</p> <p>Auftreten jeglicher neuer Läsionen auf Röntgenbild, Computertomografie oder Magnetresonanztomografie, oder Wiedererscheinen jeglicher Läsion, die verschwunden war.</p> <p><u>PSA-Progression:</u> PSA-Nachweis für eine fortschreitende Erkrankung erforderte einen PSA-Wert von <math>\geq 5</math> ng/ml und zwei aufeinanderfolgende PSA-Werte im Abstand von mindestens 14 Tagen von je 50% über dem minimalen PSA, der während der initialen Kastrationstherapie gemessen wurde, oder über dem Wert vor der Behandlung, wenn kein Ansprechen vorlag. Zusätzlich musste der Patient unter einer ggf. aktuellen Therapie einen steigenden PSA-Wert bei zwei Bestimmungen im Abstand von mindestens 14 Tagen haben.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Hormonelle Therapie bestehend aus Kastration durch Orchiektomie oder LHRH-Agonisten für die Behandlung des Prostatakarzinoms. Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau (definiert als <math>&lt; 50</math> ng/dl) wurde für alle Patienten dokumentiert, einschließlich Patienten, die sich einer Orchiektomie als Therapie unterzogen.</li> <li>6. Probanden konnten eine frühere Behandlung mit Ketoconazol oder niedrig dosierten Steroiden als Behandlung des Prostatakarzinoms erhalten haben.</li> <li>7. Vorangegangene, nicht-steroidale Antiandrogen-Therapie (z.B. Flutamid, Nilutamid, Bicalutamid) war erlaubt, wenn die Therapie mindestens 4 Wochen vor Studienaufnahme bei Flutamid oder Nilutamid und mindestens 6 Wochen bei Bicalutamid beendet wurde. Patienten waren teilnahmeberechtigt, wenn sie initial auf Anti-Androgenzugstherapie (definiert als <math>&gt; 25\%</math> Rückgang des PSA-Wertes) ansprachen, aber zum Zeitpunkt der Studienregistrierung Tumorprogression, wie zuvor beschrieben, zeigten. Patienten waren teilnahmeberechtigt, wenn sie nicht auf Anti-Androgenzugstherapie ansprachen. Hierzu war Ansprechen definiert als <math>\geq 25\%</math> Rückgang des PSA-Wertes.</li> <li>8. Probanden ohne tumorbedingten Schmerz und die nicht regelmäßig Schmerzmittel für tumorbedingte Schmerzen benötigten. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerz an Baseline (üblicher Schmerz) wurde sorgfältig evaluiert, um tumorbezogenen Schmerz auszuschließen und wurde zum Zeitpunkt der Studienaufnahme dokumentiert.</li> <li>• Kein Bericht von Schmerzen, die mit einer Lokalisation der Erkrankung zusammenhängen</li> <li>• Schmerz an Baseline, der nicht tumorbezogen war, war zulässig</li> </ul> </li> <li>9. Vorherige chirurgische Eingriffe oder Strahlentherapie waren erlaubt, außer für die Behandlung von schmerzhaften Metastasen. Mindestens 4 Wochen mussten seit der Strahlentherapie oder des chirurgischen Eingriffes vergangen sein und die Patienten mussten sich von akuten Nebenwirkungen erholt haben. Patienten, die mehr als 1 Jahr vor Studienregistrierung wegen schmerzhafter Metastasen behandelt wurden und dauerhaft frei von Tumorschmerz waren, wurden daraufhin teilnahmeberechtigt, wenn vom Dendreon Medical Monitors befürwortet.</li> <li>10. Gleichzeitige Therapie mit Bisphosphonaten war erlaubt, wenn die</li> </ol>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Behandlung mindestens 30 Tage vor Studienaufnahme begonnen wurde. Bisphosphonate mussten für die Dauer der Studie weiterhin eingenommen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11. Gleichzeitige pflanzliche Therapie (z.B. PC-SPES oder Sägepalme) war verboten. Vorherige pflanzliche Therapie war erlaubt, wenn die Behandlung mindestens 4 Wochen vor Studienaufnahme beendet wurde.</li> <li>12. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1.</li> <li>13. Lebenserwartung von mindestens 16 Wochen.</li> <li>14. Mindestalter von 18 Jahren.</li> <li>15. Adäquate hämatologische, Nieren- und Leberfunktion, nachgewiesen durch: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der weißen Blutkörperchen: <math>\geq 2000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Anzahl der Neutrophilen: <math>\geq 1000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Anzahl der Blutplättchen: <math>\geq 100000/\text{mm}^3</math></li> <li>• Hämoglobin: <math>\geq 9,0\text{g/dl}</math></li> <li>• Kreatinin: <math>\leq 2,0\text{mg/dl}</math></li> <li>• Gesamt Bilirubin: <math>\leq</math> das 2-fache der oberen Normgrenze (ULN)</li> <li>• Aspartat-Aminotransferase (AST): <math>\leq</math> das 5-fache der oberen Normgrenze (ULN)</li> <li>• Alanin Aminotransferase (ALT): <math>\leq</math> das 5-fache der oberen Normgrenze (ULN)</li> <li>• Negative Serologie für: HIV (Humanes Immundefekt Virus) 1 und 2, Humanes T-lymphotropes Virus (HTLV) 1, Hepatitis B und C.</li> </ul> </li> <li>16. Schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>17. Vorherige Chemotherapie war erlaubt, wenn die letzte Dosis der Chemotherapie mindestens 6 Monate vor der Registrierung stattfand. Vorherige Chemotherapie war außerdem erlaubt, wenn die letzte Dosis mindestens 3 Monate vor der Registrierung stattfand UND die Zahl der CD4+T Zellen bei mindestens 400/<math>\mu\text{l}</math> lag.</li> </ol> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Viszerale Organmetastasen (z.B. in Leber, Lunge, Gehirn) oder zytologisch positive Ergüsse (z.B. Pleuraerguss oder Aszites).</li> <li>2. Metastasierende Erkrankung, bei der in den nächsten 4 Monaten die Notwendigkeit einer Strahlentherapie erwartet wird.</li> <li>3. Gleichzeitige Behandlung mit experimentellen Medikamenten war nicht erlaubt. Probanden mit vorangegangener experimenteller Behandlung waren teilnahmeberechtigt, wenn eine Zustimmung des Dendreon Medical Monitor vorlag.</li> <li>4. Vorherige radiopharmazeutische Therapie (z.B. Strontium) war ausgeschlossen, es sei denn alles Folgende traf zu: a) mindestens 1 Jahr war seit der Behandlung vergangen, b) die Patienten waren nach der Behandlung dauerhaft schmerzfrei und c) die Ausnahme wurde vom Dendreon Medical Monitor genehmigt.</li> <li>5. Systemische Kortikosteroide: Patienten, die mit systemischen Kortikosteroiden in einer Dosierung höher als 40mg Hydrokortison pro Tag behandelt wurden, aus einem anderen Grund als zur</li> </ol>
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>Behandlung des Prostatakarzinoms innerhalb der letzten 6 Monate, waren nicht geeignet, es sei denn, es war vom Dendreon Medical Monitor genehmigt. Die Anwendung von inhalativen, intranasalen und topischen Steroiden war akzeptiert.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Vorgeschichte einer anderen Malignität als die Studienmalignität mit Ausnahme eines adäquat behandelten Basal- oder Plattenepithelkarzinoms, oder ein adäquat behandeltes Karzinom des Stadiums I oder II, wovon der Patient die letzten 3 Jahre tumorfrei war, oder jede andere Tumorart, wovon der Patient die letzten 5 Jahre tumorfrei war.</li> <li>7. Bestehende, aktive bakterielle, virale oder Pilzinfektion.</li> <li>8. Psychologisch, familiäre, soziologische, geographische oder gesundheitliche Bedingungen, welche nach Meinung des Studienleiters (Principal Investigator) die Einhaltung von Zielen und Prozeduren des Studienprotokolls durch die Patienten beeinträchtigen, oder die Interpretation der Studiendaten verzerren könnten.</li> <li>9. Tumorprobe mit immunohistochemisch minimaler oder negativer PAP Reaktion.</li> </ol>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie, durchgeführt an 27 Zentren in den USA
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Sipuleucel-T:</u> Die Patienten mussten sich 3 Leukapherese Vorgängen unterziehen, auf welche 2 Tage später jeweils eine Infusion mit Sipuleucel-T (mindestens eine Dosis von etwa <math>3 \times 10^6</math> CD54+ Zellen) folgte. Die Behandlung erfolgte etwa alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4).</p> <p><u>Placebo:</u> Die Patienten mussten sich 3 Leukapherese Vorgängen unterziehen, auf welche 2 Tage später jeweils eine Infusion mit Placebo antigen-freie, autologe, inaktive APC) folgte. Die Behandlung erfolgte alle 2 Wochen (Woche 0, 2 und 4).</p> <p><u>Vorbehandlung:</u> Patienten wurden vor der Infusion mit Acetaminophin und einem Antihistaminikum wie z.B. Diphenylhydramin vorbehandelt.</p> <p><u>Salvage-Therapie (Salvage = Rettung):</u> Bei Auftreten einer Krankheitsprogression konnte die Verblindung aufgehoben werden. Patienten des Sipuleucel-T-Arms wurden dann im Ermessen des behandelnden Arztes behandelt. Patienten des Placebo-Arms hatten die Möglichkeit, in eine Phase II, offene, einarmige Salvage-Studie mit einem Sipuleucel-T ähnlichen Produkt einzutreten (Studie D9903). Für Patienten des Placebo-Arms wurden die restlichen 2/3 der inaktiven APC jeder Leukapherese, die nicht zur Herstellung des Placebos verwendet wurden, für eventuellen späteren Gebrauch für die Herstellung von APC8015F, der Salvage Therapie in der 2. Studienphase, kryokonserviert.</p>

		<p><sup>a</sup> Disease evaluation was every 8 weeks for the first 32 weeks, and every 12 weeks thereafter.</p> <p><sup>b</sup> Eligible subjects with disease progression were offered the open label salvage trial with antigen-loaded APCs prepared from cryopreserved quiescent APCs (APC8015F).</p> <p><sup>c</sup> All subjects (including subjects enrolled in the Phase 2 open label salvage protocol) were followed for survival and treatment-related AEs for 3 years from randomization or until death, whichever occurred first.</p>
<p><b>6</b></p>	<p>Zielkriterien</p>	
<p><b>6a</b></p>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primäres Ziel:</u> Zeit bis zur Krankheitsprogression</p> <p>Zeit bis zur Krankheitsprogression war definiert als Zeit von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer Krankheitsprogression. Für den primären Endpunkt Zeit bis zur Krankheitsprogression gab es keinen Datenstichtag. Patienten, die keine Krankheitsprogression zeigten und der Beobachtung vor der Datenanalyse verloren gingen, wurden zum Zeitpunkt der letzten radiographischen bildgebenden Untersuchung zensiert. In dem Fall, dass ein Patient sowohl radiographische als auch nicht-radiographische Progression hatte, hatte das Datum der radiographischen Progression Vorrang.</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Zeit bis zur objektiven Krankheitsprogression</li> </ul> <p>Die Überlebenszeiten für Patienten, die während der 3-Jahres-Follow-up-Periode starben, wurden als die Zeitspanne (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Todes definiert. Die Überlebenszeiten für Patienten, die am Ende der 3-Jahres-Follow-up-Periode am Leben waren, wurden zensiert und definiert als Zeitspanne (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt 3 Jahre nach der Randomisierung.</p> <p>Objektive Krankheitsprogression bestätigt durch bildgebende Untersuchungen wurde definiert als Krankheitsprogression, basierend auf dem Nachweis der direkten Entdeckung durch bildgebende Verfahren und bestätigt durch die zentrale Radiologieeinrichtung.</p> <p><u>Tertiäre Ziele:</u></p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumoransprechrates und Dauer des Ansprechens</li> <li>• Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen.</li> <li>• Zeit bis zur Krankheitsprogression (nach verabreichter Behandlung und zellprozessierendem Zentrum sowie deren Interaktion)</li> </ul> <p>Untersuchungen zum Tumoransprechen (Stadienbestimmung) wurden an den Wochen 8, 16, 24, 32 und dann alle 12 Wochen bis zum Auftreten von Krankheitsprogression durchgeführt. Alle Bereiche der malignen Erkrankung wurden überwacht und in 1 von 2 Gruppen eingeteilt: ‚messbar‘ und ‚auswertbar‘. Die Gruppe ‚auswertbar‘ wurde weiter kategorisiert als ‚nur Knochen‘ oder ‚nur PSA‘. Die ersten Tumormessungen, die ein komplettes oder partielles Ansprechen zeigten, mussten durch eine erneute Messung nach 4 Wochen bestätigt werden.</p> <p>Folgende Kriterien mussten für ‚krankheitsbedingte Schmerzen‘ erfüllt sein: Schmerzen hatten die Qualität und Konsistenz eines durch Krebs verursachten Schmerzes, sind seit Aufnahme in die Studie aufgetreten und Lokalisation korreliert radiographisch nachgewiesen mit der Lokalisation der Erkrankung.</p> <p>Eine Analyse der Zeit bis zur Krankheitsprogression nach Behandlung, und zellprozessierendem Zentrum sowie deren Interaktion wurde durchgeführt, um die Konsistenz des Behandlungseffekts über alle Zentren auszuwerten.</p> <p><u>Sicherheitsziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von Grad 3 oder höheren behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen, bei allen Patienten, die mindestens eine Leukapherese erhalten haben</li> <li>• Inzidenz von Laboranomalien</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Circa 120 Patienten sollten eingeschlossen werden, 80 Patienten in die Sipuleucel-T-Gruppe und 40 Patienten in die Placebo-Gruppe. Um die Anzahl der Patienten im Sipuleucel-T-Arm zu erhöhen, wurde die Randomisierung in einem Verhältnis von 2:1 durchgeführt. Basierend auf Erfahrungen aus der Vergangenheit und einer Literaturdurchsicht, wurde für Patienten, die mit Placebo behandelt wurden, von einer medianen Zeit bis zur Progression von 4 Monaten ausgegangen. Eine Verzögerung der Zeit bis zur Krankheitsprogression um 3,7 Monate (von 4 auf 7,7 Monate) wurde für Patienten mit mCRPC als klinisch signifikant betrachtet. Dies entspricht einem HR von 1,925 unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung. Es wurde weiterhin angenommen, dass die Aufnahme in die Studie innerhalb von 16 Monaten abgeschlossen sein würde und jeder Patient bis zu 3 Jahre beobachtet werden würde. Mit einem zwei-seitigen Signifikanzniveau von 5% und einem Patienten-Zuteilungsverhältnis von 2:1 zwischen der Sipuleucel-T- und der Placebo-Gruppe, würden insgesamt 87 Patienten benötigt, um für den festgelegten Unterschied von 3,7 Monaten der medianen Zeit bis zur Krankheitsprogression eine Power von 80% zu</p>

		<p>erreichen; es wurde prognostiziert, dass 87 Patienten ausreichen würden, um 80 Ereignisse zu erzielen. Um einem uneinheitlichen Patienteneintritt und 5% Loss to Follow-up Rechnung zu tragen, waren insgesamt 96 Patienten (64:32 Patienten für Sipuleucel-T : Placebo) notwendig.</p> <p>Es wurde angenommen, dass das gleiche Hazard Ratio für die Zeit bis zum krankheitsbedingten Schmerz zutrifft. Deshalb würden auch 80 Schmerz-Progressions-Ereignisse benötigt, um 80% Power für den Endpunkt Zeit bis zum Eintreten krankheitsbedingter Schmerzen zu erreichen. Es wurde jedoch ebenfalls angenommen, dass 60% der Schmerz-Ereignisse zensiert würden, wenn die erforderliche Anzahl an Progressions-Ereignissen erfasst worden wäre. Dieses hohe Niveau an Zensierung würde in 32 Schmerz-Progressions-Ereignisse allein aus Studie D9902A resultieren. Eine Erhöhung der Fallzahl von 96 auf 120 würde eine Prognose von etwa 40 Ereignissen von Schmerz-Progression ergeben. Um 80% Power für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten von krankheitsbedingten Schmerzen zu erreichen, war die Aufnahme von 240 Patienten erforderlich. Deshalb wurde in jeder der beiden Phase III-Studien (D9901 und D9902A) die Aufnahme von 120 Patienten mit einer finalen gepoolten Analyse dieses Endpunktes geplant.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Gleichzeitig mit der abschließenden Analyse des primären Endpunkts und in Absprache mit der Agentur, wurde eine Zwischenanalyse des Überlebens durchgeführt. Zum Zeitpunkt dieser Analyse erreichte der 96. Patient seine Studienvisite an Monat 30. Es war keine alpha-Adjustierung erforderlich.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Probanden wurden mittels einer adaptiven Randomisierung (Minimierungsmethode) im Verhältnis 2:1 randomisiert.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Stratifizierung erfolgte nach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienzentrum</li> <li>• Bisphosphonat-Einnahme (ja, nein)</li> </ul> <p>Die Details zur angewandten Randomisierungsmethode (Blockgröße und Ungleichgewicht an jedem Studienzentrum) waren Dendreon bis zur Entblindung der Studie nicht bekannt. Es wurde ein zentrales Randomisierungsverfahren (alle Studienzentren einschließend) angewandt, um die Patienten innerhalb der zwei Strata zu Sipuleucel-T oder Placebo (Verhältnis 2:1) zuzuweisen. Die Zuordnung der Patienten zur Behandlung erfolgte anhand mehrerer Blöcke (jeder mit einer Größe von 6), um einen separaten Master-Randomisierungsplan für jedes Stratum zu erzeugen. Auch wenn durch einen zentralen Master-Randomisierungsplan für jedes Stratum ein Gleichgewicht in der gesamten Studie bestand, wurde die Zuweisung der Behandlungen innerhalb jedes Zentrums zusätzlich durch eine vordefinierte Ungleichgewichtsbeschränkung kontrolliert.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	<p>Die Randomisierung erfolgte durch einen unabhängigen Dritten.</p> <p>Um die Kette der Produktidentität zu erhalten und die Sicherheit der Patienten zu gewährleisten, waren die Mitarbeiter in der Fertigung über die Behandlungszuweisung informiert.</p> <p>Die Einzelheiten über die eingesetzte Randomisierungsmethode (Blockgröße und Grad des Ungleichgewichts an jedem Studienzentrum) waren Dendreon bis zur Aufhebung der Verblindung nicht bekannt.</p>

	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte über einen unabhängigen Dritten. Die Informationen bezüglich der Behandlungszuweisung wurden direkt an die Mitarbeiter in der Fertigung gesendet.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Patienten, Prüfarzt und sonstiges Personal des klinischen Studienzentrums, sowie klinische Mitarbeiter von Dendreon waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte über einen unabhängigen Dritten. Die Informationen bezüglich der Behandlungszuweisung wurden direkt an die Mitarbeiter in der Fertigung gesendet.</p> <p>Um die Produkt-Identität in der Kette zu wahren und um die Sicherheit der Patienten sicherzustellen, wussten die Mitarbeiter in der Fertigung über die Behandlungszuweisung Bescheid.</p> <p>Progression wurde durch eine unabhängige und verblindete dritte Partei bestimmt (RadPharm), die weder klinische noch Behandlungsinformationen erhielt.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Behandlungs- und Kontrollprodukte sahen ähnlich aus und hatten identische Verpackungen.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primäre Zielgröße: Zeit bis zur Krankheitsprogression</u></p> <p>Alle Patienten wurden bis zum Tod oder bis 3 Jahre nach der Randomisierung, je nachdem, was zuerst eintrat, beobachtet. Alle Wirksamkeitsdaten wurden auf Basis der Intent-to-treat (ITT)-Population, die alle randomisierten Patienten einschloss, analysiert. Alle Analysen wurden stratifiziert nach Bisphosphonat-Einnahme (ja / nein), sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Es wurden Kaplan Meier-Kurven für die Zeit bis zur Krankheitsprogression für die zwei Behandlungsgruppen erstellt. Die primäre Nullhypothese (kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Zeit bis zur Krankheitsprogression) wurde unter Verwendung eines Log Ranks Test geprüft.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben waren alle Hypothesentests zweiseitig; ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war bei einem Signifikanzniveau von <math>p=0,05</math> erreicht.</p> <p>Als unterstützende Analysen wurden progressionsfreie Raten für alle Kaplan Meier-Kurven nach 3, 6, 9, 12 Monaten und danach alle 6 Monate unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das Kaplan-Meier-Verfahren wurde ebenfalls für die Schätzung der Überlebenskurven der 2 Behandlungsgruppen verwendet. Die primäre</p>

		Nullhypothese (kein Unterschied in den Überlebenszeiten) wurde anhand eines Log Rank-Tests geprüft. Hazard Ratios wurden aus einem Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung für prognostische Variablen abgeleitet.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgende Subgruppe waren im statistischen Analyseplan vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit einem Gleason-Score <math>\leq 7</math></li> <li>• Patienten mit einem Gleason-Score <math>\geq 8</math></li> </ul> <p>Aufgrund der Tatsache, dass sich bei den Hauptanalysen der Wirksamkeitseindpunkte (basierend auf allen randomisierten Patienten) keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten, sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht im Studienbericht dargestellt. (Daten sind aber auf Anfrage erhältlich.)</p> <p>Die Subgruppenanalyse der Faktoren Geschlecht, Ethnie und Alter für die Endpunkte Zeit bis zur Krankheitsprogression und Überleben sind in der Zusammenfassung der klinischen Wirksamkeit berichtet.</p>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>a) Randomisiert: n=98</b> Sipuleucel-T: n=65 Placebo: n=33</p> <p><b>b) Mindestens 1 Leukapherese erhalten: n= 96 (Safety Population)</b> Sipuleucel-T: n=65 Placebo: n=31 <b>Intervention erhalten: n=95</b> Sipuleucel-T: n=64 Placebo: n=31</p> <p><b>c) Wirksamkeit: n=98 (ITT Population)</b> Sipuleucel-T: n=65 Placebo: n=33</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Fünfzehn Patienten brachen die 3-Jahresstudie vor Abschluss der Studie ab. Für alle 15 Patienten gab es allerdings Daten zum Überleben an Monat 36.</p> <p>Sechs Probanden hatten kein Follow-up für den primären Endpunkt Krankheitsprogression: 5 davon wurden mit Sipuleucel-T (einschließlich 3 Probanden, die ihre Zustimmung zurückzogen) und 1 Proband mit Placebo behandelt.</p> <p>Zudem wurden 2 Probanden, welche mit Sipuleucel-T behandelt wurden als ausgeschlossen betrachtet, da sie vor Erreichen des primären Endpunkts eine ausgeschlossene Therapie begannen.</p> <p>1 Proband, der mit Placebo behandelt wurde starb an Herzversagen, ca. 6 Monate nach seiner letzten Infusion und vor Erreichen des primären Endpunkts.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Studieninitiiierung (erster Patient registriert): 04. Mai 2000 Vorzeitiger Studienabschluss, falls vorhanden: 21. März 2003 (letzter

	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Patient eingeschlossen) Studie beendet: 12. Mai 2005 (Datenstichtag für die Überlebensanalyse)
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist abgeschlossen.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

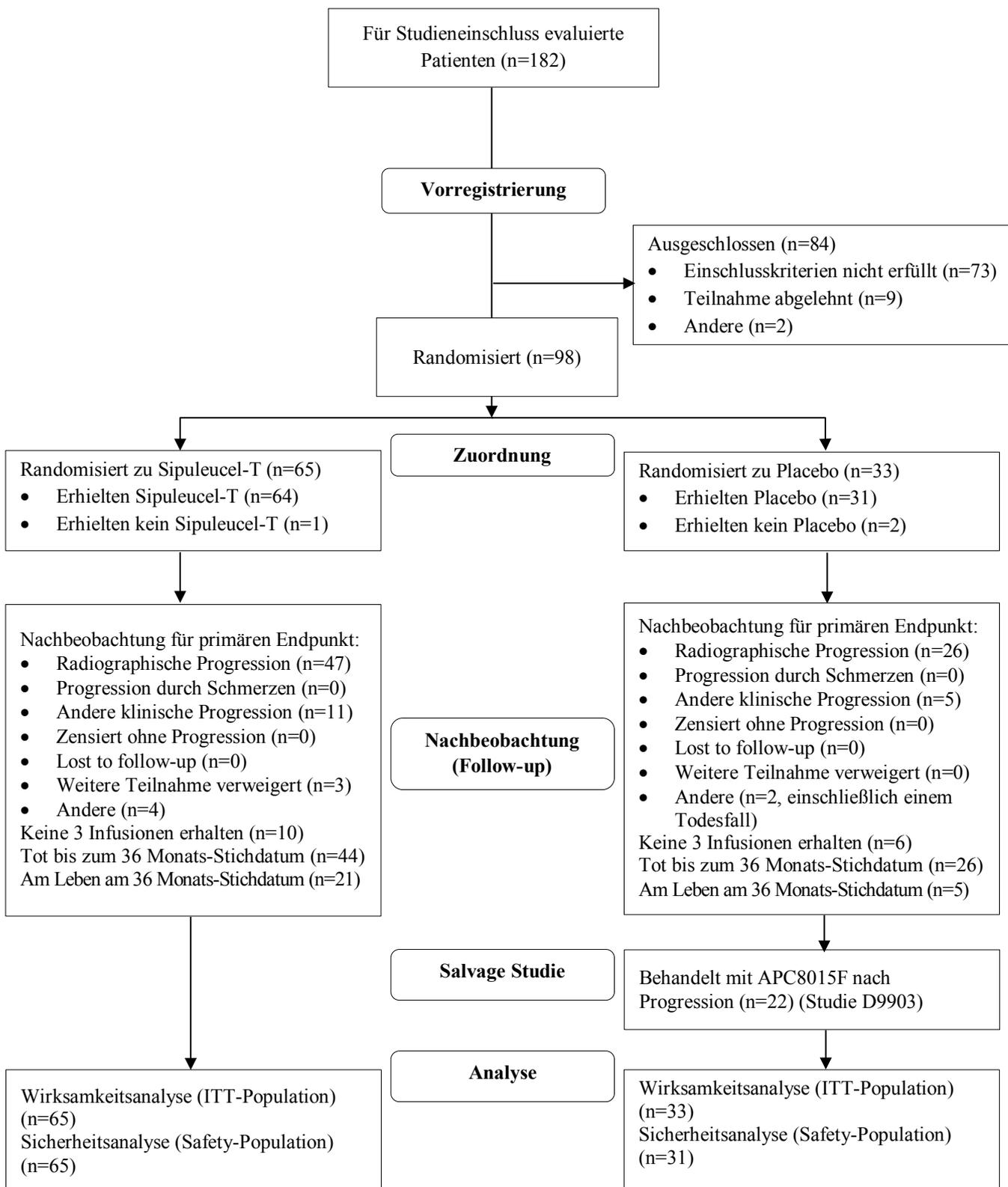


Abbildung 4-27: Patientenflussdiagramm D9902A

**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 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMPACT (D9902B)

**Studie: IMPACT (D9902B)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Studienbericht der Studie:</b> A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of Immunotherapy with Autologous Antigen Presenting Cells Loaded with PA2024 (Provenge®), Sipuleucel-T, APC8015) in Men with Metastatic Androgen Independent Prostatic Adenocarcinoma	

**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:

---

IMPACT (D9902B) ist eine eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die zwei Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach den Kriterien primärer Gleason Score ( $\leq 3$ ,  $\geq 4$ ), Anzahl der Knochenmetastasen (0-5, 6-10, >10) und Bisphosphonat-Einnahme (ja, nein).

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Die Patienten wurden mittels der adaptiven Randomisierungsmethode (Minimierung) von Pocock und Simon in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme der Studie randomisiert (Pocock 1975).

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte über einen unabhängigen Dritten. Die Informationen bezüglich der Behandlungszuweisung wurden direkt an die Mitarbeiter in der Fertigung gesendet.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Die Patienten waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Die Verblindung wurde durch identisches Aussehen der Behandlungs-/Kontroll-Interventionen erreicht.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüfarzt und sonstiges Personal des klinischen Studienzentrums sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Die Verblindung wurde durch identisches Aussehen der Behandlungs-/Kontroll-Interventionen erreicht.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie D9902B (IMPACT) als niedrig eingeschätzt. Es handelte sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte, Studienpersonal und Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Lediglich nach unabhängiger Bestätigung einer objektiven Progression konnten Patienten entblindet werden. Patienten, die im Placebo-Arm waren, hatten die Möglichkeit, an einer offenen Salvage-Studie teilzunehmen. Im Protokoll und Studienbericht sind jeweils die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüfarzt und sonstiges Personal des klinischen Studienzentrums sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Feststellung des Todes (ja/nein) stellt zudem ein objektives Kriterium dar.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt ‚Gesamtüberleben‘ kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Sowohl Prüferärzte als auch Studienpersonal und Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Zudem stellt die Feststellung des Todes (ja/nein) ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüferärzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Darüberhinaus wurde das Datum des Einsetzens des Schmerzes verblindet durch ein unabhängiges Schmerzüberprüfungs-Komitee (Independent Pain Review Committee) adjudiziert.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Darüberhinaus wurde das Datum des Einsetzens des Schmerzes verblindet durch ein unabhängiges Schmerzüberprüfungskomitee (Independent Pain Review Committee) adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüferärzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten, Prüferärzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den

\_\_\_\_\_ gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja       unklar       nein

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_ Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

### Endpunkt: Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_ Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme:

Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‘Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D9901

**Studie: D9901**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Studienbericht der Studie:</b> A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Immunotherapy with Autologous Antigen-Loaded Dendritic Cells (Provenge®, APC8015) for Asymptomatic, Metastatic, Hormone Refractory Prostate Cancer	

**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:

---

D9901 ist eine eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die zwei Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach Studienzentrum und Bisphosphonat Einnahme (ja/nein)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---

Die Patienten wurden mittels einer adaptiven Randomisierungsmethode (Minimierung) in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme der Studie randomisiert.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Die Patienten waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Die Verblindung wurde durch identisches Aussehen der Behandlungs-/Kontroll-Interventionen erreicht.

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüfarzt und sonstiges Personal des klinischen Studienzentrums sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Die Verblindung wurde durch identisches Aussehen der Behandlungs-/Kontroll-Interventionen erreicht.

---

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie D9901 als niedrig eingeschätzt. Es handelte sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüfer, Studienpersonal und Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Lediglich nach unabhängiger Bestätigung einer objektiven Progression konnten Patienten entblindet werden. Patienten, die im Placebo-Arm waren, hatten die Möglichkeit, an einer offenen Salvage-Studie teilzunehmen. Im Protokoll und Studienbericht sind jeweils die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüfer und sonstiges Personal des klinischen Studienzentrums sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Feststellung des Todes (ja/nein) stellt zudem ein objektives Kriterium dar.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt ‚Gesamtüberleben‘ kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal und Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Zudem stellt die Feststellung des Todes (ja/nein) ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Darüberhinaus wurde das Datum des Einsetzens des Schmerzes verblindet durch ein unabhängiges Schmerzüberprüfungs-Komitee (Independent Pain Review Committee) adjudiziert.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja       unklar       nein

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

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja       nein

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

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]“ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie D9902A

**Studie: D9902A**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<b>Studienbericht der Studie:</b> A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Trial of Immunotherapy with Autologous Antigen-Loaded Dendritic Cells (Provenge®, APC8015) for Asymptomatic, Metastatic, Hormone-Refractory Prostate Cancer	

**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:

D9902A ist eine eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, bei der Patienten im Zuteilungsverhältnis 2:1 auf die zwei Studienarme randomisiert wurden, stratifiziert nach Studienzentrum und Bisphosphonat-Einnahme (ja/nein).

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

Die Patienten wurden mittels einer adaptiven Randomisierungsmethode (Minimierung) in einem Verhältnis von 2:1 in die Behandlungsarme der Studie randomisiert.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung erfolgte über einen unabhängigen Dritten. Die Informationen bezüglich der Behandlungszuweisung wurden direkt an die Mitarbeiter in der Fertigung gesendet.

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

## 3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

**Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Die Patienten waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Die Verblindung wurde durch identisches Aussehen der Behandlungs-/Kontroll-Interventionen erreicht.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde als doppelblinde Studie durchgeführt. Prüfarzt und sonstiges Personal des klinischen Studienzentrums sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren gegenüber der Behandlungszuweisung verblindet. Die Verblindung wurde durch identisches Aussehen der Behandlungs-/Kontroll-Interventionen erreicht.

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für die Studie D9902A als niedrig eingeschätzt. Es handelte sich um eine Studie mit adäquater Erzeugung der Randomisierungssequenz und verdeckter Gruppenzuteilung. Sowohl Patienten als auch Prüfarzte, Studienpersonal und Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum gegenüber der Behandlung verblindet. Lediglich nach unabhängiger Bestätigung einer objektiven Progression konnten Patienten entblindet werden. Patienten, die im Placebo-Arm waren, hatten die Möglichkeit, an einer offenen Salvage-Studie teilzunehmen. Im Protokoll und Studienbericht sind jeweils die Operationalisierungen und Ergebnisse des primären und aller sekundären Zielkriterien vollständig berichtet, so dass keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind nicht vorhanden.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfarzt und sonstiges Personal des klinischen Studienzentrums sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Feststellung des Todes (ja/nein) stellt zudem ein objektives Kriterium dar.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---



---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---



---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für den Endpunkt ‚Gesamtüberleben‘ kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Sowohl Prüfarzte als auch Studienpersonal und Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren hinsichtlich der Behandlung durchgehend verblindet. Zudem stellt die Feststellung des Todes (ja/nein) ein objektives Kriterium dar. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Darüberhinaus wurde das Datum des Einsetzens des Schmerzes verblindet durch ein unabhängiges Schmerzüberprüfungs-Komitee (Independent Pain Review Committee) adjudiziert.

---

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

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüffärzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Darüberhinaus wurde das Datum des Einsetzens des Schmerzes verblindet durch ein unabhängiges Schmerzüberprüfungskomitee (Independent Pain Review Committee) adjudiziert. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Sowohl Patienten, Prüffärzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme:

Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Unerwünschte Ereignisse [CTCAE Grad 3-4]‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfarzte als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Sowohl Patienten, Prüfer, als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet.

---

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

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt ‚Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse‘ wird als niedrig eingestuft. Sowohl Patienten, Prüfer, als auch Studienpersonal, sowie Mitarbeiter von Dendreon (Ausnahme: Personal, das für die Herstellung und Qualitätssicherung/-kontrolle zuständig war) waren über den gesamten Studienzeitraum hinsichtlich der Behandlung verblindet. Die Analyse des Endpunkts basiert auf der ITT-Population, die alle randomisierten Patienten einschließt. Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige zu einer Verzerrung führenden Aspekte vor.

---