

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Darolutamid (NUBEQA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 A

*Behandlung erwachsener Männer mit einem
metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom
(mHSPC)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	8
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	15
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	38
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	49
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	182
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	282
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	282
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	284
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	303
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	303
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	303
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	304
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	304
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten.....	304
4.6 Referenzliste.....	306
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	316
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	322
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	325
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	329
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	562
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	586
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen.....	611

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien.....	17
Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studien ARANOTE, TITAN sowie adjustierter indirekter Vergleich der beiden Studien).....	20
Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit (Studien ARANOTE, TITAN sowie adjustierter indirekter Vergleich der beiden Studien).....	28
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der ZVT.....	40
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche gegenüber der ZVT.....	41
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche (ZVT-Optionen Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT).....	42
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche (ZVT-Option Darolutamid + ADT + Docetaxel).....	43
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-12: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografie und allgemeine Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)	77
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)	79
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE)	80

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauern in Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS).....	82
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	91
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)	92
Tabelle 4-24: Operationalisierung von symptomatische skelettalen Ereignisse.....	94
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische skelettale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-26: Ergebnisse für symptomatische skelettale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS).....	95
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Schmerz gemessen anhand des BPI-SF	98
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)	100
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS).....	101
Tabelle 4-31: Operationalisierung von prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren.....	106
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-33: Ergebnisse für prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS).....	108
Tabelle 4-34: Operationalisierung von therapeutische Effizienz (ergänzende Endpunkte)...	110
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für therapeutische Effizienz (ergänzende Endpunkte) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-36: Ergebnisse für therapeutische Effizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)	113
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Therapeutische Effizienz (PSA unterhalb der Nachweisgrenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)	117
Tabelle 4-38: Operationalisierung von FACT-P	118
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	119
Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	120

Tabelle 4-41: Ergebnisse für FACT-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS).....	121
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	126
Tabelle 4-43: Definition der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse.....	128
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF).....	130
Tabelle 4-46: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF).....	135
Tabelle 4-47: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)	137
Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)	138
Tabelle 4-49: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF).....	140
Tabelle 4-50: Ergebnisse für häufige schwerwiegende UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)	148
Tabelle 4-51: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)	150
Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)	152
Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	158
Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die RCT ARANOTE	160
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS).....	170
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten prostatakarcinomspezifischen invasiven Verfahren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)	173
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den FACT-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS).....	174
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)	176
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UESI (jegliche UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)	180
Tabelle 4-60: Liste der eingeschlossenen Studien – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	182
Tabelle 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für adjustierte indirekte Vergleiche	183

Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche.....	185
Tabelle 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche	190
Tabelle 4-64: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-65: Studienpool – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche.....	194
Tabelle 4-66: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs für indirekte Vergleiche	197
Tabelle 4-67: Charakterisierung der Interventionen – RCTs für indirekte Vergleiche.....	201
Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen für indirekte Vergleiche – Demografie und Baseline Charakteristika.....	202
Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen für indirekte Vergleiche – krankheitsspezifische Charakteristika	204
Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen für indirekte Vergleiche – Patientendisposition	205
Tabelle 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs für indirekte Vergleiche	213
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	214
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	215
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCTs für indirekte Vergleiche	215
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN	217
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	219
Tabelle 4-78: Operationalisierung von symptomatische skelettale Ereignisse.....	221
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische skelettale Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche	221
Tabelle 4-80: Ergebnisse für symptomatische skelettale Ereignisse aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN	223
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	225
Tabelle 4-82: Operationalisierung von Schmerz gemessen anhand des BPI-SF	226
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF in RCTs für indirekte Vergleiche	227

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN	229
Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	233
Tabelle 4-86: Operationalisierung von FACT-P	235
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-P in RCTs für indirekte Vergleiche	236
Tabelle 4-88: Ergebnisse für FACT-P aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN	237
Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	241
Tabelle 4-90: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen.....	242
Tabelle 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche	244
Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN	246
Tabelle 4-93: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN	252
Tabelle 4-94: Ergebnisse für häufige schwerwiegende UE getrennt nach SOC und PT aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN.....	263
Tabelle 4-95: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN.....	266
Tabelle 4-96: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN.....	272
Tabelle 4-97: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN.....	273
Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtraten UE aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN	275
Tabelle 4-99: Liste der eingeschlossenen Studien – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche	276
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	277
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	278
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	278
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	279
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	281
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	281

Tabelle 4-106: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studien ARANOTE, TITAN sowie adjustierter indirekter Vergleich der beiden Studien).....	286
Tabelle 4-107: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit (Studien ARANOTE, TITAN sowie adjustierter indirekter Vergleich der beiden Studien).....	295
Tabelle 4-108: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	303
Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARANOTE.....	562
Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TITAN	574
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARANOTE	587
Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TITAN	595

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie ARANOTE, FAS).....	93
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatische skelettale Ereignisse (Studie ARANOTE, FAS)	97
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verbesserung des stärksten Schmerzes (Studie ARANOTE, FAS)	103
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung (Studie ARANOTE, FAS).....	103
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verbesserung des stärksten Schmerzes (Studie ARANOTE, FAS)	104
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des stärksten Schmerzes (Studie ARANOTE, FAS)	104
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung (Studie ARANOTE, FAS).....	105
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes (Studie ARANOTE, FAS)	105
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren (Studie ARANOTE, FAS)	109
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für rPFS (Studie ARANOTE, FAS).....	114
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur PSA-Progression (Studie ARANOTE, FAS)	115
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom (Studie ARANOTE, FAS).....	115
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (Studie ARANOTE, FAS).....	116
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Prostatakarzinom (Studie ARANOTE, FAS)	116
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des FACT-P um 23,4 Punkte (Studie ARANOTE, FAS)	124
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte (Studie ARANOTE, FAS)	124
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P um 23,4 Punkte (Studie ARANOTE, FAS)	125
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P um 10 Punkte (Studie ARANOTE, FAS)	125
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für UE (Studie ARANOTE, SAF)	131
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Studie ARANOTE, SAF)	132

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie ARANOTE, SAF)	132
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3) (Studie ARANOTE, SAF)	133
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Studie ARANOTE, SAF)	133
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARANOTE, SAF)	134
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARANOTE, SAF)	134
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARANOTE, SAF)	135
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/Knochenschmerzen (Studie ARANOTE, SAF)	147
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Untersuchungen/Bilirubin im Blut erhöht (Studie ARANOTE, SAF)	147
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Leber- und Gallenerkrankungen (Studie ARANOTE, SAF)	148
Abbildung 4-31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche	187
Abbildung 4-32: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT) für adjustierte indirekte Vergleiche	188
Abbildung 4-33: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Darolutamid + ADT + Docetaxel) für adjustierte indirekte Vergleiche	189
Abbildung 4-34 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt Gesamtüberleben	214
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie TITAN)	218
Abbildung 4-36 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse	220
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatische skelettale Ereignisse (Studie TITAN)	224
Abbildung 4-38 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt Schmerz gemessen anhand des BPI-SF	226
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für zur bestätigten Verbesserung des stärksten Schmerzes (Studie TITAN)	230
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes (Studie TITAN)	231

Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung (Studie TITAN)	231
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung (Studie TITAN)	232
Abbildung 4-43 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt FACT-P	234
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung von FACT-P um 10 Punkte (Studie TITAN)	239
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung von FACT-P um 10 Punkte (Studie TITAN)	240
Abbildung 4-46 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“	242
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für UE (Studie TITAN)	249
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Studie TITAN)	250
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie TITAN)	250
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Studie TITAN)	251
Abbildung 4-51: Flow-Chart der Studie ARANOTE	573
Abbildung 4-52: Flow-Chart der Studie TITAN	585

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Androgendeprivationstherapie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS/AMice	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AR	Androgenrezeptor
AST	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body-Mass-Index
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CRF	Case Report Formular
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Castration-resistant Prostate Cancer)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EBRT	Perkutane Strahlentherapie (External Beam Radiation Therapy)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life 5 Dimensions – visuelle Analogskala
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate

FAS	Full Analysis Set
FWB	Funktionelles Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
HSPC	Hormonsensitives Prostatakarzinom (Hormone-sensitive Prostate Cancer)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC/IRB	Independent Ethics Committee/Institutional Review Board
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirekter Vergleich (Indirect Treatment Comparison)
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LTE	Langzeit-Erweiterungsphase (Long-term Extension)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mHSPC	Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer)
MID	Minimal Important Difference
MLG	MedDRA Labeling Grouping
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N.B.	Nicht berechenbar

NCI	National Cancer Institute
n.d.	Nicht durchgeführt
N.E.	Nicht erreicht
NEC	Anderweitig nicht klassifiziert (Not Elsewhere Classified)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCT	Nationales Centrum für Tumorerkrankungen
nmCRPC	Nicht-metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCS	Prostatakrebs-Teilskala (Prostate Cancer Subscale)
PCWG	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group
PFS2	Progressionsfreies Überleben 2 (Progression-free Survival 2)
PRS	Pain-related Subscale
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PT	Preferred Term nach MedDRA
PWB	Physisches Wohlbefinden
RD	Risk Difference
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
rPFS	Radiologisches progressionsfreies Überleben (Radiographic Progression-free Survival)
RR	Risk Ratio
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SRE	Skelettbezogenes Ereignis (Skeletal-related Event)
SSE	Symptomatisches skelettales Ereignis
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE/SAE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Serious Adverse Event)
SWB/SFWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden
TEAE	Treatment-emergent Any Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
UE/AE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)
UESI/AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Im vorliegenden Dossier soll der therapeutisch bedeutsame Nutzen von Darolutamid + Androgendeprivationstherapie (ADT) sowie der Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) bei der Behandlung von erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) dargestellt werden.

Darolutamid (NUBEQA®) ist ein selektiver, nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Inhibitor zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Für die Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, wurde bereits mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Darolutamid (+ ADT) festgestellt. Infolge einer Zulassungserweiterung für die Kombination Darolutamid + ADT + Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC stellte der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) mit Beschluss vom 21. September 2023 auch für dieses Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.

Mit einer weiteren Zulassungserweiterung vom 17. Juli 2025 steht Darolutamid zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC auch in alleiniger Kombination mit ADT zur Verfügung.

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 600 mg Darolutamid (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg. Die Behandlung mit Darolutamid erfolgt zusätzlich zu einer konventionellen ADT in Form einer medikamentösen (Gonadotropin Releasing Hormon [GnRH]-Agonisten/Antagonisten) oder operativen Kastration (Orchiektomie).

Die Ableitung des Zusatznutzens von Darolutamid erfolgt gegenüber der vom G-BA in der formalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 10. Oktober 2024 festgelegten ZVT. Dabei wurden vom G-BA die folgenden Therapien zur Auswahl gestellt:

- Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid
oder
- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid
oder
- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)
oder
- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel.

Zur Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid + ADT werden Endpunkte herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet des mHSPC abbilden. Diese Endpunkte umfassen Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Zur Beantwortung der Fragestellung hinsichtlich des therapeutisch bedeutsamen Nutzens von Darolutamid (+ ADT) werden die Ergebnisse eines direkten Vergleichs gegenüber Placebo + ADT basierend auf der ARANOTE-Studie herangezogen. Da für die Kombination Darolutamid + ADT keine mit der ZVT direkt vergleichende Evidenz vorliegt, wird die Ableitung des Zusatznutzens von Darolutamid (+ ADT) gegenüber der ZVT anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs vorgenommen.

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + ADT in der Indikation mHSPC wurden klinisch relevante Studien für direkte sowie indirekte Vergleiche anhand der in Tabelle 4-1 zusammengefassten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Patienten-population	Erwachsene Männer mit mHSPC	Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention/ Vergleichs-therapie	<i>Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche</i>		
	<i>Intervention</i>		
	Darolutamid 600 mg zweimal täglich + ADT	Andere Intervention Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A2 andere Intervention
	<i>Vergleichstherapie</i>		
	• Apalutamid + ADT oder • Enzalutamid + ADT oder	Monotherapien oder andere Kombinationen, Gabe von	A3 andere Vergleichs-therapie

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
	- Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT oder - Darolutamid + ADT + Docetaxel	Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	
	Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche		
	<i>Intervention</i>		
	Darolutamid 600 mg zweimal täglich + ADT	Andere Intervention Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A2 andere Intervention
	<i>Vergleichstherapie</i>		
	Keine Einschränkung	Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A3 andere Vergleichstherapie
	Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche		
	<i>Intervention</i>		
	- Apalutamid + ADT oder - Enzalutamid + ADT oder - Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT oder - Darolutamid + ADT + Docetaxel	Andere Intervention Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A2 andere Intervention
	<i>Vergleichstherapie</i>		
	Placebo + ADT	Andere Vergleichstherapie	A3 andere Vergleichstherapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Abweichende Studientypen	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer
Publikationstyp	Vollpublikationen oder Studienberichte, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Conference Abstracts) Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7 anderer Publikationstyp
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

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

Die eingeschlossenen Studien werden mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben und das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird gemäß den Vorgaben aus Anhang 4-F bewertet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid + ADT erfolgte auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie ARANOTE, in der Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT verglichen wurde. Insgesamt wurden 669 Patienten mit mHSPC in die Studie eingeschlossen. Da für das zu bewertende Arzneimittel keine mit der vom G-BA festgelegten ZVT direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde zur Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + ADT ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT-Option Apalutamid + ADT anhand der TITAN-Studie durchgeführt. TITAN ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT verglichen und 1.052 Patienten mit mHSPC eingeschlossen wurden.

Das Verzerrungspotenzial, sowohl der ARANOTE-Studie als auch der TITAN-Studie und der jeweils betrachteten Endpunkte, wird mit Ausnahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie schweren unerwünschten Ereignissen (UE) bei der TITAN-Studie, als niedrig eingestuft. Aufgrund des Verzerrungspotenzials, das durch die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs potenziell besteht, wird jedoch hinsichtlich der Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Basis des indirekten Vergleichs maximal ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet (siehe auch Abschnitt 4.4.1).

Eine Übersicht der Ergebnisse in den Kategorien Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in Tabelle 4-2 zu finden.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studien ARANOTE, TITAN sowie adjustierter indirekter Vergleich der beiden Studien)

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Mortalität			
Gesamtmortalität ^a	0,81 [0,59; 1,12]	0,67 [0,51; 0,89]	Zusatznutzen nicht belegt
	1,21 [0,79; 1,86], 0,3753		
Morbidität/Symptomatik			
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis ^a	0,83 [0,45; 1,53]	0,80 [0,56; 1,15]	Zusatznutzen nicht belegt
	1,03 [0,51; 2,11], 0,9303		
Schmerz gemessen anhand des BPI-SF ^a			
Zeit bis zur ersten Verbesserung ^b des stärksten Schmerzes	1,22 [0,88; 1,69]	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung ^b des stärksten Schmerzes	1,39 [0,94; 2,07]	1,40 [1,01; 1,93]	
	1,00 [0,60; 1,66], 0,9862		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des stärksten Schmerzes	0,68 [0,53; 0,87]	-	
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes	0,77 [0,54; 1,11]	0,86 [0,69; 1,07]	
	0,90 [0,59; 1,37], 0,6204		
Zeit bis zur ersten Verbesserung ^b der Schmerzbeeinträchtigung	1,23 [0,82; 1,84]	0,92 [0,60; 1,41]	Zusatznutzen nicht belegt
	1,33 [0,74; 2,40], 0,3391		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung	0,64 [0,49; 0,83]	0,84 [0,63; 1,11]	
	0,76 [0,52; 1,12], 0,1614		
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren ^a			
Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren	0,69 [0,36; 1,33]	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a			
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verbesserung ^b um mindestens 23,4 Punkte	1,24 [0,86; 1,78]	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verbesserung ^b um mindestens 10 Punkte	1,08 [0,86; 1,35]	0,88 [0,72; 1,08]	
	1,23 [0,90; 1,66], 0,1879		
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 23,4 Punkte	0,66 [0,50; 0,87]	-	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	0,76 [0,61; 0,93]	1,02 [0,85; 1,22]	
	0,74 [0,56; 0,98], 0,0345		
a: Schwerwiegendes bzw. schweres Symptom			
b: Für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. bestätigten Verbesserung bedeutet ein HR >1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT.			
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT (Ausgenommen Zeit bis zur Verbesserung von FACT-P bzw. BPI-SF).			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Mortalität

Gesamtüberleben

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT verstarben 23,1% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT verstarben 26,9% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde ebenfalls nicht erreicht. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,81 [0,59; 1,12], p-Wert: 0,2014).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Im adjustierten indirekten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Fazit der Endpunktkategorie Mortalität

In der ARANOTE-Studie war unter Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu einer alleinigen ADT ein geringerer Anteil der Patienten verstorben. Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs zeigte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Darolutamid + ADT und einer Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT. In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen**.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Symptomatische skelettale Ereignisse wie eine Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome, symptomatische Knochenfrakturen oder tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Eingriffe haben einen direkten Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Patienten und führen darüber hinaus in vielen Fällen zu weiteren Beeinträchtigungen und dadurch zu zusätzlich notwendigen Arztkontakten sowie Hospitalisierungen. Zudem korreliert das Auftreten skelettaler Komplikationen eng mit dem Überleben von Patienten mit Prostatakarzinom.

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT trat mindestens ein symptomatisches skelettales Ereignis bei 6,3% der Patienten auf und unter Placebo + ADT bei 7,2% der Patienten. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,83 [0,45; 1,53], p-Wert: 0,5416).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ergibt sich für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Schmerz gemessen anhand des BPI-SF

Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen hat in der palliativen Situation einen sehr hohen Stellenwert. Besonders häufig treten Schmerzen beim Prostatakarzinom durch Metastasen, insbesondere im Skelettsystem, auf und führen zu einem hohen Leidensdruck und damit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität. So zeigen mehr als 70% der Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung häufig mittlere oder starke Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen. Da es durch die Schmerzprogression zu einem hohen Leidensdruck und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen kann, wird die Schmerzprogression als ein schweres Symptom angesehen. Eine Verzögerung des Eintretens bzw. der Intensivierung von Schmerzen und somit der Krankheitsprogression wird als unmittelbar relevant für den Patienten angesehen.

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT trat eine Verschlechterung des stärksten Schmerzes bei 35,7% der Patienten auf und unter Placebo + ADT bei 46,2% der Patienten. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des stärksten Schmerzes um mindestens 2 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53; 0,87], p-Wert: 0,0021). Eine Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung trat unter Darolutamid + ADT bei 29,6% der Patienten auf, unter Placebo + ADT bei 40,8%. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung um mindestens 2 Punkte zeigte sich dabei ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,83], p-Wert: 0,0009). Für die Zeit bis zur ersten bzw. bestätigten Verbesserung des stärksten Schmerzes sowie der Schmerzbeeinträchtigung zeigten sich jeweils numerische Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT, ebenso wie für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT zeigten sich für die Analysen des stärksten Schmerzes sowie der Schmerzbeeinträchtigung keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung (HR [95%-KI]: 1,33 [0,74; 2,40], p-Wert: 0,3391), die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes (HR [95%-KI]: 0,90 [0,59; 1,37], p-Wert: 0,6204) sowie für die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung (HR [95%-KI]: 0,76 [0,52; 1,12], p-Wert: 0,1614) zeigten sich jeweils numerische Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Für die Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes standen auf Seiten der ZVT Apalutamid + ADT keine geeigneten Daten zur Verfügung. Somit ergibt sich für den Endpunkt Schmerz gemessen anhand des BPI-SF **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren können im Therapieverlauf zur Linderung von Symptomen oder aufgrund von Anzeichen oder Befunden, die auf eine Krankheitsprogression hindeuten, erforderlich sein. Eine Verzögerung der Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren ist für den Patienten von hoher Relevanz, da invasive Verfahren, wie z. B. eine Blasenkatheterisierung, auch mit Risiken wie bspw. Infektionen oder Verletzungen der Harnröhre für den Patienten verbunden sind. Zudem können bestimmte Verfahren mit einem Krankenhausaufenthalt oder auch einem direkten Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten verbunden sein.

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT trat mindestens ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren bei 4,9% der Patienten auf, unter Placebo + ADT bei 6,7% der Patienten. Für die Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren zeigte sich ein

numerischer Vorteil für Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,69 [0,36; 1,33], p-Wert: 0,2633).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Da für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren keine vergleichbaren Daten aus der TITAN-Studie zur Verfügung standen, konnte für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT durchgeführt werden.

Therapeutische Effizienz (ergänzende Endpunkte)

Die folgenden weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität/Symptomatik werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und sollen zusätzliche Informationen zur therapeutischen Effizienz von Darolutamid + ADT liefern:

- Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)
- Zeit bis zur prostataspezifisches Antigen (PSA)-Progression
- Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom
- Progressionsfreies Überleben (PFS) 2
- Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden systemischen Krebstherapie bei Prostatakarzinom
- PSA unterhalb der Nachweisgrenze

Für diese Endpunkte werden ausschließlich Ergebnisse der ARANOTE-Studie betrachtet, ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT wurde nicht durchgeführt.

In der ARANOTE-Studie bestätigte sich die therapeutische Effizienz der Kombination Darolutamid + ADT mit ausschließlich statistisch signifikanten Vorteilen im Vergleich zur einer alleinigen ADT über sämtliche Endpunkte hinweg.

So trat unter Darolutamid + ADT bei 28,7% der Patienten mindestens ein radiologischer Progress auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat ein radiologischer Progress bei 42,2% der Patienten auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 24,97 Monate (HR [95%-KI]: 0,54 [0,41; 0,71], p-Wert: <0,0001). Noch deutlicher war der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich einer PSA-Progression: Unter Darolutamid + ADT traten bei 20,9% der Patienten eine PSA-Progression auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat dagegen bei 48,4% der Patienten eine PSA-Progression auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 16,75 Monate (HR [95%-KI]: 0,31 [0,23; 0,40], p-Wert: <0,0001).

Von besonderer Bedeutung für Patienten mit mHSPC ist die Verzögerungen der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Diese war unter Darolutamid + ADT bei 34,5% der Patienten zu beobachten, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Dagegen erlitten unter Placebo + ADT 64,1% der Patienten eine Progression zum kastrationsresistenten

Prostatakarzinom, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug lediglich 13,80 Monate (HR [95%-KI]: 0,40 [0,32; 0,51], p-Wert: <0,0001).

Hinsichtlich PFS2 (der Zeit bis zur klinischen, biochemischen oder radiologischen Krankheitsprogression während der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie für das Prostatakarzinom oder bis zum Tod jeglicher Ursache) trat unter Darolutamid + ADT bei 8,1% der Patienten mindestens ein Ereignis auf, während die Rate unter Placebo + ADT 12,6% betrug (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,97], p-Wert: 0,0346). Unter Darolutamid + ADT erhielten 15,2% der Patienten mindestens eine nachfolgende Krebstherapie für das Prostatakarzinom, unter Placebo + ADT betrug der Anteil 33,2% (HR [95%-KI]: 0,40 [0,29; 0,56], p-Wert: <0,0001).

Die Überlegenheit der Behandlung mit Darolutamid + ADT zeigte sich auch anhand der Anteile der Patienten, die einen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze erreichten. Dieser betrug unter Darolutamid + ADT 62,6%. Unter Placebo + ADT erreichten lediglich 18,5% der Patienten einen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze (Risk Ratio [RR] [95%-KI]: 3,04 [2,29; 4,05], p-Wert: <0,0001).

In Anbetracht der besonderen Bedeutung, die bei der Therapie des mHSPC der Verhinderung bzw. Verzögerung der weiteren Ausbreitung des Prostatakarzinoms sowie der Verzögerung der Krankheitsprogression zur Kastrationsresistenz zukommt, lässt sich auf Basis der gezeigten Ergebnisse zur Krankheitsprogression eine deutlich verbesserte therapeutische Effizienz der Kombination Darolutamid + ADT im Vergleich zu einer alleinigen ADT ableiten, was den medizinischen Nutzen von Darolutamid unterstreicht.

Fazit der Endpunktkategorie Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigten sich in der ARANOTE-Studie für Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes sowie der Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung. Die Wirksamkeit von Darolutamid hinsichtlich der Verlangsamung der symptomatischen Progression zeigte sich darüber hinaus anhand von numerischen Vorteilen im kombinierten Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse sowie im Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren. Die Überlegenheit von Darolutamid + ADT gegenüber einer alleinigen ADT in der Kategorie Morbidität wird darüber hinaus durch die statistisch signifikanten Vorteile in den ergänzend dargestellten Endpunkten zur therapeutischen Effizienz untermauert, die insbesondere eine statistisch signifikante Verzögerung der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom zeigten.

Auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs mit der ZVT Apalutamid + ADT konnten in der Endpunktkategorie Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen festgestellt werden. Somit ergibt sich für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT in der Endpunktkategorie Morbidität **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen**. Dabei standen für die Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes auf Seiten der ZVT Apalutamid + ADT keine geeigneten Daten für einen indirekten

Vergleich zur Verfügung. Die positiven Effekte der Behandlung mit Darolutamid + ADT hinsichtlich der Verzögerung der symptomatischen Progression bei Patienten mit mHSPC schlagen sich allerdings in signifikanten Vorteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nieder.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Patienten mit mHSPC leiden unter häufigen Symptomen, wie Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depressionen und organbezogenen Symptomen. In dieser palliativen Behandlungssituation besitzt eine Therapie, die dem Patienten eine verbesserte oder möglichst langfristig erhaltene Lebensqualität gewährleistet, einen sehr hohen Stellenwert. Der FACT-P-Fragebogen ist ein weltweit routinemäßig eingesetztes und mehrfach validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Behandlung des Prostatakarzinoms unterziehen.

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Für die Zeit bis zur Verbesserung des FACT-P Gesamtscores um mindestens 10 Punkte (validierter Schwellenwert) sowie um mindestens 23,4 Punkte (15% der Skalenspannweite) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT, welcher nicht statistisch signifikant ist. Die Betrachtung der Einzelskalen deckten sich weitestgehend mit dieser Beobachtung.

Sowohl für die Schwellenwerte, die sich aus 15% der Skalenspannweite ergeben, als auch für die validierten Schwellenwerte zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-P statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber einer alleinigen ADT.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores um mindestens 23,4 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der statistisch signifikante Unterschied zeigte dabei einen deutlichen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,66 [0,50; 0,87], p-Wert: 0,0034). Der Vorteil der Behandlung zeigte sich konsistent über alle Teilskalen, von denen der Behandlungsunterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung des funktionellen Wohlbefindens (FWB) (um mindestens 4,2 Punkte) auch statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,77 [0,61; 0,98], p-Wert: 0,0355).

Die Ergebnisse der validierten Schwellenwerte bestätigen diese statistisch signifikanten Vorteile: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens 10 Punkte lag bei 16,59 Monaten unter Darolutamid + ADT bzw. bei 11,50 Monaten unter Placebo + ADT. Dabei war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,93], p-Wert: 0,0090). Der Vorteil der Behandlung zeigte sich konsistent über alle Teilskalen, von denen der Behandlungsunterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung des sozialen/familiären

Wohlbefindens (SWB) sowie der Zeit bis zur Verschlechterung des FWB (um jeweils mindestens 3 Punkte) auch statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,80 [0,65; 0,99], p-Wert: 0,0401; bzw. 0,78 [0,63; 0,96], p-Wert: 0,0185).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Da für die Responseschwelle von 23,4 Punkten für den FACT-P Gesamtscore (sowie für die entsprechenden Schwellenwerte für die Teilskalen des FACT-P) keine vergleichbaren Daten aus der TITAN-Studie zur Verfügung standen, konnten nur anhand der Responderanalysen auf Basis des validierten Schwellenwertes von 10 Punkten (und den entsprechenden Schwellenwerten für die Teilskalen des FACT-P) ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT durchgeführt werden.

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98], p-Wert: 0,0345). Hinsichtlich der Teilskalen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der Prostatakrebs-Teilskala (PCS) um mindestens 3 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95], p-Wert: 0,0207). Für die Zeit bis zur Verschlechterung in den übrigen Teilskalen sowie für die Zeit bis zur Verbesserung im FACT-P Gesamtscore und Teilskalen zeigten sich jeweils numerische Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT.

Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-P auf Basis der Effektgrößen des adjustierten indirekten Vergleichs ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Fazit der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt einer hohen Lebensqualität ist für die mHSPC-Patienten von besonderer Bedeutung. Unter der zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT wurde im Vergleich zu einer alleinigen ADT die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit mHSPC statistisch signifikant verlangsamt.

Ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich auch im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT. Dabei ist anhand der Ergebnisse für die Teilskalen des FACT-P ersichtlich, dass Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid insbesondere die Verschlechterung der prostatakarzinomspezifischen Beeinträchtigungen der Patienten effektiver mindert. Demnach ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit (Studien ARANOTE, TITAN sowie adjustierter indirekter Vergleich der beiden Studien)

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Gesamtraten UE			
UE	0,99 [0,83; 1,17]	1,22 [1,08; 1,39]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	0,81 [0,65; 1,00], 0,0538		
SUE	0,90 [0,64; 1,25]	0,91 [0,70; 1,20]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	0,99 [0,64; 1,52], 0,9498		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,90 [0,69; 1,18]	0,99 [0,83; 1,20]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	0,91 [0,65; 1,27], 0,5772		
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,58 [0,32; 1,03]	1,41 [0,87; 2,27]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	0,41 [0,19; 0,87], 0,0195		
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,99 [0,83; 1,17]	-	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,88 [0,63; 1,23]	-	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,90 [0,68; 1,17]	-	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Gesamtraten UESI (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Hautausschlag	1,09 [0,48; 2,50]	3,53 [2,53; 4,94]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	0,31 [0,13; 0,76], 0,0100		
Schwerwiegende UESI (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen sowie im indirekten Vergleich zwischen den RCTs.			Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
Schwere UESI (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen sowie im indirekten Vergleich zwischen den RCTs.			Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Häufige UE jeglichen Schweregrads, getrennt nach SOC und PT (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Knochenschmerzen (PT)	0,54 [0,32; 0,90]	0,60 [0,39; 0,92]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt ^a
	0,90 [0,46; 1,75], 0,7558		
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	1,12 [0,64; 1,97]	0,39 [0,22; 0,68]	
	2,87 [1,30; 6,34], 0,0089		
Bilirubin im Blut erhöht (PT)	4,13 [0,96; 17,74]	-	
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Hyperkaliämie (PT)	0,42 [0,16; 1,12]	1,41 [0,86; 2,30]	
	0,30 [0,10; 0,89], 0,0305		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	1,02 [0,59; 1,75]	2,54 [1,98; 3,24]	
	0,40 [0,22; 0,73], 0,0026		
Ausschlag (PT)	0,99 [0,34; 2,84]	4,38 [2,66; 7,23]	
	0,23 [0,07; 0,73], 0,0126		
Schlaflosigkeit (PT)	2,16 [0,89; 5,21]	0,75 [0,44; 1,28]	
	2,88 [1,03; 8,07], 0,0447		
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	11,04 [1,50; 81,53]	0,62 [0,28; 1,38]	
	17,81 [2,07; 153,42], 0,0088		
Häufige SUE, getrennt nach SOC und PT (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen sowie im indirekten Vergleich zwischen den RCTs.			Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Häufige schwere UE, getrennt nach SOC und PT (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,24 [0,08; 0,72]	1,17 [0,46; 2,95]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	0,21 [0,05; 0,86], 0,0307		
a: Es liegen bezüglich häufiger UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene im adjustierten indirekten Vergleich von Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT Vor- und Nachteile der Behandlung mit Darolutamid + ADT in einem soweit ausgeglichenen Maße vor, dass insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT abgeleitet werden kann. Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Sicherheit und Verträglichkeit

Eine Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit ist in Tabelle 4-3 zu finden.

Gesamtraten UE

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT kam es bei den Patienten im Darolutamid + ADT-Studienarm bei den Gesamtraten zu keinem signifikant gehäuftem Auftreten von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo. Auch bei der Gesamtrate der UE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), SUE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), schweren UE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten unerwünschte sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo nicht statistisch signifikant häufiger auf. Das vergleichbare Nebenwirkungsprofil der Kombination unterstreicht das etablierte Sicherheitsprofil von Darolutamid. Die Kombination Darolutamid + ADT verlangsamt somit effektiv die Krankheitsprogression, mindert die Verschlechterung der Schmerzsymptomatik und erhält die Lebensqualität der Patienten, ohne die Verträglichkeit der Behandlung klinisch relevant zu beeinträchtigen.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Der adjustierte indirekte Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT zeigte hinsichtlich der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, einen statistisch signifikanten Vorteil für Darolutamid + ADT (ARANOTE: 6,1% vs. 9,0%, TITAN: 8,0% vs. 5,3%, HR [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,87], p-Wert: 0,0195). Für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, besteht damit aufgrund

der Effektgröße ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Bei den Gesamtraten der UE (HR [95%-KI]: 0,81 [0,65; 1,00], p-Wert: 0,0538) zeigte sich im indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Hinsichtlich der Gesamtrate der SUE sowie der schweren UE bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit gibt es bei diesen Gesamtraten **keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Hinsichtlich der Gesamtraten an UESI war in der ARANOTE-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen Darolutamid + ADT und Placebo + ADT zu beobachten.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich für das UESI Hautausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 4,3% vs. 3,6%, TITAN: 27,1% vs. 8,5%, HR [95%-KI]: 0,31 [0,13; 0,76], p-Wert: 0,0100). Für das UESI Hautausschlag besteht damit aufgrund der Effektgröße ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Hinsichtlich der übrigen UESI (jeglichen Schweregrads, schwerwiegende UESI sowie schwere UESI), war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zu beobachten. Für die übrigen UESI gibt es somit **keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Häufige UE getrennt nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT)

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Für die häufigen UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich für den direkten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT in der ARANOTE-Studie folgende statistisch signifikante Effekte (siehe auch Abschnitt 4.4.2).

UE nach SOC/PT mit Effekten zugunsten von Darolutamid + ADT (vs. Placebo + ADT):

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/Knochenschmerzen (7,4% vs. 12,2%, HR [95%-KI]: 0,54 [0,32; 0,90], p-Wert: 0,0160)

UE nach SOC/PT mit Effekten zuungunsten von Darolutamid + ADT (vs. Placebo + ADT):

- Untersuchungen/Bilirubin im Blut erhöht
(4,3% vs. 0,9%, HR [95%-KI]: 4,13 [0,96; 17,74], p-Wert: 0,0385)
- Leber- und Gallenerkrankungen
(5,6% vs. 0,5%, HR [95%-KI]: 11,04 [1,50; 81,53], p-Wert: 0,0031)

Hinsichtlich der häufigen SUE sowie häufigen schweren UE auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich in der ARANOTE-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Insgesamt zeigen auch die Ergebnisse zu häufigen UE in der ARANOTE-Studie, dass das Sicherheitsprofil von Darolutamid mit Placebo vergleichbar ist und unterstreichen somit die bereits etablierte gute Verträglichkeit von Darolutamid.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Im adjustierten indirekten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT ergaben sich für häufige UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) folgende statistisch signifikante Effekte (siehe auch Abschnitt 4.4.2).

UE nach SOC/PT mit Effekten zugunsten von Darolutamid + ADT (vs. Apalutamid + ADT):

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörung/Hyperkaliämie
(ARANOTE: 1,8% vs. 3,6%, TITAN: 7,4% vs. 5,1%, HR [95%-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0305)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
(ARANOTE: 9,4% vs. 8,6%, TITAN: 39,5% vs. 17,6%, HR [95%-KI]: 0,40 [0,22; 0,73], p-Wert: 0,0026)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes/Ausschlag
(ARANOTE: 2,5% vs. 2,3%, TITAN: 15,3% vs. 3,6%, HR [95%-KI]: 0,23 [0,07; 0,73], p-Wert: 0,0126)

UE nach SOC/PT mit Effekten zuungunsten von Darolutamid + ADT (vs. Apalutamid + ADT):

- Untersuchen/Aspartataminotransferase erhöht
(ARANOTE: 9,7% vs. 7,7%, TITAN: 3,2% vs. 8,0%, HR [95%-KI]: 2,87 [1,30; 6,34], p-Wert: 0,0089)
- Leber- und Gallenerkrankungen
(ARANOTE: 5,6% vs. 0,5%, TITAN: 1,9% vs. 2,8%, HR [95%-KI]: 17,81 [2,07; 153,42], p-Wert: 0,0088)

Insgesamt liegen bezüglich häufiger UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene im adjustierten indirekten Vergleich von Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT

Vor- und Nachteile der Behandlung mit Darolutamid + ADT in einem soweit ausgeglichenen Maße vor, dass insgesamt **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT abgeleitet werden kann.

Für häufige SUE auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Somit ergibt sich auch für häufige SUE auf SOC- und PT-Ebene **keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Für häufige schwere UE nach SOC und PT (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergab sich im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 1,1% vs. 4,1%, TITAN: 1,9% vs. 1,5%, HR [95%-KI]: 0,21 [0,05; 0,86], p-Wert: 0,0307). Für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts besteht damit aufgrund der Effektgröße ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Fazit der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zur ADT erhöht sich das Gesamtrisiko von UE gegenüber einer alleinigen ADT nicht. Auf Ebene der Gesamtraten sowie auf der Ebene der UESI waren in der ARANOTE-Studie die beiden Studienarme Darolutamid + ADT und Placebo + ADT hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar. Für die häufigen UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich wenige statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten (PT Knochenschmerzen) als auch zuungunsten (PT Bilirubin im Blut erhöht, SOC Leber- und Gallenerkrankungen) der Behandlung mit Darolutamid + ADT. Hinsichtlich der häufigen SUE sowie häufigen schweren UE auf SOC- und PT-Ebene ergaben sich in der ARANOTE-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Insgesamt bestätigte sich das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid, das mit Placebo vergleichbar ist.

Im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT ergab sich sowohl für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als auch für das UESI Hautausschlag jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT. Daraus lässt sich ableiten, dass für Patienten mit mHSPC die Behandlung mit Darolutamid deutlich verträglicher ist als mit der ZVT Apalutamid, und unerwünschte Hauterkrankungen im Vergleich zur ZVT effektiv reduziert werden. Letzteres zeigte sich auch anhand statistisch signifikanter Vorteile bei häufigen UE jeglichen Schweregrads in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bzw. dem PT Ausschlag. Für häufige schwere UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich im indirekten Vergleich zwar keine statistische Signifikanz für den Unterschied zwischen den Behandlungen, jedoch ein deutlicher numerischer Vorteil für Darolutamid + ADT (ARANOTE: 0,9% vs. 0,0%, TITAN: 7,1 vs. 0,8%, RR [95%-KI]: 0,48 [0,02; 10,59],

p-Wert: 0,6427), der die bessere Verträglichkeit von Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid unterstreicht. Darüber hinaus zeigte sich für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT.

Insgesamt besteht somit in der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Beim mHSPC handelt es sich um eine unheilbare Erkrankung, die entsprechend mit einem hohen therapeutischen Bedarf verbunden ist. Hauptziele der Therapie des mHSPC sind die Verzögerung des Progresses in das Endstadium der Erkrankung, der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Vermeidung von Komplikationen, wobei die Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie Komplikationen im Erkrankungsverlauf sowohl durch die Erkrankung selbst auch durch Nebenwirkungen der Therapie verursacht werden können. Somit besteht insbesondere ein Bedarf an Behandlungsoptionen, die eine hohe Wirksamkeit ebenso wie eine gute Verträglichkeit aufweisen.

In der ARANOTE-Studie führte die Behandlung mit Darolutamid + ADT bei Patienten mit mHSPC im Vergleich zu Placebo + ADT zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und dabei auch zu einer signifikanten Einschränkung der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Gleichzeitig wird die Verschlechterung der Schmerzsymptomatik verlangsamt und die Lebensqualität der Patienten effektiver erhalten. Das Sicherheitsprofil von Darolutamid bestätigte sich dabei als sehr gut und sogar mit Placebo vergleichbar.

Im adjustierten indirekten Vergleich der Studien ARANOTE und TITAN zeigten sich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zur ZVT Apalutamid + ADT. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT. Dabei ist anhand der Ergebnisse für die Teilskalen des FACT-P ersichtlich, dass Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid insbesondere die Verschlechterung der prostatakarzinomspezifischen Beeinträchtigungen der Patienten effektiver einschränkt. Demnach ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, die gerade für Patienten mit mHSPC bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielt, ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Die sehr gute Verträglichkeit von Darolutamid zeigte sich auch im Vergleich zu Apalutamid. Sowohl für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als auch für das UESI Hautausschlag ergab sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT. Daraus lässt

sich ableiten, dass für Patienten mit mHSPC die Behandlung mit Darolutamid deutlich verträglicher ist als mit der ZVT Apalutamid, und unerwünschte Hauterkrankungen im Vergleich zur ZVT effektiv reduziert werden. Darüber hinaus zeigte sich für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT im Vergleich zur ZVT.

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten positiven Effekte in patientenrelevanten Endpunkten der Bereiche gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Im vorliegenden Dossier soll der therapeutisch bedeutsame Nutzen von Darolutamid + ADT sowie der Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT bei der Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC dargestellt werden:

Hintergrund

Darolutamid (NUBEQA®) ist ein selektiver, nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Inhibitor zur Behandlung des Prostatakarzinoms.

Am 27. März 2020 wurde Darolutamid auf Basis der Ergebnisse aus der ARAMIS-Studie von der Europäischen Kommission erstmals zur Behandlung erwachsener Männer mit nmCRPC, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen [1], zugelassen. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2020-05-01-D-543) stellte der G-BA mit Beschluss vom 15. Oktober 2020 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest [2].

Basierend auf der randomisierten, placebokontrollierten ARASENS-Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Darolutamid + ADT + Docetaxel zur

Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC gezeigt werden; infolgedessen erweiterte die Europäische Kommission am 27. Februar 2023 die Zulassung für Darolutamid in dieser Kombination. Im entsprechenden Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer 2023-04-01-D-928) stellte der G-BA mit Beschluss vom 21. September 2023 ebenfalls einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest [3].

Mit einer weiteren Zulassungserweiterung vom 17. Juli 2025 steht Darolutamid zur Behandlung von erwachsenen Männern mit mHSPC auch in alleiniger Kombination mit ADT zur Verfügung. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Darolutamid + ADT konnte basierend auf der randomisierten, placebokontrollierten ARANOTE-Studie gezeigt werden.

Patientenpopulation

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation ergibt sich aus der Indikationserweiterung von Darolutamid (+ ADT) und umfasst erwachsene Männer mit mHSPC [1].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Darolutamid + ADT. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis 600 mg Darolutamid (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg [1]. Die Behandlung mit Darolutamid erfolgt zusätzlich zu einer konventionellen ADT in Form einer medikamentösen (GnRH-Agonisten/Antagonisten) oder operativen Kastration (Orchiektomie).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Ableitung des Zusatznutzens von Darolutamid erfolgt gegenüber der vom G-BA in der formalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 10. Oktober 2024 festgelegten ZVT. Dabei wurden vom G-BA die folgenden Therapien zur Auswahl gestellt [4]:

- Konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Apalutamid
oder
- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Enzalutamid
oder
- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison oder Prednisolon (nur für Patienten mit neu diagnostiziertem Hochrisiko-Prostatakarzinom)
oder
- konventionelle Androgendeprivation in Kombination mit Darolutamid und Docetaxel.

Weitere Angaben zur ZVT sind Modul 3, Abschnitt 3.1 zu entnehmen.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid + ADT werden Endpunkte herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet des mHSPC abbilden. Diese Endpunkte umfassen Mortalität, Morbidität/Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Eine umfassende Auflistung der im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte zusammen mit der Begründung ihrer Patientenrelevanz findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Zur Beantwortung der Fragestellung hinsichtlich des therapeutisch bedeutsamen Nutzens von Darolutamid (+ ADT) werden die Ergebnisse eines direkten Vergleichs gegenüber Placebo + ADT basierend auf der ARANOTE-Studie herangezogen. Da für die Kombination Darolutamid + ADT keine mit der ZVT direkt vergleichende Evidenz vorliegt, wird die Ableitung des Zusatznutzens von Darolutamid (+ ADT) gegenüber der ZVT anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

In Tabelle 4-4, Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 werden die Charakteristika von Studien dargestellt, die grundsätzlich als geeignet zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 gesehen werden. Tabelle 4-4 beschreibt die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien, die für einen direkten Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-5, Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 dienen der Identifikation von geeigneten Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT. Dabei wurde zunächst für die Suche nach allen möglicherweise relevanten Studien mit Darolutamid + ADT als Intervention die

Einschränkungen bezüglich des Vergleichsarms aufgehoben (Tabelle 4-5). Als einzige für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante RCT wurde die ARANOTE-Studie identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1.5). Entsprechend wurde im nächsten Schritt nach geeigneten Studien mit der ZVT als Intervention und einem Vergleichsarm gesucht, der dem Vergleichsarm der ARANOTE-Studie entspricht, um diesen als Brückenkompator für einen indirekten Vergleich heranziehen zu können. Die Suche nach der ZVT erfolgte auf Basis unterschiedlicher Suchstrategien. Zum einen nach den ZVT-Optionen Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT (Tabelle 4-6), zum anderen nach der ZVT Darolutamid + ADT + Docetaxel (Tabelle 4-7).

Zur Identifikation entsprechender Studien wurde jeweils eine systematische Recherche nach RCTs durchgeführt. Entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien für RCTs wurden anhand der Studienpopulation, der Intervention, der Endpunkte, der Studiendauer, des Studientyps sowie des Publikationstyps definiert.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für direkte Vergleiche gegenüber der ZVT

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Patienten-population	Erwachsene Männer mit mHSPC	Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	Darolutamid 600 mg zweimal täglich + ADT	Andere Intervention Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A2 andere Intervention
Vergleichs-therapie	• Apalutamid + ADT oder • Enzalutamid + ADT oder • Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT • Darolutamid + ADT + Docetaxel	Monotherapien oder andere Kombinationen, Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A3 andere Vergleichs-therapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Abweichende Studientypen	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer
Publikations-typ	Vollpublikationen oder Studienberichte, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Conference Abstracts) Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7 anderer Publikations-typ
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für indirekte Vergleiche gegenüber der ZVT

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Patienten-population	Erwachsene Männer mit mHSPC	Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	Darolutamid 600 mg zweimal täglich + ADT	Andere Intervention Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A2 andere Intervention
Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A3 andere Vergleichs-therapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Abweichende Studientypen	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer
Publikations-typ	Vollpublikationen oder Studienberichte, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Conference Abstracts) Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7 anderer Publikations-typ
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche (ZVT-Optionen Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Patienten-population	Erwachsene Männer mit mHSPC	Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	• Apalutamid + ADT oder • Enzalutamid + ADT oder • Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT	Andere Intervention Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A2 andere Intervention
Vergleichs-therapie	Placebo + ADT	Andere Vergleichstherapie	A3 andere Vergleichs-therapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Abweichende Studientypen	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer
Publikations-typ	Vollpublikationen oder Studienberichte, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Conference Abstracts) Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7 anderer Publikations-typ
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit der ZVT für indirekte Vergleiche (ZVT-Option Darolutamid + ADT + Docetaxel)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Ausschlussgrund
Patienten-population	Erwachsene Männer mit mHSPC	Studie an Patienten mit abweichenden Erkrankungen Studie an Kindern und Jugendlichen <18 Jahre	A1 andere Population
Intervention	Darolutamid + ADT + Docetaxel	Andere Intervention Gabe von Arzneimitteln unter Abweichung von der jeweiligen Fachinformation	A2 andere Intervention
Vergleichs-therapie	Placebo + ADT	Andere Vergleichstherapie	A3 andere Vergleichs-therapie
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Endpunktkategorien zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit berichtet	Keine patientenrelevanten Endpunkte berichtet	A4 andere Endpunkte
Studientyp	RCT	Abweichende Studientypen	A5 anderer Studientyp
Studiendauer	Keine Einschränkung	-	A6 andere Studiendauer
Publikations-typ	Vollpublikationen oder Studienberichte, welche den Kriterien des CONSORT-Statements genügen oder Ergebnisberichte aus Studienregistern	Abweichende Publikationstypen (z. B. Reviews, Comments, Editorials, Notes, Conference Abstracts) Studienregistereinträge oder Studienergebnisdatenbank-einträge ohne verfügbare Ergebnisse	A7 anderer Publikations-typ
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die systematische bibliografische Recherche wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Darolutamid zu identifizieren, die einen direkten oder adjustierten

indirekten Vergleich mit der vom G-BA bestimmten ZVT (siehe Abschnitt 4.2.1) ermöglichen. Die entsprechenden Suchen erfolgten über die Suchplattform OVID® und umfasste jeweils die Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials). Für jede der Datenbanken wurden individuelle Suchstrategien erstellt (Anhang 4-A).

Die im Zuge der beschriebenen Recherchen durchsuchte CENTRAL-Datenbank enthält mitunter Einträge aus unterschiedlichen Studienregistern. Auf diese Weise identifizierte Quellen wurden auf Basis des Abstracts sowie des entsprechenden Studienregistereintrages nach nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht und zunächst anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien bewertet. Da Einträge zu nutzenbewertungsrelevanten Studien selbst jedoch keine verwendbaren Vollpublikationen darstellen, wurden entsprechende Einträge im Zuge der bibliografischen Recherche ausgeschlossen.

RCTs mit Darolutamid + ADT für direkte Vergleich mit der ZVT

Die Suchen nach RCTs mit Darolutamid + ADT für direkte Vergleiche mit der ZVT wurden auf Basis der Suchstrategien in Anhang 4-A1 durchgeführt. Die Selektion der dabei erhaltenen Treffer zur Identifikation relevanter Studien erfolgte nach den in Tabelle 4-4 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCTs mit Darolutamid + ADT für direkte Vergleiche mit der ZVT sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche von Darolutamid + ADT mit der ZVT

Die Suchen nach RCTs mit Darolutamid + ADT für adjustierte indirekte Vergleiche mit der ZVT wurden ebenfalls auf Basis der Suchstrategien in Anhang 4-A1 durchgeführt. Die Selektion der dabei erhaltenen Treffer zur Identifikation relevanter Studien erfolgte nach den in Tabelle 4-5 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Suche nach RCTs mit den ZVT-Optionen Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT wurde auf Basis der Suchstrategien in Anhang 4-A2 durchgeführt. Die Selektion der dabei erhaltenen Treffer zur Identifikation relevanter Studien erfolgte nach den in Tabelle 4-6 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Suche nach RCTs mit der ZVT-Option Darolutamid + ADT + Docetaxel wurde auf Basis der Suchstrategien in Anhang 4-A1 durchgeführt. Die Selektion der dabei erhaltenen Treffer zur Identifikation relevanter Studien erfolgte nach den in Tabelle 4-7 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Im Rahmen beider Selektionen von Studien mit der ZVT wurde ein Vergleichsarm mit Placebo + ADT als Einschlusskriterium festgelegt, da Placebo + ADT den Vergleichsarm der ARANOTE-Studie darstellt, die als einzige relevante RCT mit Darolutamid + ADT für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert wurde.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche von Darolutamid + ADT mit der ZVT sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Recherche in Studienregistern wurde mit dem Ziel durchgeführt, RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Darolutamid zu identifizieren, die einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich mit der vom G-BA bestimmten ZVT (siehe Abschnitt 4.2.1) ermöglichen. Die Suche erfolgte in den Registern ClinicalTrials.gov sowie dem European Union Clinical Trials Register (EU-CTR). Für jedes Register wurde eine individuelle Suchstrategie erstellt (Anhang 4-B).

Zudem wurden die Studienergebnisdatenbanken des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) sowie der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) auf Ergebnisse zu nutzenbewertungsrelevanten Studien durchsucht, die im Zuge der Recherche in den oben genannten Studienregistern identifiziert wurden.

RCTs mit Darolutamid + ADT für direkte Vergleich mit der ZVT

Die Suchen nach RCTs mit Darolutamid + ADT für direkte Vergleiche mit der ZVT wurden auf Basis der Suchstrategien in Anhang 4-B1 durchgeführt. Die Selektion der dabei erhaltenen Treffer zur Identifikation relevanter Studien erfolgte nach den in Tabelle 4-4 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche in Studienregistern nach RCTs mit Darolutamid + ADT für direkte Vergleiche mit der ZVT sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche von Darolutamid + ADT mit der ZVT

Die Suchen nach RCTs mit Darolutamid + ADT für adjustierte indirekte Vergleiche mit der ZVT wurden ebenfalls auf Basis der Suchstrategien in Anhang 4-B1 durchgeführt. Die Selektion der dabei erhaltenen Treffer zur Identifikation relevanter Studien erfolgte nach den in Tabelle 4-5 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Suche nach RCTs mit den ZVT-Optionen Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT wurde auf Basis der Suchstrategien in Anhang 4-B2 durchgeführt. Die Selektion der dabei erhaltenen Treffer zur Identifikation relevanter Studien erfolgte nach den in Tabelle 4-6 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Suche nach RCTs mit der ZVT-Option Darolutamid + ADT + Docetaxel wurde auf Basis der Suchstrategien in Anhang 4-B1 durchgeführt. Die Selektion der dabei erhaltenen Treffer zur Identifikation relevanter Studien erfolgte nach den in Tabelle 4-7 dargestellten prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien. Im Rahmen beider Selektionen von Studien mit der ZVT wurde ein Vergleichsarm mit Placebo + ADT als Einschlusskriterium festgelegt, da Placebo + ADT den Vergleichsarm der ARANOTE-Studie darstellt, die als einzige relevante RCT mit Darolutamid + ADT für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert wurde.

Die Ergebnisse der systematischen Recherche in Studienregistern nach RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche von Darolutamid + ADT mit der ZVT sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA umfasste eine Stichwortsuche nach den Wirkstoffnamen des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT, sowie den folgenden zugehörigen Vorgangsnummern zu Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet:

- Darolutamid: 2023-04-01-D-928
- Apalutamid: 2020-03-01-D-532
- Enzalutamid: 2021-06-01-D-691
- Abirateronacetat: 2017-12-15-D-337

Gesucht wurde nach Ergebnissen nutzenbewertungsrelevanter Studien, die im Zuge der bibliografischen Literaturrecherche und/oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die im Zuge der systematischen Recherchen identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels, Abstracts bzw. der Angaben der Registereinträge von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion und ggf. Miteinbeziehung einer dritten Person aufgelöst. Publikationen und Registereinträge wurden bei Relevanz in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

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.

Die Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise erfolgte jeweils zunächst auf Studienebene und anschließend separat für jeden Endpunkt. Die Basis hierfür bildeten die relevanten Informationen aus Studienberichten, Studienprotokollen, statistischen Analyseplänen (SAP) und Dokumenten zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V, sofern verfügbar.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene umfasste:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz,

- Verdeckung der Gruppenzuteilung,
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen,
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung und
- sonstige Aspekte.

Die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ sind nicht zutreffend, da keine nicht-randomisierte vergleichende Studie eingeschlossen wurde.

Die Beurteilung von Verzerrungsaspekten der Ergebnisse auf Endpunktebene umfasste:

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

Des Weiteren wurde die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien anhand des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert.

Auf Studienebene wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Verzerrungsaspekte das Verzerrungspotenzial als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial wurde angenommen, wenn sich bei Behebung der verzerrenden Aspekte die Ergebnisse in ihrer Grundaussage mit großer Wahrscheinlichkeit nicht ändern würden. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls dieses bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die

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

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ 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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die randomisierte und kontrollierte Studie ARANOTE sowie die für den indirekten Vergleich identifizierte Studie TITAN zu Apalutamid herangezogen. Auf Basis der Angaben im Studienprotokoll, SAP und Studienbericht wurden alle Informationen zum Studiendesign und –methodik extrahiert und in den vorgegebenen und erforderlichen Tabellen in Modul 4 A des Dossiers dokumentiert.

Die Tabelle 4-8 zu Design und Methodik (Item 2b-14) der eingeschlossenen Studien wurde im Anhang 4-E des Dossiers nach den Anforderungen des CONSORT-Statements für jede Studie separat ausgefüllt. Die Ergebnisdaten werden im Abschnitt 4.3.1 bzw. für den indirekten Vergleich im Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in der Nutzenbewertung relevanten RCTs ARANOTE und TITAN wurden, sofern vorhanden, folgende demografische, allgemeine und krankheitsspezifische Merkmale berücksichtigt:

- Alter
- Abstammung
- Ethnizität
- Geografische Region
- Gewicht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Nierenfunktion – Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)
- Leberfunktion
- Alkalische Phosphatase (ALP)
- Stadium des Prostatakarzinoms zur initialen Diagnose
- Viszerale Metastasen
- Gleason-Score zur initialen Diagnose
- PSA
- Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG-PS)
- Testosteron
- High-volume Prostatakarzinom
- Vorherige lokale Therapie
- Vorherige lokale Radiotherapie und/oder Prostatektomie

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des Nutzens und Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität/Symptomatik, Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen. Die Validität und Patientenrelevanz dieser Endpunkte sind im Folgenden

dargestellt. Ausführliche Operationalisierungen sind in Abschnitt 4.3.1.3 und Abschnitt 4.3.2.1.3 zu finden.

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität/Symptomatik
 - Symptomatische skelettale Ereignisse
 - Schmerz gemessen anhand des Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)
 - Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)
- Verträglichkeit und Sicherheit
 - Unerwünschte Ereignisse (UE)

Des Weiteren werden folgende Endpunkte aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend dargestellt:

- Therapeutische Effizienz
 - Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS)
 - Zeit bis zur PSA-Progression
 - Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom
 - Progressionsfreies Überleben (PFS) 2
 - Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden systemischen Krebstherapie bei Prostatakarzinom
 - PSA unterhalb der Nachweisgrenze

Da diese Endpunkte jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens gemäß Verfo des G-BA herangezogen werden, wird hier auf die Darstellung der Patientenrelevanz verzichtet. Die Operationalisierung findet sich in den entsprechenden Unterabschnitten von Abschnitt 4.3.1.3.1.5.

Mortalität

Gesamtüberleben

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARANOTE-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 und der TITAN-Studie in Abschnitt 4.3.2.1.3.1 zu finden.

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Fernmetastasen stellt für Patienten mit Prostatakarzinom einen entscheidenden Einschnitt dar, da in diesem Stadium keine Heilung mehr möglich ist. Beim mHSPC handelt es sich demnach um eine palliative Therapiesituation [5]. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt in diesem Stadium das wichtigste Therapieziel dar und hat daher für die Patienten eine sehr hohe Relevanz [6-11]. Das Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit ein harter Studienendpunkt mit evidenter, unzweifelhafter Patientenrelevanz. Auch die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) weist in § 5 Absatz 7 darauf hin, dass eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer von großer Bedeutung für Patienten ist [12].

Morbidität/Symptomatik

Symptomatische skelettale Ereignisse

Operationalisierung

Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses.

Symptomatische skelettale Ereignisse sind:

- Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen
- Neue symptomatische pathologische Knochenbrüche
- Auftreten einer Rückenmarkskompression
- Tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARANOTE-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 und für die TITAN-Studie in Abschnitt 4.3.2.1.3.2 zu finden.

Patientenrelevanz

Die Definition und Erhebung des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse bedingen unmittelbar eine hohe Patientenrelevanz. Die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die durch die Einzelkomponenten erfasst werden, sind in der Regel auf Knochenmetastasen zurückzuführen. Ein verzögerter Eintritt dieser schwer beeinträchtigenden Symptomatik (z. B. Knochenbrüche oder Kompression des Rückenmarks) hat einen direkten Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Patienten [13, 14]. Zudem korreliert das Auftreten skelettaler Komplikationen eng mit dem Überleben von Patienten mit Prostatakarzinom [15, 16].

Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wurde vom G-BA bereits in den vorangegangenen Zusatznutzenverfahren zu Darolutamid in den Indikationen nmCRPC und mHSPC akzeptiert [17, 18].

Schmerz gemessen anhand des BPI-SF

Operationalisierung

Der Endpunkt Schmerz wurde erhoben mittels des BPI-SF, eines validierten Fragebogens zur Bewertung des krebsassoziierten klinischen Schmerzes mit insgesamt 15 Fragen (Items) [19]. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Analysen zum stärksten Schmerz sowie zur Schmerzbeeinträchtigung vorgelegt, die wie folgt definiert sind:

- Stärkster Schmerz: Item 3 des BPI-SF.

Der Item 3 wird zur Beurteilung der Schmerzintensität (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) herangezogen. Die Schmerzintensität wird anhand einer Skala von 0 bis 10 bewertet (0: keine Schmerzen; 10: schlimmster vorstellbarer Schmerz).

- Schmerzbeeinträchtigung: Items 9a-9g des BPI-SF.

Der Wirksamkeitsendpunkt Schmerzbeeinträchtigung setzt sich zusammen aus der allgemeinen Aktivität (Item 9a), der Stimmung (Item 9b), dem Gehvermögen (Item 9c), der normalen Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9d), der Beziehung zu anderen Menschen (Item 9e), dem Schlaf (Item 9f) und der Lebensfreude (Item 9g). Für die Analyse der Domäne zur Beeinträchtigung durch Schmerzen wird der Mittelwert aus den Antworten zu den sieben Fragen 9a-9g gebildet. Der Mittelwert kann zur Analyse verwendet werden, wenn mindestens vier der sieben Fragen ausgefüllt wurden.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARANOTE-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 und für die TITAN-Studie in Abschnitt 4.3.2.1.3.3 zu finden.

Patientenrelevanz

Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen hat in der palliativen Situation einen hohen Stellenwert. Besonders häufig treten Schmerzen beim Prostatakarzinom durch Metastasen auf und führen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [20, 21]. So zeigen mehr als 70% der Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung häufig mittlere oder starke Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen [5, 22]. Die Schmerzprogression entspricht demnach bei Patienten mit mHSPC einem schweren Symptom. Eine Verzögerung des Eintretens bzw. der Intensivierung von Schmerzen und somit der Krankheitsprogression wird als unmittelbar relevant für den Patienten angesehen.

Auswertungen des BPI-SF zur Abbildung der Schmerzprogression wurden bereits bei anderen Verfahren zum Prostatakarzinom beschrieben und vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [17, 23, 24], darunter auch Verfahren im Anwendungsgebiet mHSPC [18]. Dabei wurde eine Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn um mindestens 2 Punkte sowohl vom G-BA als

auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als valider Schwellenwert für die Auswertung mittels Responderanalysen bewertet [17, 18, 23-28].

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

Operationalisierung

Der Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn des ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens. Ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren war definiert als jegliches invasive Verfahren, welches zur Linderung von Symptomen und Anzeichen sowie der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression vorgenommen wird (Blasenkatheterisierung, perkutane Nephrostomie, palliative Resektion der Prostata, u. a.).

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARANOTE-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 zu finden.

Patientenrelevanz

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren können im Therapieverlauf zur Linderung von Symptomen oder aufgrund von Anzeichen oder Befunden, die auf eine Krankheitsprogression hindeuten, erforderlich sein. Eine Verzögerung der Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren ist für den Patienten von hoher Relevanz, da invasive Verfahren, wie z. B. eine Blasenkatheterisierung, auch mit Risiken wie bspw. Infektionen oder Verletzungen der Harnröhre für den Patienten verbunden sind [29]. Zudem können bestimmte Verfahren mit einem Krankenhausaufenthalt oder auch einem direkten Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten verbunden sein. Daher ist die Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Der Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren wurde vom G-BA bereits in einem vorangegangenen Zusatznutzenverfahren zu Darolutamid in der Indikation nmCRPC als patientenrelevant akzeptiert [17].

Ergänzend dargestellte Endpunkte

Die folgenden weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität/Symptomatik wurden in der ARANOTE-Studie erhoben:

- rPFS
- Zeit bis zur PSA-Progression
- Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom
- PFS2
- Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden systemischen Krebstherapie bei Prostatakarzinom
- PSA unterhalb der Nachweisgrenze

Diese werden jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 unter dem Überbegriff der therapeutischen Effizienz lediglich ergänzend dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Operationalisierung

Der FACT-P-Fragebogen ist ein weltweit routinemäßig eingesetztes und mehrfach validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Behandlung des Prostatakarzinoms unterziehen [30]. Der Fragebogen besteht aus 27 Items zu den vier Bereichen Physical Well-being/phisches Wohlbefinden (PWB), Social/Family Well-being/SWB, Emotional Well-being/emotionales Wohlbefinden (EWB) und Functional Well-being/FWB. Ferner beinhaltet der FACT-P auch eine prostatakrebspezifische Teilskala, die PCS. Sie besteht aus 12 spezifischen Items zur Bewertung prostatabezogener Symptome. Jedes Item wird anhand einer 5-stufigen Likert-Skala (0 bis 4) beantwortet. Der FACT-P Gesamtscore entspricht der Summe der Scores aller 39 Items des Fragebogens und liegt zwischen 1 und 156. Je höher der Score auf dem FACT-P, desto besser ist die Lebensqualität von Prostatakrebspatienten.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARANOTE-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 und für die TITAN-Studie in Abschnitt 4.3.2.1.3.4 zu finden.

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Patienten mit mHSPC leiden unter häufigen Symptomen wie Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depressionen und organbezogenen Symptomen. In dieser palliativen Behandlungssituation besitzt eine Therapie, die dem Patienten eine verbesserte oder möglichst langfristig erhaltene Lebensqualität gewährleistet, einen sehr hohen Stellenwert [5]. Somit ist dieser Endpunkt als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Dies deckt sich auch mit den Aussagen im Methodenpapier des IQWiG, in dem die gesundheitsbezogene Lebensqualität als direkt patientenrelevantes Maß für den Patientennutzen erachtet wird [31]. Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spielt gerade für Patienten mit mHSPC bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle [10].

Auswertungen des FACT-P zur Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden bereits bei anderen Verfahren zum Prostatakarzinom beschrieben und vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [17, 23, 24]. Bezüglich der Auswertung mittels Responderanalysen wurden in diesen Verfahren jeweils vom G-BA sowie vom IQWiG für den FACT-P Gesamtscore sowohl eine Veränderung um mindestens 10 Punkte (validierter Schwellenwert [32-34]) als auch eine Veränderung um mindestens 23,4 Punkte (entspricht 15% der Skalenspannweite) als für die Nutzenbewertung geeignete Schwellenwerte für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn akzeptiert [17, 23-27]. Der validierte Schwellenwert für die Teilskalen liegt jeweils bei 3 Punkten, bei Betrachtung von jeweils 15% der Skalenspannweite

ergeben sich für die Teilskalen Schwellenwerte von 3,6 Punkten (EWB), 4,2 Punkten (PWB, SWB, FWB) bzw. 7,2 Punkten (PCS).

Verträglichkeit und Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Operationalisierung

UE wurden operationalisiert als Ereignisse, die während der Behandlung ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Dosis der Studienmedikation +30 Tage auftraten.

Folgende Gesamtraten wurden berichtet:

- UE
- SUE
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
- Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3 , ergänzend dargestellt)
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten
- UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

Hinzu kamen häufige UE nach SOC und PT nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), UESI sowie UE, die zum Abbruch von der Studienmedikation führten, getrennt nach SOC und PT.

Details zu Operationalisierung und statistischen Analysen in der ARANOTE-Studie sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 und für die TITAN-Studie in Abschnitt 4.3.2.1.3.5 enthalten.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten. In § 2 Absatz 3 der AM-NutzenV ist die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanter therapeutischer Effekt genannt [12].

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-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 verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, da mit der RCT ARANOTE nur eine für den Vergleich relevante klinische Studie vorlag.

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.

Für die patientenrelevanten Endpunkte wurden im SAP ausschließlich für den zweiten präspezifizierten Datenschnitt Sensitivitätsanalysen definiert, die die Robustheit der Analysen zum Gesamtüberleben im Hinblick auf Therapiewechsler in den Darolutamid-Behandlungsarm untersuchen sollen. Da dieser Datenschnitt ungeeignet für die Ableitung des Zusatznutzens gegenüber der ZVT ist, werden die entsprechenden Ergebnisse ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In diesem Dossier wurden die für die relevante RCT ARANOTE präspezifizierten Subgruppen untersucht. Diese decken die in der Dossievorlage explizit geforderten Analysen nach Alter, Zentren/Ländern und Krankheitsschwere bzw. –stadium ab. Darüber hinaus wurden die Subgruppen Alter und geografische Region mit ergänzenden Trennpunkten *post hoc* analysiert. Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht entfällt, da nur männliche Patienten in die ARANOTE-Studie eingeschlossen wurden.

In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden die durchgeführten Analysen für den direkten Vergleich beschrieben und die Wahl der Trennpunkte begründet. In Abschnitt 4.3.2.1.3.6 werden die durchgeführten Analysen für den indirekten Vergleich beschrieben.

Für ergänzend dargestellte Analysen, die nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT wurden nur durchgeführt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Population statistisch signifikant war.

Subgruppenanalysen wurden gemäß Dossievorlage nur dann durchgeführt, wenn in mindestens einer Subgruppe mindestens 10 Ereignisse (bei binären Variablen) aufgetreten sind und wenn mindestens 10 Patienten in jeder Subgruppe in die Analyse eingeschlossen wurden.

Die Untersuchung von potenziellen Effektmodifikatoren erfolgte anhand von Interaktionstermen. Dazu wurden die Behandlung, die Subgruppe selbst sowie der Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppe in das jeweilige statistische Modell der primären Analyse aufgenommen. Für Ereigniszeitanalysen (Zeit bis zum ersten Ereignis) wurde für die Berechnung der Behandlungseffekte in der Subgruppenanalyse ein unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell verwendet. Dies entspricht dem Vorgehen gemäß SAP der relevanten ARANOTE-Studie bezüglich der Subgruppenanalyse des primären Endpunkts.

Um die Konsistenz der Behandlungseffekte innerhalb einer Subgruppe zu überprüfen, wurde – basierend auf einem Likelihood-Quotienten-Test – für jeden Endpunkt ein Interaktions-p-Wert bestimmt. Falls durch den Interaktionstest ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ermittelt wurde ($p < 0,05$), wurde die Analyse für den entsprechenden Endpunkt getrennt nach dieser Subgruppe detailliert für den direkten Vergleich in Abschnitt 4.3.1.3.2 und für den indirekten Vergleich in Abschnitt 4.3.2.1.3.6 dargestellt. Die Gesamtheit aller Subgruppenanalysen inklusive der Kaplan-Meier-Kurven finden sich in Anhang 4-G.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

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

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

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

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

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

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

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

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen der systematischen Recherche zu dem zum bewertenden Arzneimittel Darolutamid + ADT wurde die Studie ARANOTE identifiziert. Diese Studie zeigt den direkten Vergleich von Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT. Um einen Vergleich gegen die ZVT zu ermöglichen, wird ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. durchgeführt [35]. Adjustiert wird basierend auf den Brückenkomparator Placebo + ADT.

Hierzu werden Studiendesigns der jeweiligen Studien sowie die Patientencharakteristika der eingeschlossenen Patienten, sofern verfügbar, in Abschnitt 4.3.2.1.2 beschrieben und auf Ähnlichkeit zwischen den eingeschlossenen Studien geprüft.

Ferner wird die Methodik der patientenrelevanten Endpunkte auf Ähnlichkeit geprüft und sämtliche verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit für den indirekten Vergleich herangezogen. Insbesondere wird ein indirekter Vergleich nur für Endpunkte durchgeführt und dargestellt, welche in beiden der zu vergleichenden Studien in hinreichend ähnlicher oder gleicher Operationalisierung vorliegen.

Sofern mehr als eine Studie für den indirekten Vergleich identifiziert wurde, werden diese zusätzlich auf Homogenität geprüft und gegebenenfalls in einer Metaanalyse zusammengefasst.

Da keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Es wurden keine für den indirekten Vergleich relevanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Methodik des indirekten Vergleichs nach Bucher

Seien φ_{zbAmBr} und φ_{ZVTBr} die Punktschätzer für den Behandlungseffekt jeweils zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Darolutamid + ADT) und dem Brückenkomparator (Placebo + ADT) sowie zwischen der ZVT und dem Brückenkomparator. Dieser wird jeweils als log-HR gemessen, sofern eine Ereigniszeitanalyse möglich war und durchgeführt wurde; alternativ wird log-RR herangezogen.

Der (log-)Punktschätzer für den indirekten Vergleich φ ergibt sich dann durch die Formel

$$\varphi = \varphi_{zbAmBr} - \varphi_{ZVTBr}$$

Die zugehörige Varianz lässt sich über die Formel

$$Var(\varphi) = Var(\varphi_{zbAmBr}) + Var(\varphi_{ZVTBr})$$

ermitteln. Damit lassen sich die Intervallgrenzen für das 95%-Konfidenzintervall berechnen:

$$\varphi_{1,2} = \varphi \pm z_{97.5\%} \sqrt{Var(\varphi)}$$

Wobei $z_{97.5\%}$ das 97,5%-Quantil der Standardnormalverteilung bezeichnet. Mittels Exponenzieren erhält man nun die Punktschätzer RR; HR sowie zugehörige Konfidenzintervalle.

Ferner wurden Analysen zum indirekten Vergleich mittels *R*-Paket *meta* (Version 6.5.0) 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)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ARANOTE 21140	ja	ja	laufend	Studienbeginn: ^a 23. Februar 2021 Primärer Datenschnitt: 07. Juni 2024 Weitere Datenschnitte siehe Tabelle 4-13	Prüfintervention Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT Vergleichstherapie Placebo + ADT
ARASENS 17777	ja ^b	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: ^a 30. November 2016 Primärer Datenschnitt: 25. Oktober 2021	Prüfintervention Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT + Docetaxel 6 Zyklen Vergleichstherapie Placebo + ADT + Docetaxel 6 Zyklen
ARASAFE UTN-01- 2022	nein	nein	laufend	28 Wochen	Prüfintervention Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					+ Docetaxel 75 mg/m ² alle 3 Wochen in einem 3-wöchigen Zyklus, 6 Zyklen Vergleichstherapie Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT + Docetaxel 50 mg/m ² alle 2 Wochen in einem 4-wöchigen Zyklus, 6 Zyklen
a: Erster Patient, erste Visite b: Zulassungsstudie für die Kombination Darolutamid + ADT + Docetaxel Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 02. Juni 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ARASENS, 17777	Darolutamid nur in Kombination mit Docetaxel
ARASAFE, UTN-01-2022	Darolutamid nur in Kombination mit Docetaxel
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Juni 2025 durchgeführt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL ergab insgesamt 990 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=324) verblieben 666 Treffer, die von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß den in Tabelle 4-4 genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden. Auf Ebene der Abstracts wurden 664 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für die verbliebenen 2 Publikation wurde jeweils der Volltext gesichtet und alle 2 Publikationen daraufhin ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-1). Somit wurde keine relevante Studie identifiziert.

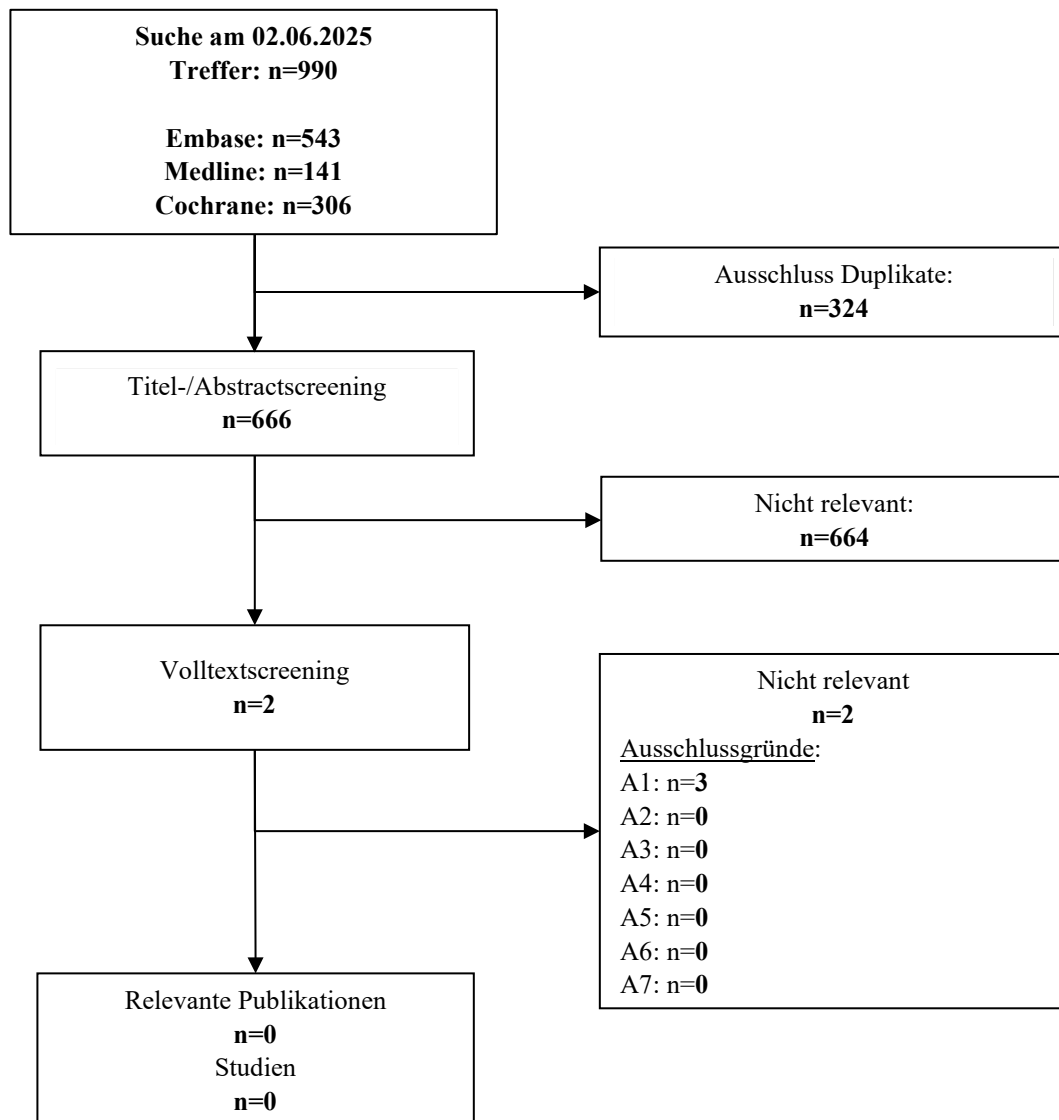


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Die Suche in den Studienergebnisdatenbanken der EMA sowie dem AMIce ergab entsprechend keine relevanten Treffer.

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

Der Stand der Information ist der 02. Juni 2025.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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.

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ARANOTE 21140	ja	ja	nein	ja [36, 37]	ja [38, 39]	ja [40]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ARANOTE	RCT, doppelblind, multizentrisch, international, placebokontrolliert, Phase III	Erwachsene männliche Patienten mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Darolutamid + ADT (n= 446) Placebo + ADT (n= 223)	Datenschnitt der primären Analyse: 07.06.2024 <u>Screening-Phase:</u> Bis zu ≤28 Tagen vor Randomisierung <u>Behandlungsphase:</u> Von der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis zur Krankheitsprogression, Entzug der Zustimmung oder unannehmbaren behandlungsassoziierten Toxizität <u>Nachbeobachtung:</u> 1. Besuch innerhalb von 30 Tagen (+7 Tage) nach Gabe der letzten Studienmedikation Danach: alle drei Monate für etwa 1 Jahr (±1 Monat) bis zum Tod, zur Rücknahme der Einverständnis-erklärung, zum Lost-to-follow-up oder bis zum Studienende.	Multizentrische Studie mit 133 Studienzentren in 15 Ländern: Australien, Brasilien, Chile, China, Indien, Kanada, Lettland, Litauen, Neuseeland, Peru, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Ukraine Beginn: 2/2021 Ende: - laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> <i>rPFS</i> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>OS,</i> <i>Zeit bis CRPC,</i> <i>Zeit bis zum Beginn</i> <i>einer nachfolgenden</i> <i>Krebstherapie,</i> <i>Zeit bis zur PSA-</i> <i>Progression,</i> <i>PSA unterhalb der</i> <i>Nachweisgrenze,</i> <i>Zeit bis zur</i> <i>Schmerzprogression</i> <i>(BPI-SF),</i> <i>unerwünschte</i> <i>Ereignisse</i> <u>Weitere Endpunkte:</u> <i>PFS2,</i> <i>Zeit bis zu einem</i> <i>skelettbezogenen</i> <i>Ereignis,</i>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> Darolutamid + ADT: 21,32 (SD: 9,16) Monate Placebo + ADT: 17,74 (SD: 9,32) Monate <u>Mediane Behandlungsdauer:</u> Darolutamid + ADT: 24,2 Monate [13,4; 28,2] Placebo + ADT: 17,3 Monate [9,9; 25,8] <u>Mediane Beobachtungsdauer:</u> 23,3 Monate Zweiter präspezifizierter Datenschnitt ^a: 10.01.2025						<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</i>
a: Da nach der primären Analyse die Entblindung stattfand und zudem ein Behandlungswechsel für Patienten von Placebo + ADT zu Darolutamid + ADT möglich war, ist der zweite präspezifizierte Datenschnitt potenziell hoch verzerrt und wird nur ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

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

Studie	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ARANOTE	Darolutamid 600 mg (2x300 mg Tabletten), oral, bid + ADT	Placebo, oral, bid + ADT	Hintergrundtherapie: Alle Patienten müssen eine ADT nach Wahl des Prüfers (GnRH-Agonisten/Agonisten oder operative Kastration) als Standardtherapie erhalten, die frühestens 12 Wochen vor der Randomisierung begonnen wurde und kontinuierlich durchgeführt wird. Für Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, wird eine Behandlung in Kombination mit einem Antiandrogen der ersten Generation für mindestens 14 Tage vor der Randomisierung empfohlen. Die Antiandrogene der ersten Generation werden vor Beginn der Studienbehandlung abgesetzt. Begleitmedikation: Sämtliche Begleitmedikation ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Abschlussvisite mussten im CRF dokumentiert werden. Nach Behandlungsabbruch wurde die Nachbehandlung dokumentiert, sofern sie zur Behandlung von behandlungsbedingten SUE oder bestehenden UE eingesetzt wurde oder es sich um eine systemische antineoplastische Therapie handelte.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografie und allgemeine Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

	Darolutamid + ADT N=446	Placebo + ADT N=223
Alter (Jahre)		
Analysepopulation N (%)	446 (100,0)	223 (100,0)
MW (SD)	69,60 (8,80)	69,20 (8,90)
Median (Min-Max)	70,00 (43,0-93,0)	70,00 (45,0-91,0)

	Darolutamid + ADT N=446	Placebo + ADT N=223
Altersgruppe (Jahre), n (%)		
<65	118 (26,5)	65 (29,1)
65-74	193 (43,3)	96 (43,0)
75-84	117 (26,2)	52 (23,3)
≥85	18 (4,0)	10 (4,5)
Geografische Region, n (%)		
Europa/Rest der Welt	186 (41,7)	88 (39,5)
Asien	141 (31,6)	63 (28,3)
Lateinamerika	119 (26,7)	72 (32,3)
Abstammung, n (%)		
Weiß	251 (56,3)	125 (56,1)
Schwarz oder afroamerikanisch	41 (9,2)	24 (10,8)
Asiatisch	144 (32,3)	65 (29,1)
Andere	10 (2,2)	9 (4,0)
Ethnizität, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	104 (23,3)	58 (26,0)
Nicht-hispanisch und nicht-lateinamerikanisch	334 (74,9)	157 (70,4)
Nicht berichtet	8 (1,8)	8 (3,6)
Gewicht (kg)		
Analysepopulation N (%)	445 (99,8)	223 (100,0)
MW (SD)	74,68 (16,20)	74,75 (16,39)
Median (Min-Max)	72,50 (41,0-124,4)	73,30 (32,9-140,1)
BMI (kg/m²)		
Analysepopulation N (%)	436 (97,8)	221 (99,1)
MW (SD)	25,87 (4,58)	26,19 (4,61)
Median (Min-Max)	25,31 (15,1-50,3)	25,80 (14,4-45,8)
Nierenfunktion (mL/min), n (%)		
Normal	219 (49,1)	104 (46,6)
Leichte Beeinträchtigung	180 (40,4)	91 (40,8)
Mäßige Beeinträchtigung	46 (10,3)	27 (12,1)
Schwere Beeinträchtigung	0 (0,0)	0 (0,0)
Fehlend	1 (0,2)	1 (0,4)
Leberfunktion, n (%)		
Normal	387 (86,8)	204 (91,5)
Leichte Beeinträchtigung	59 (13,2)	19 (8,5)

	Darolutamid + ADT N=446	Placebo + ADT N=223
Mäßige Beeinträchtigung	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwere Beeinträchtigung	0 (0,0)	0 (0,0)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

	Darolutamid + ADT N=446	Placebo + ADT N=223
Metastasenstatus bei Studieneintritt, n (%)		
M1a	17 (3,8)	10 (4,5)
M1b	344 (77,1)	171 (76,7)
M1c	85 (19,1)	42 (18,8)
Viszerale Metastasen gemäß IWRS, n (%)		
Präsent	53 (11,9)	27 (12,1)
Nicht Vorhanden	393 (88,1)	196 (87,9)
Stadium des Prostatakarzinoms zur initialen Diagnose (AJCC-Klassifikation), n (%)		
Stadium I	6 (1,3)	6 (2,7)
Stadium II	26 (5,8)	7 (3,1)
Stadium III	31 (7,0)	17 (7,6)
Stadium IV A	37 (8,3)	15 (6,7)
Stadium IV B	317 (71,1)	168 (75,3)
Unbekannt	29 (6,5)	10 (4,5)
Rekurrent	100 (22,4)	45 (20,2)
<i>De novo</i>	317 (71,1)	168 (75,3)
Tumorstadium bei Studieneintritt (AJCC-Klassifikation), n (%)		
IV B	446 (100,0)	223 (100,0)
Gleason-Score zur initialen Diagnose, n (%)		
<8	122 (27,4)	67 (30,0)
≥8	311 (69,7)	146 (65,5)
Fehlend/Nicht berichtet	13 (2,9)	10 (4,5)
ECOG-PS, n (%)		
0	235 (52,7)	98 (43,9)
1	199 (44,6)	117 (52,5)
2	12 (2,7)	8 (3,6)

	Darolutamid + ADT N=446	Placebo + ADT N=223
Vorangegangene Radiotherapie/Prostatektomie, n (%)		
Ja	87 (19,5)	50 (22,4)
Nein	359 (80,5)	173 (77,6)
PSA (ng/mL)		
Analysepopulation N (%)	436 (97,8)	219 (98,2)
MW (SD)	322,78 (1192,91)	301,32 (951,76)
Median (Min-Max)	21,40 (0,0-15915,0)	21,21 (0,0-8533,0)
PSA-Wert (Gruppe), n (%)		
PSA <Median der Gesamtpopulation	216 (48,4)	111 (49,8)
PSA ≥Median der Gesamtpopulation	220 (49,3)	108 (48,4)
Testosteronkonzentration (gemäß Zentrallabor), n (%)		
<1,73 nmol/L (<0,5 ng/mL)	219 (49,1)	103 (46,2)
≥1,73 nmol/L (≥0,5 ng/mL)	213 (47,8)	115 (51,6)
Fehlend	14 (3,1)	5 (2,2)
Erkrankungsausmaß, n (%)		
High Volume	315 (70,6)	157 (70,4)
Low Volume	131 (29,4)	66 (29,6)
Datenschnitt der primären Analyse: 07.06.2024. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – Patientendisposition aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE)

ARANOTE	Darolutamid + ADT n (%)	Placebo + ADT n (%)
Eingeschlossen	889	
Screening abgebrochen ^a	220	
Randomisiert (N=669, eingeschlossen ins FAS)	446 (100)	223 (100)
Studienmedikation niemals erhalten	3 (0,7)	0
Studienmedikation begonnen (eingeschlossen ins SAF)	443 (99,3)	223 (100)
Mindestens einmal mit Darolutamid behandelt	443	2
Keine Behandlung mit Darolutamid	0	221

ARANOTE	Darolutamid + ADT n (%)	Placebo + ADT n (%)
Studienmedikation abgebrochen	203 (45,5)	160 (71,7)
Primäre Gründe:		
Radiologische Progression ^b	80 (17,9)	69 (30,9)
Klinische Progression	40 (9,0)	32 (14,3)
Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten ^c	34 (7,6)	22 (9,9)
UE, nicht assoziiert mit klinischer Progression	20 (4,5)	17 (7,6)
UE, assoziiert mit klinischer Progression	8 (1,8)	5 (2,2)
Non-compliance mit der Studienmedikation	0	1 (0,4)
Zusätzliche primäre Malignität	1 (0,2)	0
Tod	9 (2,0)	3 (1,3)
Lost-to-follow-up	4 (0,9)	1 (0,4)
Entscheidung des Arztes ^d	5 (1,1)	9 (4,0)
Andere	0	1 (0,4)
Protokollverletzung	2 (0,4)	0
Zur primären Analyse unter Behandlung	240 (53,8)	63 (28,3)
Eintritt aktives Follow-up	60 (13,5)	55 (24,7)
Aktives Follow-up abgeschlossen	10 (2,2)	7 (3,1)
Aktives Follow-up abgebrochen	32 (7,2)	24 (10,8)
Primäre Gründe:		
Tod	17 (3,8)	12 (5,4)
Andere	10 (2,2)	3 (1,3)
Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten	4 (0,9)	2 (0,9)
Progressive Erkrankung	1 (0,2)	3 (1,3)
Lost-to-follow-up	0	1 (0,4)
Entscheidung des Arztes	0	2 (0,9)
Fehlend	0	1 (0,4)
Datenschnitt der primären Analyse: 07.06.2024.		

ARANOTE	Darolutamid + ADT n (%)	Placebo + ADT n (%)
a: Einschließlich aller Patienten, die den Screeningzeitraum aus jeglichem Grund abgebrochen haben. b: Progressive Erkrankung zentrale und lokale radiologische Beurteilung zusammengefasst c: Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten – einschließlich Entscheidung aufgrund steigender PSA-Werte zusammengefasst d: Entscheidung des Arztes – einschließlich Entscheidung aufgrund steigender PSA-Werte zusammengefasst Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsdauern in Monaten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT	
	N	MW (SD) Median (Min-Max)	N	MW (SD) Median (Min-Max)
Gesamtüberleben	446	23,7 (7,8) 25,3 (0,0-38,8)	223	22,9 (8,4) 25,0 (0,2-37,0)
Symptomatische skelettale Ereignisse	446	20,9 (8,7) 22,9 (0,0-38,6)	223	19,1 (8,6) 21,2 (0,0-35,1)
Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren	446	21,5 (8,6) 23,7 (0,0-38,6)	223	20,2 (9,2) 22,7 (0,0-35,1)
Stärkster Schmerz ^a	446	20,4 (8,7) 22,5 (0,0-38,4)	223	17,8 (8,9) 19,1 (0,0-34,9)
Erste Verbesserung des stärksten Schmerzes ^a	446	15,6 (10,6) 16,0 (0,0-38,4)	223	14,4 (9,7) 13,9 (0,0-34,9)
Bestätigte Verbesserung des stärksten Schmerzes ^a	446	16,5 (10,4) 19,1 (0,0-38,4)	223	15,3 (9,5) 14,8 (0,0-34,9)
Erste Verschlechterung des stärksten Schmerzes ^a	446	15,8 (10,0) 16,5 (0,0-38,4)	223	13,5 (9,5) 11,0 (0,0-34,9)
Bestätigte Verschlechterung des stärksten Schmerzes ^a	446	17,7 (9,7) 21,5 (0,0-38,4)	223	15,7 (9,4) 14,8 (0,0-34,9)
Schmerzbeeinträchtigung ^b	446	20,5 (8,7) 22,6 (0,0-38,4)	223	17,8 (8,9) 19,1 (0,0-34,9)
Erste Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung ^b	446	17,3 (10,4) 21,6 (0,0-38,4)	223	15,3 (9,4) 14,8 (0,0-34,9)
Erste Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung ^b	446	16,8 (9,8) 19,1 (0,0-38,4)	223	14,6 (9,5) 13,6 (0,0-34,9)
FACT-P Gesamtscore	446	20,9 (8,6) 22,8 (0,0-38,6)	223	18,1 (8,8) 19,3 (0,0-35,1)
FACT-P-Verbesserung um mindestens 10 Punkte	446	14,0 (10,0) 11,2 (0,0-38,6)	223	11,7 (9,1) 8,5 (0,0-31,7)
FACT-P-Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	446	11,7 (9,6) 8,3 (0,0-35,9)	223	11,1 (9,3) 8,3 (0,0-33,1)
FACT-P-Verschlechterung um mindestens 23,4 Punkte	446	18,2 (9,6) 21,6 (0,0-38,6)	223	14,9 (9,4) 14,1 (0,0-35,1)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT	
	N	MW (SD) Median (Min-Max)	N	MW (SD) Median (Min-Max)
FACT-P-Verbesserung um 23,4 Punkte	446	17,1 (10,0) 19,6 (0,0-35,9)	223	15,4 (9,4) 15,1 (0,0-33,1)
Behandlungsdauer	446	21,3 (9,2) 24,2 (0,0-38,8)	223	17,7 (9,3) 17,3 (0,2-36,7)
Unerwünschte Ereignisse	446	21,6 (8,9) 24,2 (0,0-38,8)	223	18,3 (9,1) 18,0 (0,2-36,7)
Datenschnitt der primären Analyse: 07.06.2024. a: BPI-SF-Item 3 b: BPI-SF-Items 9a-9g Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

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

Studiendesign

Die Studie ARANOTE ist eine multinationale, doppelblinde, zweiarmige und multizentrische, Phase-III randomisierte placebokontrollierte Studie, bei der die Wirksamkeit von Darolutamid und ADT versus ADT im mHSPC verglichen wird.

Die Randomisierung erfolgte mittels zentralen Interactiven Web Response Systems (IWRS) im Verhältnis 2:1 (Darolutamid + ADT:Placebo + ADT). Die Teilnehmer wurden bei der Randomisierung wie folgt stratifiziert:

- Vorhandensein von viszerale Metastasen vs. Abwesenheit von viszerale Metastasen (beurteilt durch ein zentrales Review)
- Vorherige lokale Therapie vs. keine vorherige lokale Therapie

Patienten im Darolutamid-Arm erhielten die gemäß Fachinformation empfohlene Dosis von 600 mg Darolutamid (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit, entsprechend einer Tagesgesamtdosis von 1.200 mg. Patienten im Placebo-Arm erhielten

Placebo ebenfalls zweimal täglich zusammen mit einer Mahlzeit. Gemäß Protokoll konnte die Darolutamid-Dosis im Fall von klinisch bedeutsamen Toxizitäten auf 300 mg zweimal täglich angepasst werden.

Weitere Einzelheiten zur ADT-Gabe sind in Tabelle 4-14 aufgeführt.

Die Studie beinhaltet eine Screening-Phase von maximal 28 Tagen vor der Randomisierung. Die Behandlung findet bis zur radiologischen Progression oder zum Auftreten von nicht akzeptierbaren Toxizitäten statt. Die Behandlungsphase endet 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Im Anschluss findet ein aktives Follow-up statt.

Datenschnitte

Primäre Analyse

Am 07.06.2024 erfolgte der Datenschnitt zur primären Analyse, die nach ca. 145 Todesfällen geplant war. Nach diesem Datenschnitt wurden die Patienten entblindet und es konnte ein Cross-over stattfinden. Dieser Datenschnitt ist für die Untersuchung des Zusatznutzens von Darolutamid in Kombination mit ADT relevant. Alle Ergebnisse, die im Hauptteil dieses Dossiers dargestellt sind, basieren auf dem Datenschnitt zur primären Analyse.

Zweiter präspezifizierter Datenschnitt

Am 10.01.2025 erfolgte ein weiterer Datenschnitt, dessen Analyse nach ca. 180 Todesfällen geplant war. Zwischen der primären Analyse und dem zweiten präspezifizierten Datenschnitt hatten die Patienten unter Placebo + ADT die Möglichkeit zu der Behandlung mit Darolutamid + ADT zu wechseln. Daraufgehend unterzeichneten 61 Patienten (27,4%), die sich noch unter Placebo + ADT-Behandlung befanden, eine Einverständniserklärung für den Wechsel zur Darolutamid + ADT-Behandlung, und 60 Patienten (26,9%) begannen schlussendlich die Behandlung. Die Darstellung dieses Datenschnitts erfolgt in Anhang 4-G da dieser potenziell hoch verzerrt ist und nur einen geringen Informationsgewinn mit einer niedrigen Aussagesicherheit zulässt.

Studienpopulation

Demografie und allgemeine Baseline-Charakteristika

Patienten der ARANOTE-Studie waren in beiden Studienarmen im Median 70 Jahre alt. Dabei waren knapp die Hälfte der Patienten (jeweils ca. 43% in beiden Studienarmen) zwischen 65 und 74 Jahre alt. Die meisten Patienten (Darolutamid + ADT: 41,7% vs. Placebo + ADT: 39,5%) wurden in Europa/Rest der Welt eingeschlossen; 31,6% vs. 28,3% in Asien und 26,7% vs. 32,3% in Lateinamerika. Die meisten Patienten waren weißer Abstammung (56,3% vs. 56,1%), gefolgt von asiatischer Abstammung (32,3% vs. 29,1%). Dabei war der Großteil der Patienten nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch (74,9% vs. 70,4%). Im Median waren die Patienten 72,50 kg bzw. 73,30 kg schwer und wiesen einen BMI von 25 kg/m² bzw. 26 kg/m² auf. Die meisten Patienten (49,1% vs. 46,6%) hatten eine normale Nierenfunktion, gemessen mittels des eGFR, gefolgt von einer leichten Beeinträchtigung (jeweils ca. 40%); der Anteil an Patienten mit moderater oder schwerer Beeinträchtigung lag in beiden Studienarmen

jeweils unter 15%. Über 85% der Patienten in beiden Studienarmen wiesen eine normale Leberfunktion auf. Der Anteil an Patienten mit Beeinträchtigung lag in beiden Studienarmen unter 15%.

Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika

Unter den mit Darolutamid + ADT behandelten Patienten hatten 77,1% und unter den mit Placebo + ADT behandelten Patienten 76,7% einen Metastasenstatus von M1b. Viszerale Metastasen gemäß IWRS lagen bei 88,1% der Patienten im Darolutamid + ADT-Arm bzw. bei 87,9% der Patienten im Placebo + ADT-Arm nicht vor. Über zwei Drittel wiesen sowohl im Darolutamid + ADT-Arm (71,1%) als auch im Placebo + ADT-Arm (75,3%) das Stadium IV B des Prostatakarzinoms zur initialen Diagnose (*de novo*) auf, das Prostatakarzinom der übrigen Patienten (22,4% vs. 20,2%) befand sich bei Diagnose in den Stadien I-IV A (rekurrent). Alle Patienten (100%) hatten allerdings bei Studieneintritt ein Tumorstadium IV B. Hinsichtlich des Gleason-Score zur initialen Diagnose hatten etwa zwei Drittel aller Patienten einen Wert von ≥ 8 (69,7% vs. 65,5%). Etwa die Hälfte der Patientenpopulation hatte einen ECOG-PS von 0 (52,7% vs. 43,9%). Der Großteil der Patienten im Darolutamid + ADT-Arm (80,5%) sowie auch im Placebo + ADT-Arm (77,6%) hat keine vorangegangene Radiotherapie/Prostatektomie erfahren. Im Median lag das PSA bei 21,40 ng/mL im Darolutamid + ADT-Arm bzw. bei 21,21 ng/mL im Placebo + ADT-Arm. Bei etwa der Hälfte der Patienten im Darolutamid + ADT-Arm (48,4%) bzw. der Patienten im Placebo + ADT-Arm (49,8%) lag der PSA-Wert unterhalb des Medians der Gesamtpopulation. Bei etwa der anderen Hälfte glich der PSA-Wert dem Median der Gesamtpopulation oder dieser lag oberhalb (49,3% vs. 48,4%). Die Testosteronkonzentration (gemäß Zentrallabor) betrug $< 1,73$ nmol/L ($< 0,5$ ng/mL) bei knapp der Hälfte der Patienten beider Behandlungsarme (49,1% vs. 46,2%). Bei etwa der anderen Hälfte der Patienten beider Behandlungsarme betrug die Testosteronkonzentration $\geq 1,73$ nmol/L ($\geq 0,5$ ng/mL) (47,8% vs. 51,6%). Über zwei Drittel im Darolutamid + ADT-Arm (70,6%) bzw. der Patienten im Placebo + ADT-Arm (70,4%) hatten hinsichtlich des Erkrankungsausmaßes eine High Volume-Erkrankung.

Sämtliche nicht genannten Kategorien hatten weniger als 30% Patienten in beiden Behandlungsarmen.

Patientendisposition

In der Studie ARANOTE brachen 46% der Patienten die Behandlung mit Darolutamid und 72% der Patienten die Placebo-Gabe ab. Die Hauptgründe in beiden Studienarmen waren klinische und radiologische Progression. Im Darolutamid-Arm brachen 18% der Patienten die Studienmedikation aufgrund einer radiologischen Progression und 9% aufgrund einer klinischen Progression ab, während im Placebo-Arm 31% der Patienten die Studienmedikation aufgrund einer radiologischen Progression und 14% aufgrund einer klinischen Progression abbrachen. Weitere Abbruchgründe wie UE und Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten traten in beiden Studienarmen jeweils bei weniger als 10% der Patienten während der Behandlungsphase auf.

Das aktive Follow-up brachen 7% der Patienten im Darolutamid-Arm und 11% der Patienten im Placebo-Arm ab. Hauptgrund war in beiden Studienarmen das Eintreten von Todesfällen (4% vs. 5%).

Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben sind nahezu identisch (Median unter Darolutamid + ADT vs. Median unter Placebo + ADT: 25,3 Monate vs. 25,0 Monate). Hinsichtlich der weiteren Endpunkte zur Morbidität/Symptomatik zeigen sich marginale Unterschiede in den Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen. Hier zeigen sich für alle Endpunkte im Mittel eine Differenz von 0-3 Monaten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

An der ARANOTE-Studie nahmen 133 Studienzentren in 15 Ländern/Regionen teil. Die meisten Patienten (Darolutamid + ADT: 42% bzw. Placebo + ADT: 40%) wurden außerhalb von Asien und Lateinamerika in Australien, Kanada, Neuseeland, Südafrika oder Europa eingeschlossen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (jeweils 56% in beiden Studienarmen) war weißer Abstammung. Das mediane Alter der Patienten betrug in beiden Studienarmen 70 Jahre (Spannen: 43-93 Jahre bzw. 45-91 Jahre). Dieses Alter ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter (71 Jahre) von Prostatakarzinompatienten in Deutschland (erhoben im Jahr 2020) [41]. Somit ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: 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			
ARANOTE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der ARANOTE-Studie wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste erstellt und die Randomisierungsnummer verwendet, um die Probanden einem Studienarm zuzuordnen. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie auf Studienebene als niedrig bewertet.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nutzendimensionen	Endpunkt	Studie ARANOTE
Mortalität	Gesamtüberleben	ja
Morbidität/ Symptomatik	Symptomatische skelettale Ereignisse	ja
	Schmerz gemessen anhand des BPI-SF	ja
	Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren	ja
	Therapeutische Effizienz ^a	ja ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	FACT-P	ja
Verträglichkeit und Sicherheit	UE	ja
a: rPFS, Zeit bis zu PSA-Progression, Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom, PFS2, Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Prostatakarzinom, PSA unterhalb der Nachweisgrenze b: Diese Endpunkte werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend dargestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt

werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

4.3.1.3.1.1 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 4-21: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. <u>Statistische Analysen:</u> Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Metastasen und vorheriger lokaler Therapie aus dem IWRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet. Patienten ohne dokumentierten Tod und ohne Kontakt nach Randomisierung bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Patienten ohne dokumentierten Tod bis zum Datenschnitt wurden entweder zum letzten bekannten Tag, an dem sie am Leben waren, oder zum Tag des Datenschnitts (je nachdem was früher eintrat) zensiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für 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
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (Full Analysis Set, FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte,

die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

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 4-23: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gesamtüberleben	103/446 (23,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	60/223 (26,9)	N.E. [33,80; N.E.]	0,81 [0,59; 1,12] 0,2014
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Unter Darolutamid + ADT verstarben 23,1% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT verstarben 26,9% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT.

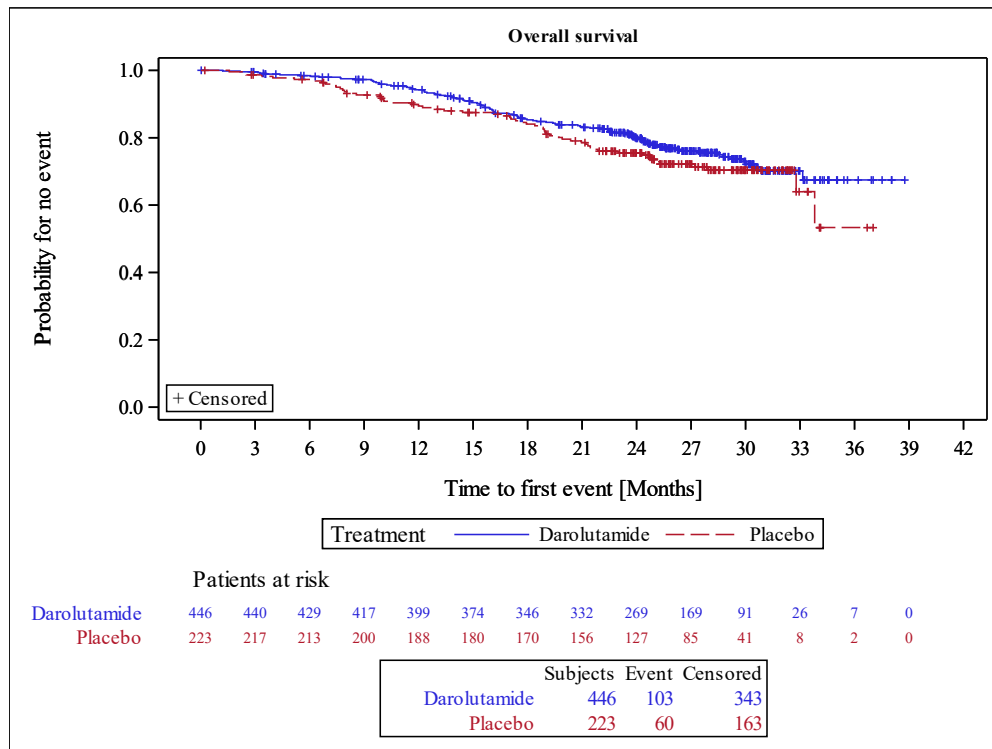


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARANOTE) zugrunde, eine Metaanalyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.2 Symptomatische skelettale 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 4-24: Operationalisierung von symptomatische skelettalen Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses. Symptomatische skelettale Ereignisse sind: • Durchführung einer perkutanen Strahlentherapie (EBRT) zur Linderung von Skelettsymptomen • Neue symptomatische pathologische Knochenbrüche • Auftreten einer Rückenmarkskompression • Tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff <u>Statistische Analysen:</u> Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Metastasen und vorherige lokaler Therapie aus dem IWRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet. Patienten ohne symptomatisches skelettale Ereignis bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Erhebung von symptomatischen skelettalen Ereignissen zensiert. Patienten ohne Follow-up bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung von symptomatischen skelettalen Ereignissen oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert. <u>Analyse der Einzelkomponenten:</u> Zur vollständigen Darstellung des Endpunkts wurden die Einzelkomponenten separat analysiert. Sind mehrere Einzelkomponenten bei einem Patienten am gleichen Tag aufgetreten, wird der Patient gemäß folgender Reihenfolge zugeordnet: Rückenmarkskompression >Knochenbrüche >orthopädisch-chirurgischer Eingriff >EBRT. Patienten, bei denen die jeweils analysierte Einzelkomponente nicht aufgetreten ist, wurden zum Tag des Eintretens des Endpunkts (auf Grundlage eines der anderen Einzelkomponenten) zensiert.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische skelettale Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für symptomatische skelettale Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum symptomatischen skelettalen Ereignis	28/446 (6,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	16/223 (7,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,83 [0,45; 1,53] 0,5416

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts					
EBRT zur Linderung von Skelettsymptomen	15/446 (3,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/223 (5,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,54 [0,26; 1,14] 0,1022
Neue symptomatische pathologische Knochenbrüche	5/446 (1,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/223 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,44 [0,29; 20,93] 0,3991
Auftreten einer Rückenmarkskompression	7/446 (1,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/223 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	3,30 [0,41; 26,83] 0,2364
Tumorbedingter orthopädisch- chirurgischer Eingriff	1/446 (0,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/223 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,44 [0,03; 7,05] 0,5507
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Unter Darolutamid + ADT trat bei 6,3% der Patienten mindestens ein symptomatisch skelettales Ereignis auf. Unter Placebo + ADT trat bei 7,2% der Patienten mindestens ein symptomatisch skelettales Ereignis auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis zeigte sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Für die Einzelkomponenten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

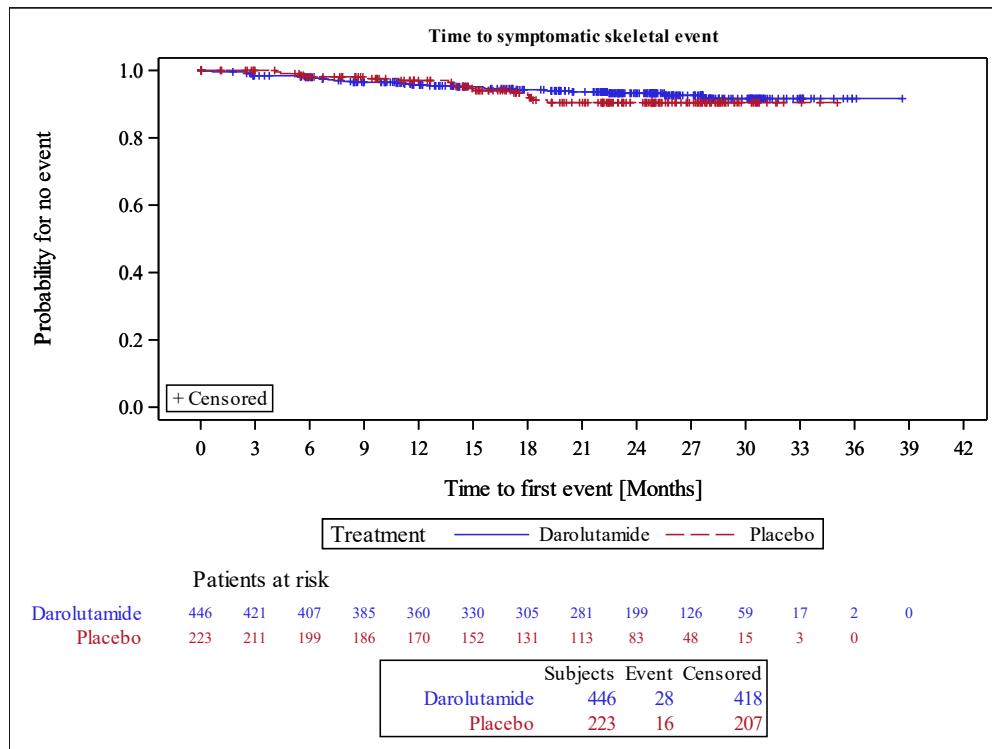


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatische skelettale Ereignisse (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Einzelkomponenten für symptomatische skelettale Ereignisse finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARANOTE) zugrunde, eine Metaanalyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.3 Schmerz gemessen anhand des BPI-SF – RCT

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Schmerz gemessen anhand des BPI-SF

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Der BPI-SF ist ein validierter Fragebogen zur Bewertung des krebsassoziierten klinischen Schmerzes mit insgesamt 15 Fragen (Items). Die Fragen aus den Domänen Schmerzintensität und Beeinträchtigung durch Schmerzen wurden auf einer numerischen Skala von 0 bis 10 von den Patienten bewertet, wobei der Wert 0 keinen Schmerzen bzw. keiner Beeinträchtigung und der Wert 10 den schlimmsten vorstellbaren Schmerzen bzw. der stärksten Beeinträchtigung entspricht. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte entsprechend des Bewertungshandbuchs. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Responderanalysen sowohl zu Frage 3 (stärkster Schmerz) als auch zur Frage 9a-9g (Schmerzbeeinträchtigung) vorgelegt. <u>Stärkster Schmerz</u> Beim BPI-SF-Item 3 stuften die Patienten den stärksten Schmerz in den letzten 24 Stunden auf einer Skala von 0 (=kein Schmerz) bis 10 (=schlimmster vorstellbarer Schmerz) ein. Der Endpunkt wurde sowohl für die Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes dargestellt. Der Wirksamkeitsendpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF-Item 3) wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung des BPI-SF-Item 3 um mindestens 2 Punkte. Die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung ist definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung des BPI-SF-Item 3 um mindestens 2 Punkte. Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die ≥ 4 Wochen auseinanderliegen. <u>Schmerzbeeinträchtigung</u> Der Wirksamkeitsendpunkt Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF-Items 9a-9g) setzt sich zusammen aus der allgemeinen Aktivität (Item 9a), der Stimmung (Item 9b), dem Gehvermögen (Item 9c), der normalen Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9d), der Beziehung zu anderen Menschen (Item 9e), dem Schlaf (Item 9f) und der Lebensfreude (Item 9g). Für die Analyse der Domäne zur Beeinträchtigung durch Schmerzen wird der Mittelwert aus den Antworten zu den sieben Fragen 9a-9g gebildet. Der Mittelwert kann zur Analyse verwendet werden, wenn mindestens vier der sieben Fragen ausgefüllt wurden. Jede Skala kann Werte von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste Beeinträchtigung) annehmen. Der Endpunkt wurde sowohl für die Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes dargestellt. Der Wirksamkeitsendpunkt Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF-Item 9a-9g) wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung des Mittelwertes der Items 9a-9g um mindestens 2 Punkte. <u>Statistische Analysen:</u> Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Metastasen und vorherige lokaler Therapie aus dem IWRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet. Patienten ohne Verbesserung bzw. Verschlechterung bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Erhebung des BPI-SF zensiert. Patienten ohne Follow-up bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung des BPI-SF oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert.

Studie	Operationalisierung
	<u>Erhebungszeitpunkte:</u> Der BPI-SF wurde jeweils entweder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung sowie an Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden und hohe Rücklaufquoten von meist über 80% erzielt wurden (vgl. Tabelle 4-29). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Beim BPI-SF handelt es sich um einen validierten und etablierten Fragebogen in der vorliegenden Indikation, somit wird das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-29: Rücklaufquoten für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Erhebungszeitraum	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT	
	N	n (%)	N	n (%)
Stärkster Schmerz (Veränderung zu Baseline)				
Baseline/Tag 1	443	436 (98,4)	223	222 (99,6)
Visite 2/Woche 12	433	420 (97,0)	214	213 (99,5)
Visite 3/Woche 24	417	415 (99,5)	201	199 (99,0)
Visite 4/Woche 36	394	383 (97,2)	179	176 (98,3)
Visite 5/Woche 48	361	352 (97,5)	159	155 (97,5)
Visite 6/Woche 60	326	313 (96,0)	140	138 (98,6)
Visite 7/Woche 72	310	304 (98,1)	117	113 (96,6)
Visite 8/Woche 84	290	282 (97,2)	98	96 (98,0)
Visite 9/Woche 96	270	258 (95,6)	91	82 (90,1)
Visite 10/Woche 108	202	181 (89,6)	71	63 (88,7)
Visite 11/Woche 120	126	117 (92,9)	40	34 (85,0)
Visite 12/Woche 132	68	57 (83,8)	18	15 (83,3)
Visite 13/Woche 144	20	18 (90,0)	4	2 (50,0)
Visite 14/Woche 156	7	6 (85,7)	1	1 (100,0)
Visite 15/Woche 168	1	1 (100,0)	0	0 (N.B.)
Behandlungsende		108		104
Aktives Follow-up – Visite 1		30		22
Aktives Follow-up – Visite 2		14		14
Aktives Follow-up – Visite 3		10		9
Aktives Follow-up – Visite 4		6		6
Aktives Follow-up – Visite 5		3		4
Schmerzbeeinträchtigung (Veränderung zu Baseline)				
Baseline/Tag 1	443	434 (98,0)	223	222 (99,6)
Visite 2/Woche 12	433	419 (96,8)	214	212 (99,1)
Visite 3/Woche 24	417	414 (99,3)	201	199 (99,0)
Visite 4/Woche 36	394	381 (96,7)	179	175 (97,8)
Visite 5/Woche 48	361	352 (97,5)	159	155 (97,5)
Visite 6/Woche 60	326	313 (96,0)	140	138 (98,6)
Visite 7/Woche 72	310	304 (98,1)	117	113 (96,6)
Visite 8/Woche 84	290	282 (97,2)	98	96 (98,0)
Visite 9/Woche 96	270	258 (95,6)	91	82 (90,1)

Erhebungszeitraum	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT	
	N	n (%)	N	n (%)
Visite 10/Woche 108	202	181 (89,6)	71	63 (88,7)
Visite 11/Woche 120	126	117 (92,9)	40	34 (85,0)
Visite 12/Woche 132	68	57 (83,8)	18	15 (83,3)
Visite 13/Woche 144	20	18 (90,0)	4	2 (50,0)
Visite 14/Woche 156	7	6 (85,7)	1	1 (100,0)
Visite 15/Woche 168	1	1 (100,0)	0	0 (N.B.)
Behandlungsende		108		104
Aktives Follow-up – Visite 1		30		22
Aktives Follow-up – Visite 2		14		14
Aktives Follow-up – Visite 3		10		9
Aktives Follow-up – Visite 4		6		6
Aktives Follow-up – Visite 5		3		4
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz gemessen anhand des BPI-SF für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Stärkster Schmerz					
Zeit bis zur ersten Verbesserung ^a	124/446 (27,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	50/223 (22,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,22 [0,88; 1,69] 0,2369
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung ^a	94/446 (21,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	33/223 (14,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,39 [0,94; 2,07] 0,0984
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^b	159/446 (35,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	103/223 (46,2)	18,89 [12,42; N.E.]	0,68 [0,53; 0,87] 0,0021

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^b	79/446 (17,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	47/223 (21,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,77 [0,54; 1,11] 0,1618
Schmerzbeeinträchtigung					
Zeit bis zur ersten Verbesserung ^a	82/446 (18,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	33/223 (14,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,23 [0,82; 1,84] 0,3218
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^b	132/446 (29,6)	N.E. [32,95; N.E.]	91/223 (40,8)	26,94 [17,48; N.E.]	0,64 [0,49; 0,83] 0,0009
a: Bei der Zeit bis zur Verbesserung bedeutet HR >1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. b: Bei der Zeit bis zur Verschlechterung bedeutet HR <1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Unter Darolutamid + ADT trat bei 35,7% eine Verschlechterung des stärksten Schmerzes ein. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat bei 46,2% eine Verschlechterung des stärksten Schmerzes ein. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 18,89 Monate. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53; 0,87], p-Wert: 0,0021). Die Ergebnisse der bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes unterstützen die Ergebnisse der ersten Verschlechterung.

Unter Darolutamid + ADT trat bei 29,6% eine Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung ein. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat bei 40,8% eine Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung ein. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 26,94 Monate. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,83], p-Wert: 0,0009).

Die weiteren Endpunkte für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF weisen konsistente Effektrichtungen zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT auf. Der Behandlungsunterschied ist dabei jeweils nicht statistisch signifikant.

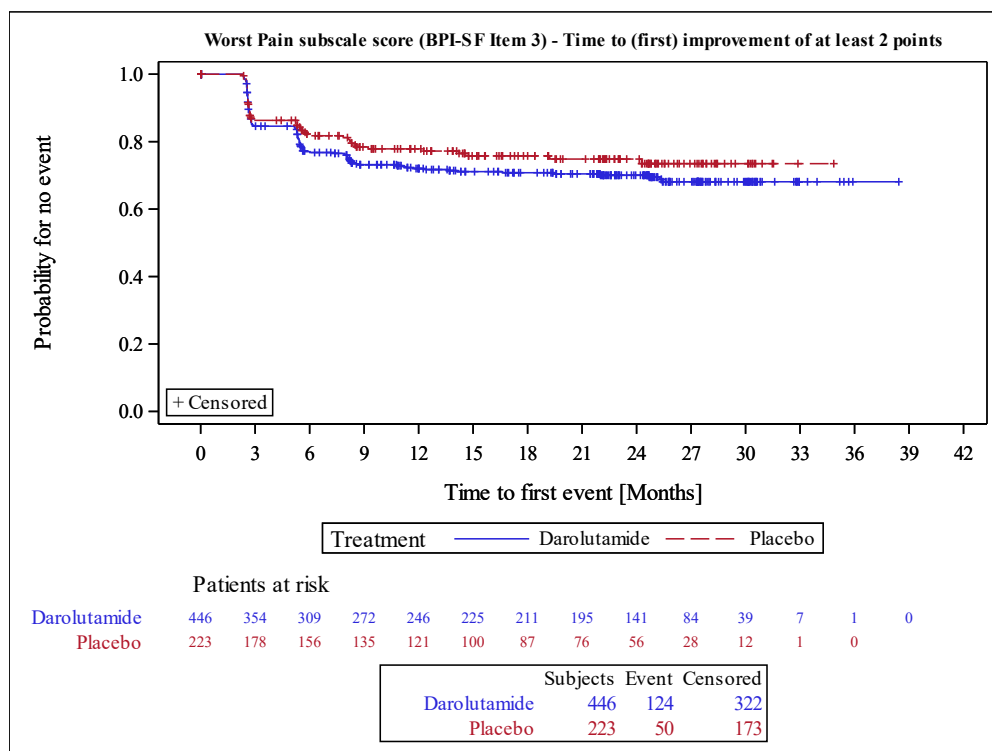


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verbesserung des stärksten Schmerzes (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

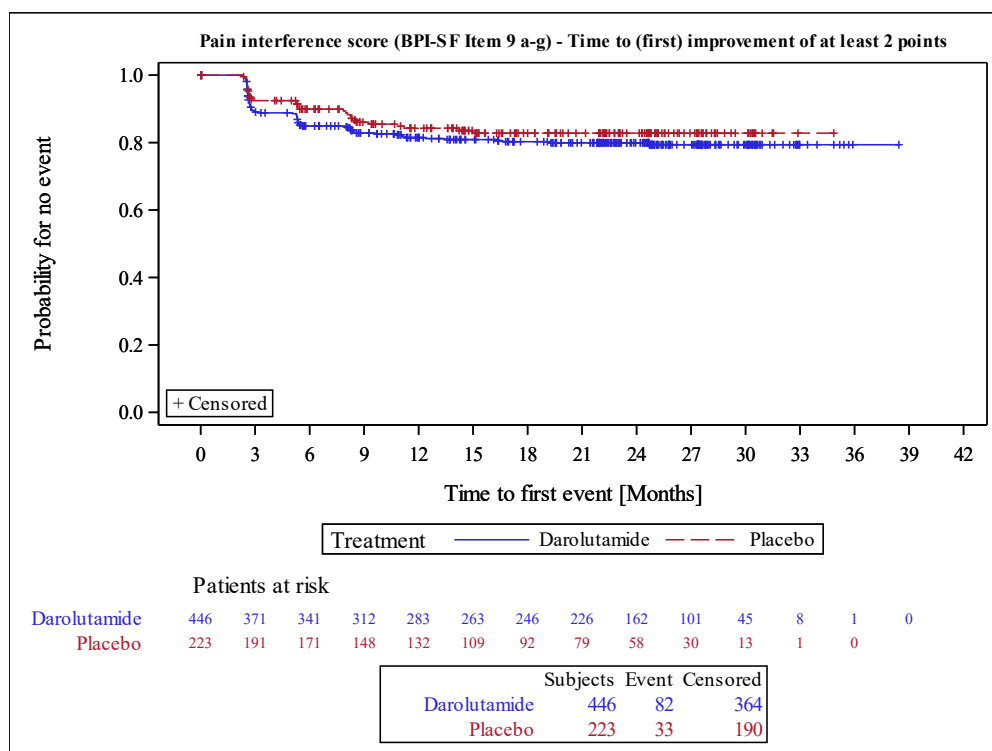


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

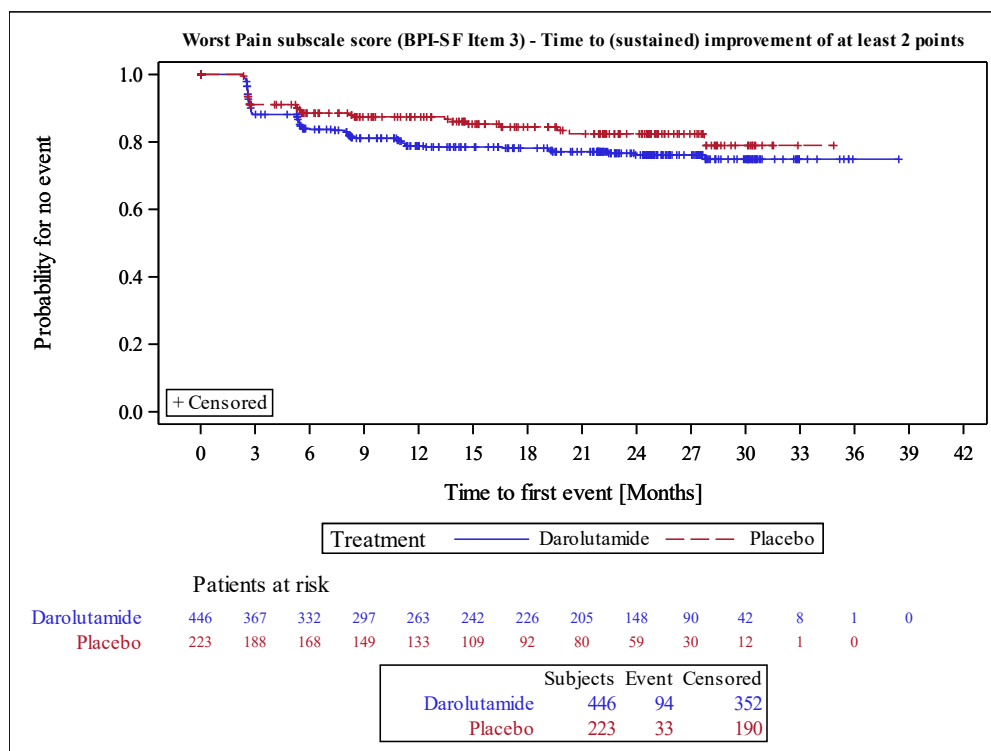


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verbesserung des stärksten Schmerzes (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

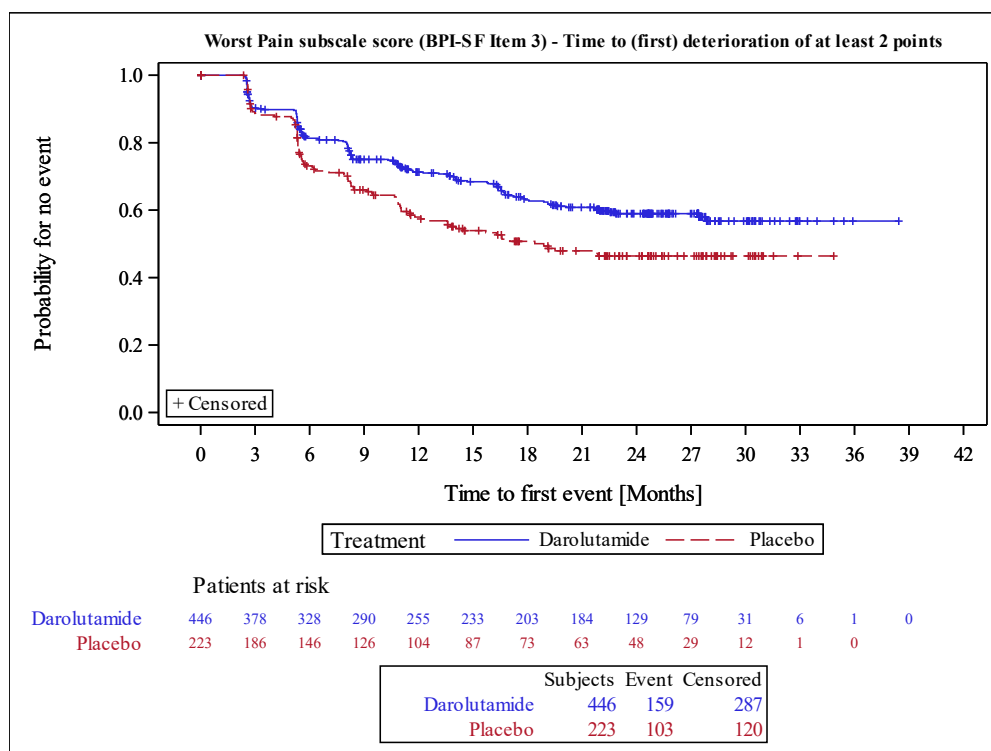


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des stärksten Schmerzes (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

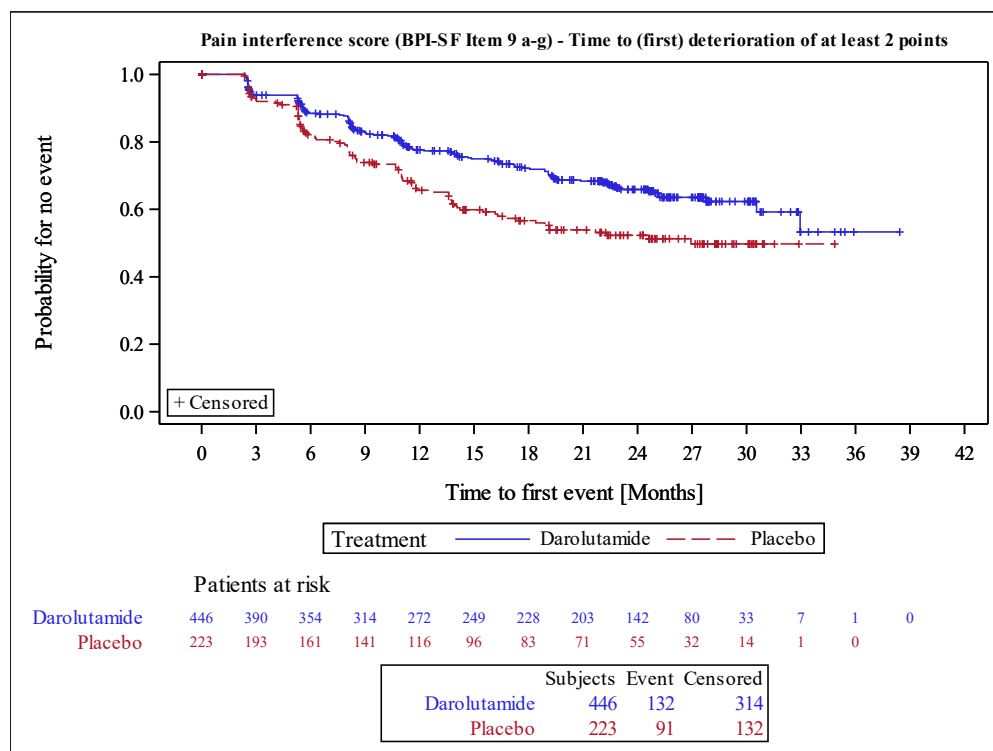


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

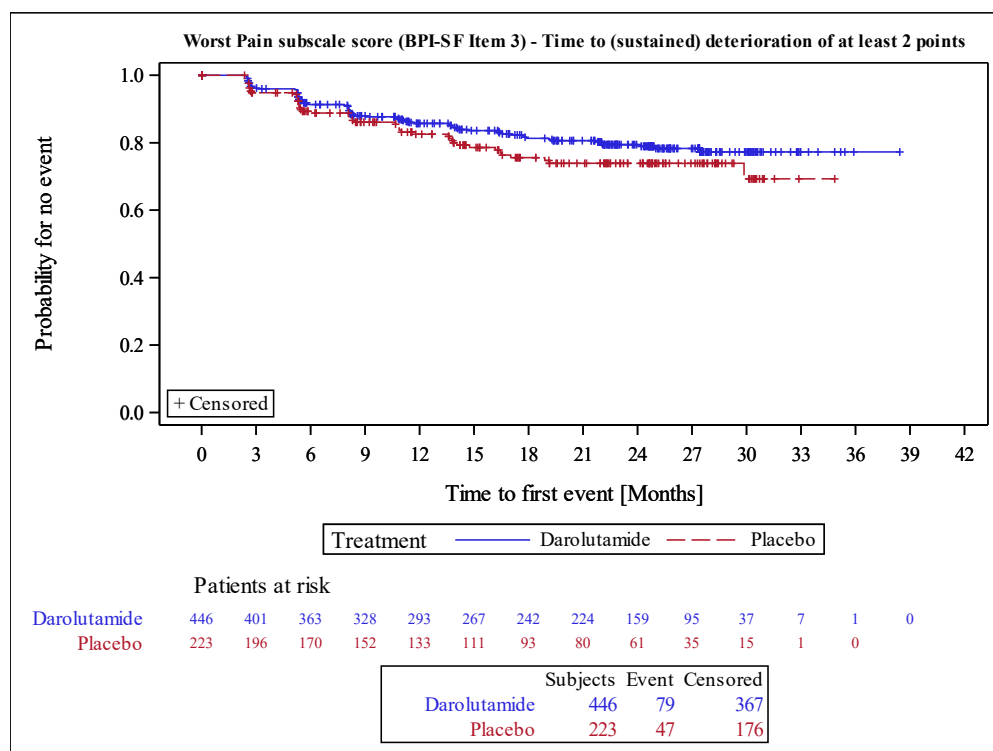


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARANOTE) zugrunde, eine Metaanalyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.4 Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Der Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn des ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahrens. Ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren war definiert als jegliches Verfahren, welches zur Linderung von Symptomen und Anzeichen sowie der Diagnosestellung einer Krankheitsprogression vorgenommen wird (Blasenkatheterisierung, Perkutane Nephrostomie, Palliative Resektion der Prostata, etc.). <u>Statistische Analysen:</u> Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand der FAS-Population. Die FAS-Population bestand aus allen randomisierten Patienten. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren erfolgte über eine Ereigniszeitanalyse sowie eine Kaplan-Meier-Kurve. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall dienen zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test, stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Metastasen und vorheriger lokaler Therapie, zum Vergleich der Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren, durchgeführt. Patienten ohne Follow-up bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung vom Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Der Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren wurde ab Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Studie	Operationalisierung
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten prostatakarzinom-spezifischen invasiven Verfahren	22/446 (4,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	15/223 (6,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,69 [0,36; 1,33] 0,2633
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Unter Darolutamid + ADT trat bei 4,9% der Patienten mindestens ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren auf. Unter Placebo + ADT trat bei 6,7% der Patienten mindestens ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren zeigte sich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT.

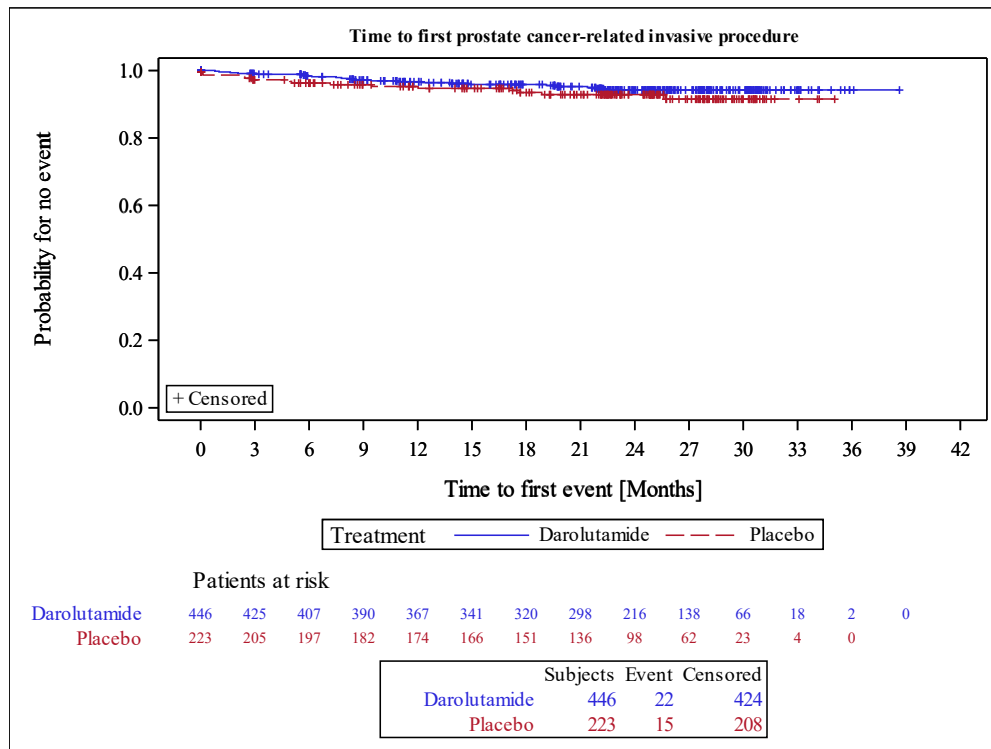


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARANOTE) zugrunde, eine Metaanalyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.5 Therapeutische Effizienz (ergänzende Endpunkte) – 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 therapeutische Effizienz (ergänzende Endpunkte)

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	rPFS In der Studie ARANOTE wird der primäre Endpunkt rPFS definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer progressiven Erkrankung in malignen Weichteilläsionen, oder bei malignen Knochenläsionen oder bis zum Tod, je nachdem welches Ereignis zuerst auftritt. Der primäre Endpunkt rPFS verwendet konventionelle Bildgebungsverfahren (^{99m}Tc-Phosphonat-Knochenszintigrafie, CT/MRT-Scan). Maligne Weichteilläsionen werden nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1-Kriterien bewertet, und maligne Knochenläsionen werden nach den Prostate Cancer Clinical Trials Working Group (PCWG)3-Kriterien beurteilt. Progressive Erkrankungen bei Weichteilläsionen und Knochenläsionen werden separat bewertet, und die Zensurregeln werden entsprechend separat auf die Beurteilung von Knochentumoren und Weichteiltumoren basierend auf konventioneller Bildgebung angewendet. Patienten ohne rPFS oder Tod bis zum Datenschnitt werden zum letzten Zeitpunkt mit adäquater rPFS-Erhebung zensiert. Patienten ohne Post-Baseline rPFS-Erhebung oder ohne Baseline rPFS-Erhebung, die später als 24+1 Wochen nach der Randomisierung verstorben sind, werden zum Tag der Randomisierung zensiert. Patienten bei denen ein rPFS später als 24+1 Wochen nach letzter adäquater rPFS-Erhebung auftrat, werden zum Tag der letzten adäquaten rPFS-Erhebung zensiert. Patienten, die verstorben sind ohne rPFS und später als (24+1) Wochen nach der letzten adäquaten rPFS-Erhebung, werden zum Tag der letzten adäquaten rPFS Erhebung zensiert. Zeit bis zur PSA-Progression Die Zeit bis zur PSA-Progression ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Eintritt einer PSA-Progression. Eine PSA-Progression (mit einem Serumentestosteronspiegel im kastrationsbedingten Bereich [$<0,50$ ng/mL]) wird definiert als ein Anstieg von $\geq 25\%$ über den niedrigsten Wert (Nadir) ab oder nach der Baseline sowie ein absoluter Anstieg von ≥ 2 ng/mL über den Nadir. Diese Kriterien müssen mindestens 12 Wochen nach der Randomisierung erfüllt sein und durch einen zweiten Wert drei oder mehr Wochen später bestätigt werden. Alle PSA-Werte zwischen der initialen Bewertung, die die PSA-Progressionskriterien erfüllt, und der Bestätigungsbewertung müssen ≥ 2 ng/mL betragen und einen Anstieg von $\geq 25\%$ über den Nadir zeigen. Beim initialen Bewertungszeitpunkt wird ein Testosteronspiegel im kastrationsbedingten Bereich ($<0,50$ ng/mL) gefordert. Patienten ohne PSA-Progression bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung einer PSA-Progression oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert. Patienten bei denen die PSA-Progression später als (24+1) Wochen nach der letzten Erhebung einer PSA-Progression auftritt, werden zum Datum der letzten Erhebung einer PSA-Progression zensiert. Patienten ohne Baseline-Erhebung oder ohne Post-Baseline-Erhebung werden zum Tag der Randomisierung zensiert. Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom Der Wirksamkeitsendpunkt Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tag, an dem das erste der folgenden Ereignisse eintrat: • Eine PSA-Progression mit dem Serumentestosteron auf Kastrationsniveau von $<0,50$ ng/mL, wurde definiert als der Tag, an dem ein Anstieg von 25% oder mehr

Studie	Operationalisierung
	und ein absoluter Anstieg von 2 ng/mL oder mehr gegenüber Nadir (niedrigster Wert bei oder nach der Baseline) dokumentiert wurde. Beide Werte mussten durch eine zweite Messung mindestens 3 Wochen später bestätigt werden, einschließlich aller potenziellen PSA-Werte ≥ 2 ng/mL über Nadir und Anstiege $\geq 25\%$ über Nadir zwischen der Erstbewertung und der Bestätigung. Diese Definition erforderte das Serumtestosteron auf Kastrationsniveau $< 0,50$ ng/mL und einen ersten Zeitpunkt der Bewertung mindestens 12 Wochen nach der Randomisierung. • Eine radiologische Progression von Weichteilläsionen, definiert gemäß RECIST Version 1.1. • Eine radiologische Progression von Knochenläsionen, definiert gemäß den PCWG3-Kriterien auf der Grundlage einer Ganzkörperknochenszintigrafie. • Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen. Patienten ohne Untersuchung der Einzelkomponenten zu oder nach Baseline wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. Patienten ohne kastrationsresistentes Prostatakarzinom oder wenn die Folgetherapie vor einer Progression zu einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom begann, wurden zum Tag der letzten Untersuchung der Einzelkomponenten oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert. PFS2 Das PFS2 wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum durch den Prüfarzt festgestellten klinischen, biochemischen oder radiologischen Krankheitsprogress, während der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie für das Prostatakarzinom oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem welches Ereignis zuerst eingetreten ist. Patienten ohne PFS2 bis zum Datenschnitt wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein PFS2 vorlag, zensiert. Patienten ohne eine nachfolgende Behandlung werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein PFS2 bestand, zensiert. Patienten ohne Baseline-Erhebung werden zum Tag der Randomisierung zensiert. Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Prostatakarzinom Die Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Prostatakarzinom wird definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn der ersten nachfolgenden Krebstherapie für Prostatakrebs. Patienten ohne nachfolgende Krebstherapie bei Prostatakarzinom bis zum Datenschnitt wurden entweder zum Tag der letzten Erhebung einer nachfolgenden Krebstherapie bei Prostatakarzinom oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert. PSA unterhalb der Nachweisgrenze PSA unterhalb der Nachweisgrenze wird definiert als der Prozentsatz der Teilnehmer mit nachweisbaren PSA-Werten von $\geq 0,2$ ng/mL zu Studienbeginn, deren PSA-Werte im Verlauf unter den Nachweisgrenzwert ($< 0,2$ ng/mL) fallen. Dies bezieht sich auf den Zeitraum zwischen der Randomisierung und entweder 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder der Initiierung einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Die Analyse basiert auf zentralen PSA-Bewertungen und berücksichtigt Teilnehmer, die zu Studienbeginn nachweisbare PSA-Werte hatten. <u>Statistische Analysen:</u> Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Metastasen und vorheriger lokaler Therapie aus dem IWRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden

Studie	Operationalisierung
	anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet. Für den Endpunkt PSA unterhalb der Nachweisgrenze werden stratifizierte RR, OR und RD inkl. zugehörigen 95%-KI und p-Wertes dargestellt. <u>Analyse der Einzelkomponenten:</u> Diese Endpunkte werden aufgrund ihrer klinischen Relevanz ergänzend dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, daher wird auf eine Darstellung der Einzelkomponenten verzichtet.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 therapeutische Effizienz (ergänzende Endpunkte) 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
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie auf Studienebene wird niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Die einzelnen Endpunkte zur therapeutischen Effizienz werden mit standardisierten und in der Indikation etablierten Messverfahren erhoben. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte therapeutischer Effizienz (ergänzende Endpunkte) 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 therapeutische Effizienz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
rPFS	128/446 (28,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	94/223 (42,2)	24,97 [19,02; N.E.]	0,54 [0,41; 0,71] <0,0001
Zeit bis zur PSA-Progression	93/446 (20,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	108/223 (48,4)	16,75 [13,86; 20,07]	0,31 [0,23; 0,40] <0,0001
Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom	154/446 (34,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	143/223 (64,1)	13,80 [11,96; 16,75]	0,40 [0,32; 0,51] <0,0001
PFS2	36/446 (8,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	28/223 (12,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,59 [0,36; 0,97] 0,0346
Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Prostatakarzinom	68/446 (15,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	74/223 (33,2)	N.E. [27,66; N.E.]	0,40 [0,29; 0,56] <0,0001
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Unter Darolutamid + ADT trat bei 28,7% der Patienten mindestens ein radiologischer Progress auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat ein radiologischer Progress bei 42,2% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 24,97 Monate. Hinsichtlich des radiologisch progressionsfreien Überlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,54 [0,41; 0,71], p-Wert: <0,0001).

Unter Darolutamid + ADT trat bei 20,9% der Patienten eine PSA-Progression auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat bei 48,4% der Patienten eine PSA-Progression auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 16,75 Monate. Hinsichtlich der Zeit bis zur PSA-Progression zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,31 [0,23; 0,40], p-Wert: <0,0001).

Unter Darolutamid + ADT trat bei 34,5% der Patienten ein Progress zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat ein Progress zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei 64,1% der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 13,80 Monate. Hinsichtlich des radiologisch progressionsfreien Überlebens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,40 [0,32; 0,51], p-Wert: <0,0001).

Unter Darolutamid + ADT trat bei 8,1% der Patienten ein Krankheitsprogress während der ersten nachfolgenden Therapie auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat bei 12,6% der Patienten ein Krankheitsprogress während der ersten nachfolgenden Therapie auf. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Hinsichtlich der Zeit bis zum Krankheitsprogress während der ersten nachfolgenden Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,97], p-Wert: 0,0346).

Unter Darolutamid + ADT erhielten 15,2% der Patienten mindestens eine nachfolgende Krebstherapie für das Prostatakarzinom. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT erhielten 33,2% der Patienten mindestens eine nachfolgende Krebstherapie für das Prostatakarzinom. Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Hinsichtlich der Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Prostatakarzinom zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,40 [0,29; 0,56], p-Wert: <0,0001).

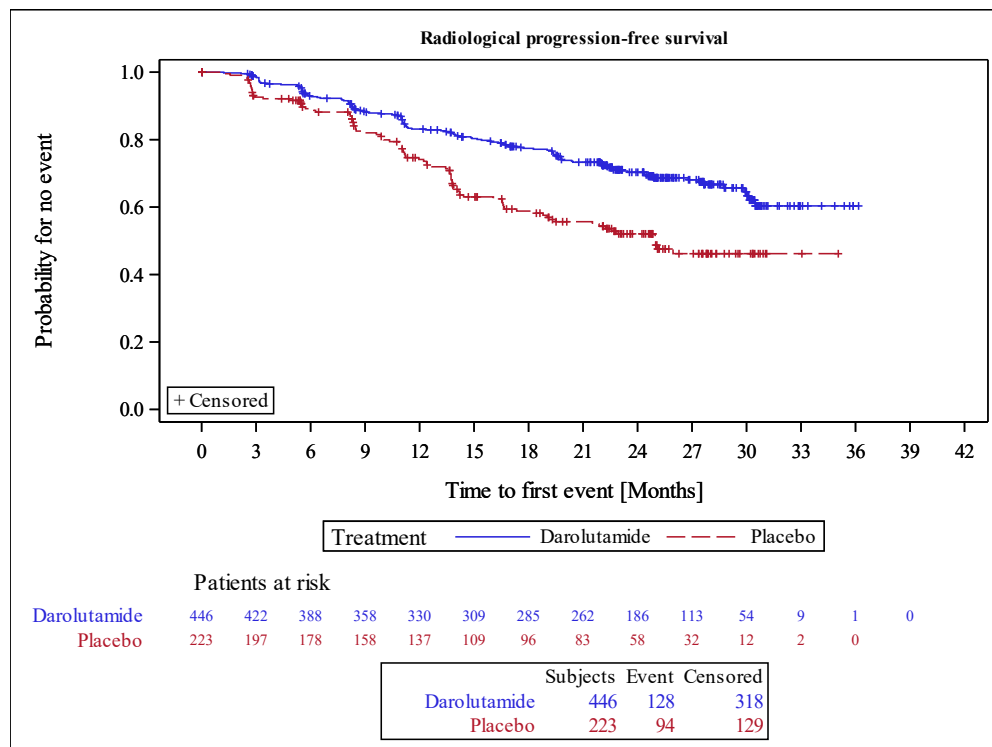


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für rPFS (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

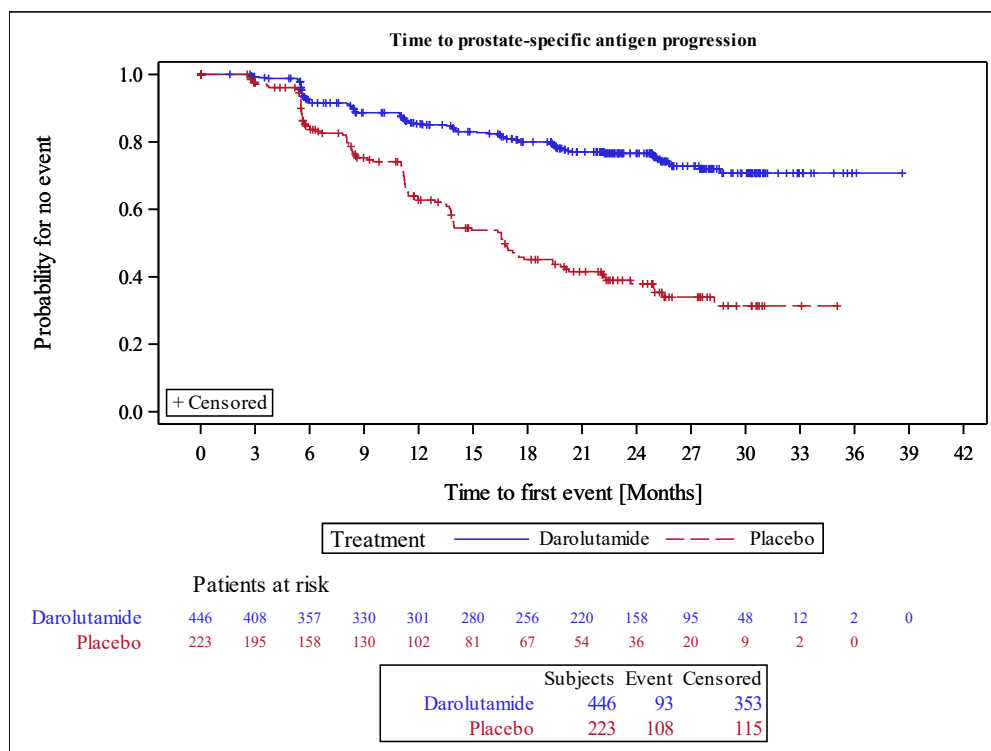


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur PSA-Progression (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

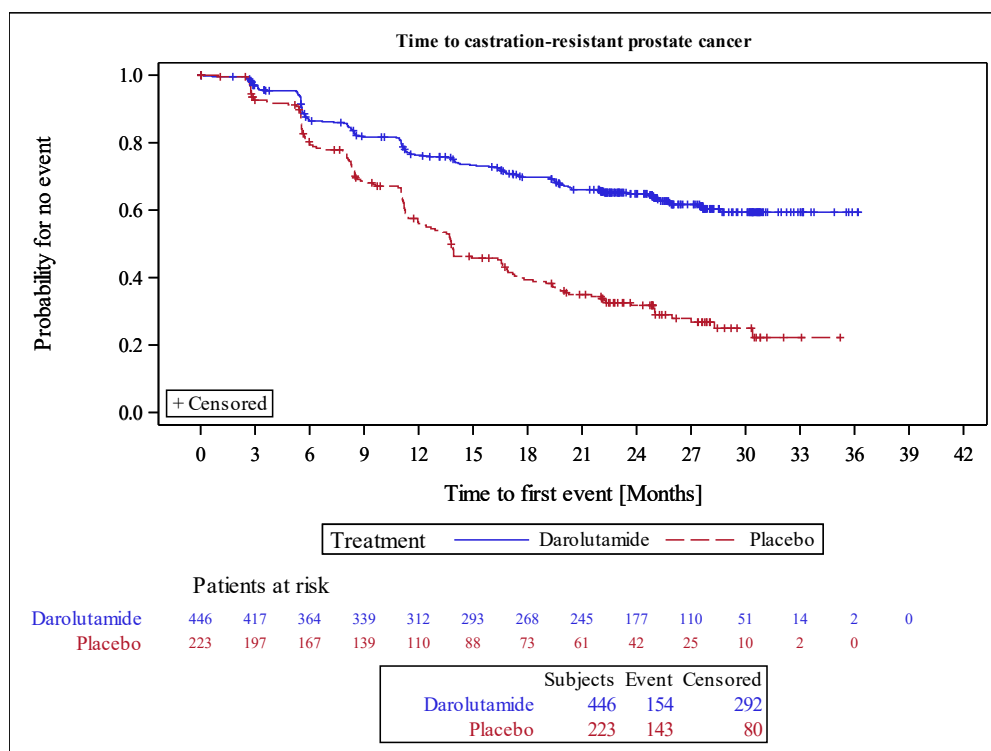


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

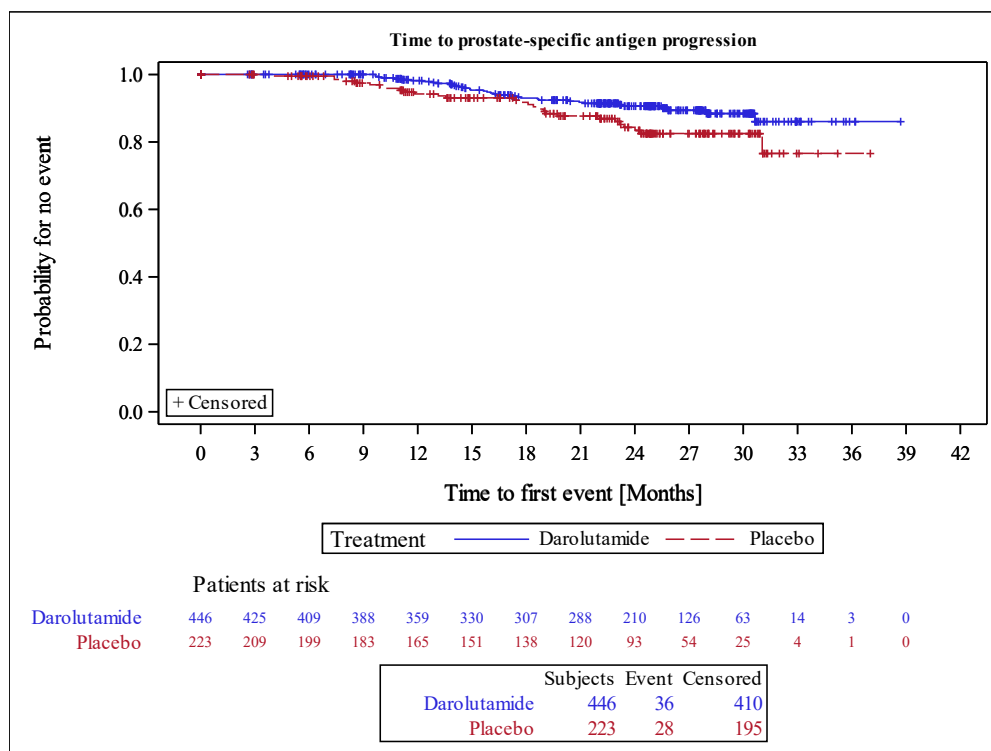


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für PFS2 (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

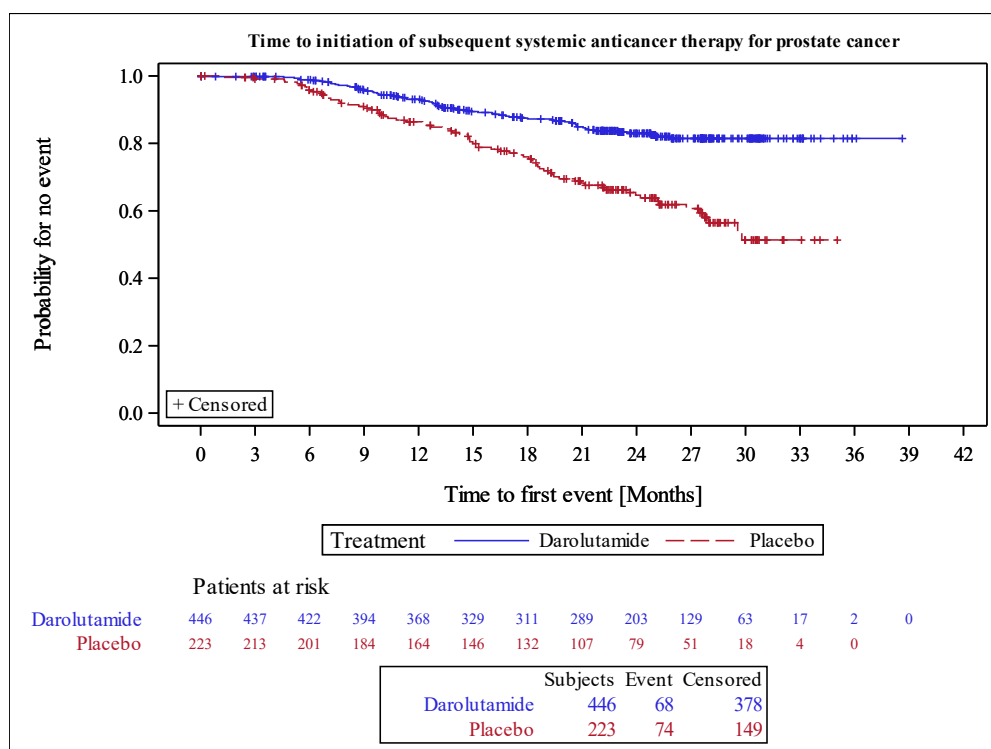


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie bei Prostatakarzinom (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Therapeutische Effizienz (PSA unterhalb der Nachweisgrenze) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	OR [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
PSA unterhalb der Nachweisgrenze	266/425 (62,6)	39/211 (18,5)	3,04 [2,29; 4,05] <0,0001	7,38 [4,89; 11,16] <0,0001	44,28 [37,38; 51,18] <0,0001
RR >1, OR >1 bzw. RD >0 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Unter Darolutamid + ADT konnte bei 62,6% der Patienten ein PSA unterhalb der Nachweisgrenze erreicht werden. Unter Placebo + ADT trat bei 18,5% der Patienten ein PSA unterhalb der Nachweisgrenze auf. Hinsichtlich des PSA unterhalb der Nachweisgrenze zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (RR [95%-KI]: 3,04 [2,29; 4,05], p-Wert: <0,0001).

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARANOTE) zugrunde, eine Metaanalyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P – RCT

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von FACT-P

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Der FACT-P ist ein krankheitsspezifischer und validierter Fragebogen zur Erhebung der krankheitsspezifischen Symptome und Lebensqualität von Patienten mit einem Prostatakarzinom. Es wurde die Version 4 des Fragebogens genutzt. Der FACT-P-Fragebogen besteht aus insgesamt 39 Fragen Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mittels folgender Items erhoben: • physisches Wohlbefinden (PWB; sieben Fragen), • soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB; sieben Fragen), • emotionales Wohlbefinden (EWB; sechs Fragen) und • funktionelles Wohlbefinden (FWB; sieben Fragen). Außerdem beinhaltet der FACT-P auch eine prostatakrebspezifische Teilskala: • Prostatakrebs-Teilskala (PCS; zwölf Fragen) Die PCS enthält spezifische Fragen, die krankheitsspezifische Aspekte des Prostatakarzinoms aufgreifen: Schmerzen, Blasen- und Verdauungsfunktion sowie Sexualität. Alle Fragen des FACT-P wurden auf einer fünfstufigen Likert-Skala von 0-4 von den Patienten gewertet, wobei ein Wert von 0 der Antwort „nicht einverstanden“, und ein Wert von 4 der Antwort „sehr einverstanden“ entsprach. Für die Auswertung der Teilskalen wurden alle zugehörigen Fragen aufsummiert. Negativ formulierte Fragen wurden dazu umgekehrt, indem die Antwort von 4 abgezogen wird. Die Summe der fünf Teilskalen PWB, FWB, EWB, SWB und PCS ergibt den FACT-P Gesamtscore und liegt zwischen 1 und 156. Je höher der Score, desto besser die Lebensqualität von Prostatakrebs-patienten. Die Auswertung erfolgte entsprechend des Bewertungshandbuchs. Für die einzelnen Fragen, Teilskalen und Summenscores bedeuten höhere Werte eine bessere Lebensqualität; bei niedrigeren Werten ist die Lebensqualität wiederum schlechter. Die Ergebnisse aus der Erhebung des FACT-P-Fragebogens waren für die Analysen verwertbar, wenn folgende Bedingungen erfüllt waren: Für den Summenscore FACT-P Gesamtscore mussten mehr als 80% der entsprechenden Einzelfragen beantwortet worden sein. Für die Analyse der Teilskalen PWB, FWB, EWB, SWB und PCS mussten mehr als 50% der Einzelfragen ausgefüllt vorliegen. Andernfalls wurde der Summenscore bzw. die Teilskala als fehlend bewertet. Wenn eine Teilskala als fehlend eingetragen wird, können auch die Summenscores, die diese Teilskala beinhalten, nicht berechnet werden. Die Zeit bis zum Ansprechen im FACT-P Gesamtscore wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores um mindestens 10 Punkte (validierter Schwellenwert) bzw. mindestens 23,4 Punkte (15% der Skalenspannweite). Die Zeit bis zum Ansprechen in den jeweiligen Teilskalen wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung der FACT-P-Teilskala um jeweils mindestens 3 Punkte (validierte Schwellenwerte) bzw. um mindestens 3,6 Punkte (EWB), 4,2 Punkte (PWB, SWB, FWB) oder 7,2 Punkte (PCS) (15% der jeweiligen Skalenspannweite). <u>Statistische Analysen:</u> Alle randomisierten Patienten (FAS) wurden in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Log-Rank-Test stratifiziert nach Vorliegen viszeraler Metastasen und vorheriger lokaler Therapie aus dem IWRS durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines Cox-Modells mit denselben Stratifikationsfaktoren berechnet.

Studie	Operationalisierung
	Patienten ohne Verbesserung bzw. Verschlechterung bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Erhebung des FACT-P oder zum Tag der Randomisierung (je nachdem was später eintrat) zensiert. Patienten ohne Baseline-Erhebung oder Follow-up bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der Randomisierung zensiert. <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Der FACT-P wurde jeweils entweder innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung oder an Tag 1 erhoben, während der Behandlungsphase zu jeder Visite alle 12 Wochen, am Ende der Behandlung innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation und dann während der Visiten des aktiven Follow-up ca. alle 12 Wochen bis zu einem Jahr nach der letzten Dosis der Studienmedikation.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden und hohe Rücklaufquoten von meist über 80% erzielt wurden (vgl. Tabelle 4-40). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der ARANOTE-Studie für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P als niedrig bewertet.

Tabelle 4-40: Rücklaufquoten für FACT-P in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Erhebungszeitraum	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT	
	N	n (%)	N	n (%)
FACT-P (Veränderung zu Baseline)				
Baseline/Tag 1	443	440 (99,3)	223	222 (99,6)
Visite 2/Woche 12	433	422 (97,5)	214	212 (99,1)
Visite 3/Woche 24	417	411 (98,6)	201	198 (98,5)
Visite 4/Woche 36	394	378 (95,9)	179	173 (96,6)
Visite 5/Woche 48	361	348 (96,4)	159	152 (95,6)
Visite 6/Woche 60	326	307 (94,2)	140	136 (97,1)
Visite 7/Woche 72	310	302 (97,4)	117	114 (97,4)
Visite 8/Woche 84	290	280 (96,6)	98	96 (98,0)
Visite 9/Woche 96	270	256 (94,8)	91	82 (90,1)
Visite 10/Woche 108	202	178 (88,1)	71	63 (88,7)
Visite 11/Woche 120	126	116 (92,1)	40	34 (85,0)
Visite 12/Woche 132	68	56 (82,4)	18	15 (83,3)
Visite 13/Woche 144	20	18 (90,0)	4	2 (50,0)
Visite 14/Woche 156	7	6 (85,7)	1	1 (100,0)
Visite 15/Woche 168	1	1 (100,0)	0	0 (N.B.)
Behandlungsende		109		105
Aktives Follow-up – Visite 1		38		27
Aktives Follow-up – Visite 2		20		17
Aktives Follow-up – Visite 3		15		14
Aktives Follow-up – Visite 4		9		6
Aktives Follow-up – Visite 5		7		4
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für FACT-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verbesserung ^a um 15% der Skalenspannweite					
Gesamtscore	104/446 (23,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	40/223 (17,9)	N.E. [31,11; N.E.]	1,24 [0,86; 1,78] 0,2548
PWB	100/446 (22,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	51/223 (22,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,93 [0,66; 1,30] 0,6681
SWB	161/446 (36,1)	31,34 [30,32; N.E.]	64/223 (28,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,18 [0,88; 1,58] 0,2547
EWB	154/446 (34,5)	N.E. [30,81; N.E.]	69/223 (30,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,03 [0,78; 1,37] 0,8198
FWB	186/446 (41,7)	N.E. [22,08; N.E.]	76/223 (34,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,20 [0,92; 1,57] 0,1806
PCS	137/446 (30,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	68/223 (30,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,93 [0,70; 1,25] 0,6485
Zeit bis zur Verbesserung ^a um validierte Schwellenwerte					
Gesamtscore	245/446 (54,9)	10,87 [8,41; 14,09]	110/223 (49,3)	15,24 [10,78; 30,58]	1,08 [0,86; 1,35] 0,4986
PWB	167/446 (37,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	77/223 (34,5)	N.E. [29,53; N.E.]	1,05 [0,80; 1,37] 0,7332
SWB	216/446 (48,4)	19,12 [13,80; 27,96]	96/223 (43,0)	25,30 [16,59; 33,08]	1,06 [0,83; 1,35] 0,6271
EWB	209/446 (46,9)	19,88 [13,80; N.E.]	102/223 (45,7)	16,72 [8,77; N.E.]	0,93 [0,73; 1,18] 0,5548
FWB	259/446 (58,1)	8,61 [8,28; 11,04]	108/223 (48,4)	14,26 [8,41; N.E.]	1,19 [0,95; 1,49] 0,1224
PCS	277/446 (62,1)	8,18 [5,62; 8,84]	135/223 (60,5)	5,55 [5,49; 11,07]	0,92 [0,75; 1,13] 0,4080

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung^b um 15% der Skalenspannweite					
Gesamtscore	130/446 (29,1)	N.E. [33,77; N.E.]	81/223 (36,3)	N.E. [21,88; N.E.]	0,66 [0,50; 0,87] 0,0034
PWB	185/446 (41,5)	27,99 [24,54; N.E.]	97/223 (43,5)	22,60 [15,67; N.E.]	0,83 [0,65; 1,06] 0,1292
SWB	179/446 (40,1)	30,55 [24,77; N.E.]	96/223 (43,0)	24,84 [16,59; N.E.]	0,84 [0,65; 1,07] 0,1566
EWB	179/446 (40,1)	N.E. [23,65; N.E.]	101/223 (45,3)	21,06 [16,49; N.E.]	0,80 [0,62; 1,02] 0,0655
FWB	185/446 (41,5)	28,78 [22,70; N.E.]	102/223 (45,7)	18,66 [13,99; 35,05]	0,77 [0,61; 0,98] 0,0355
PCS	145/446 (32,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	76/223 (34,1)	N.E. [27,14; N.E.]	0,86 [0,65; 1,13] 0,2691
Zeit bis zur Verschlechterung^b um validierte Schwellenwerte					
Gesamtscore	236/446 (52,9)	16,59 [12,45; 19,48]	136/223 (61,0)	11,50 [8,67; 13,99]	0,76 [0,61; 0,93] 0,0090
PWB	257/446 (57,6)	16,03 [13,76; 18,27]	131/223 (58,7)	13,83 [11,01; 16,56]	0,88 [0,72; 1,09] 0,2474
SWB	247/446 (55,4)	15,51 [11,56; 18,27]	135/223 (60,5)	11,14 [8,34; 13,96]	0,80 [0,65; 0,99] 0,0401
EWB	220/446 (49,3)	19,32 [14,75; 25,36]	117/223 (52,5)	15,64 [13,63; 18,56]	0,88 [0,70; 1,10] 0,2715
FWB	247/446 (55,4)	14,45 [11,24; 19,28]	137/223 (61,4)	11,24 [8,44; 13,90]	0,78 [0,63; 0,96] 0,0185
PCS	255/446 (57,2)	13,70 [10,81; 16,75]	139/223 (62,3)	10,87 [8,28; 12,32]	0,82 [0,67; 1,01] 0,0629

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
a: Bei der Zeit bis zur Verbesserung bedeutet HR >1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. b: Bei der Zeit bis zur Verschlechterung bedeutet HR <1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung des FACT-P

Für die Zeit bis zur Verbesserung des FACT-P (10 Punkte sowie 23,4 Punkte) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT, welcher nicht statistisch signifikant ist. Die Betrachtung der Einzelskalen deckten sich weitestgehend mit dieser Beobachtung.

Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (23,4 Punkte) wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Dabei war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,66, [0,50; 0,87], p-Wert: 0,0034). Der Vorteil der Behandlung zeigte sich konsistent über alle Teilskalen, von denen der Behandlungsunterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung des FWB (4,2 Punkte) auch statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,77 [0,61; 0,98], p-Wert: 0,0355).

Die Ergebnisse der validierten Schwellenwerte bestätigen diese statistisch signifikanten Vorteile: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (10 Punkte) lag bei 16,59 Monaten (Darolutamid + ADT), bzw. bei 11,50 Monaten (Placebo + ADT). Dabei war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,93], p-Wert: 0,0090). Der Vorteil der Behandlung zeigte sich konsistent über alle Teilskalen, von denen der Behandlungsunterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung des SWB (3 Punkte) sowie der Zeit bis zur Verschlechterung des FWB (3 Punkte) auch statistisch signifikant waren (HR [95%-KI]: 0,80 [0,65; 0,99], p-Wert: 0,0401; bzw. 0,78 [0,63; 0,96], p-Wert: 0,0185).

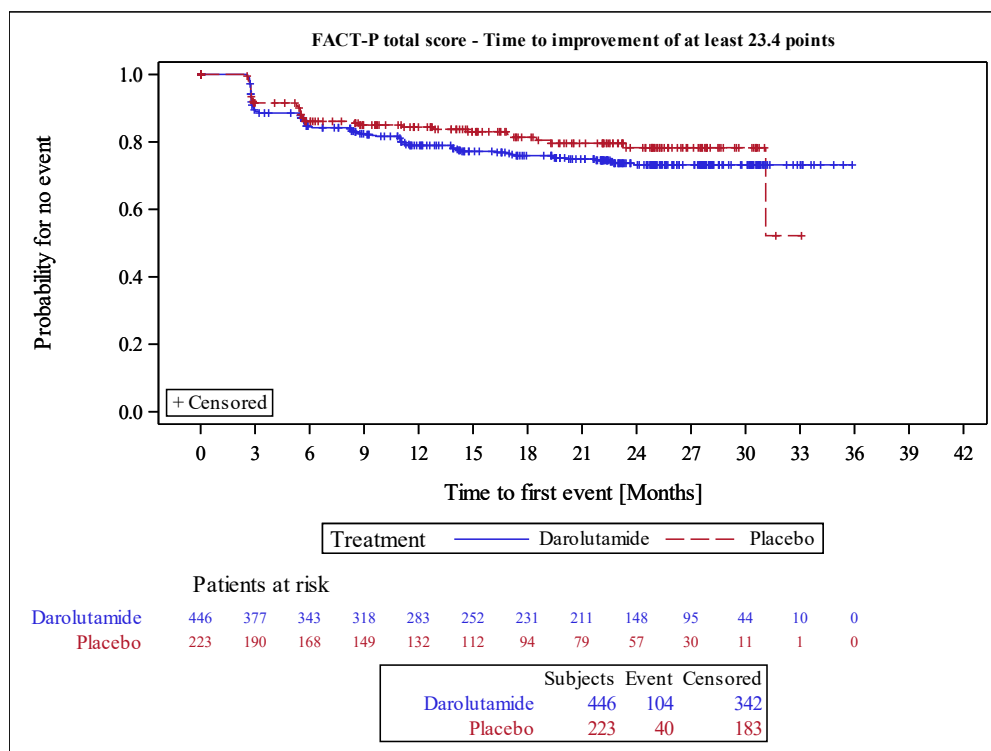


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des FACT-P um 23,4 Punkte (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

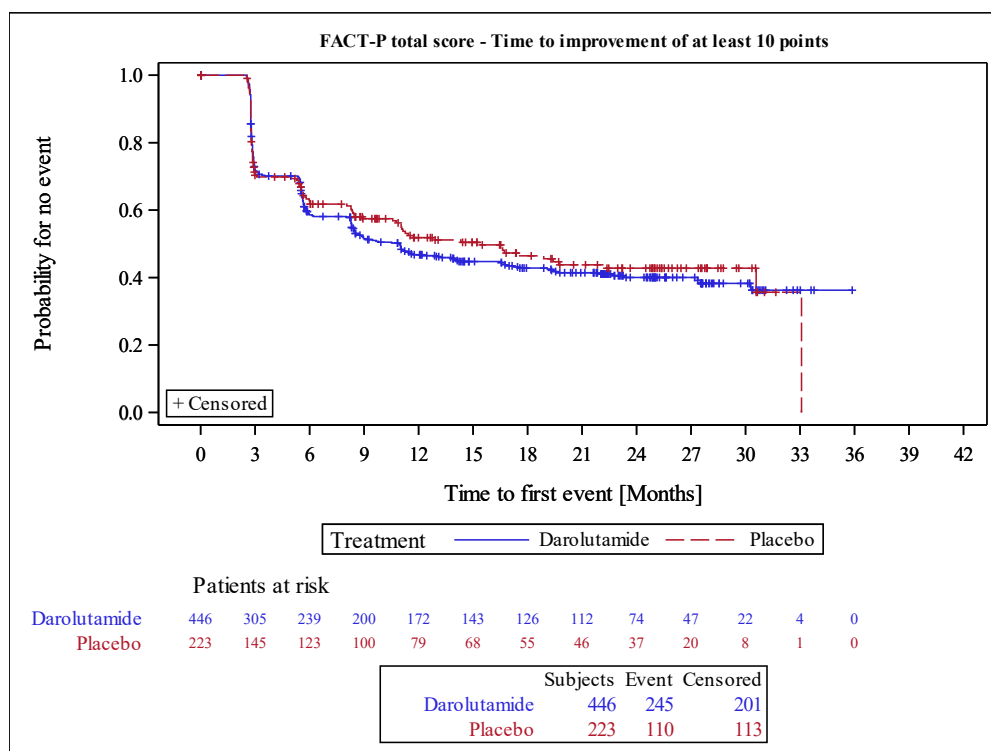


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung des FACT-P um 10 Punkte (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

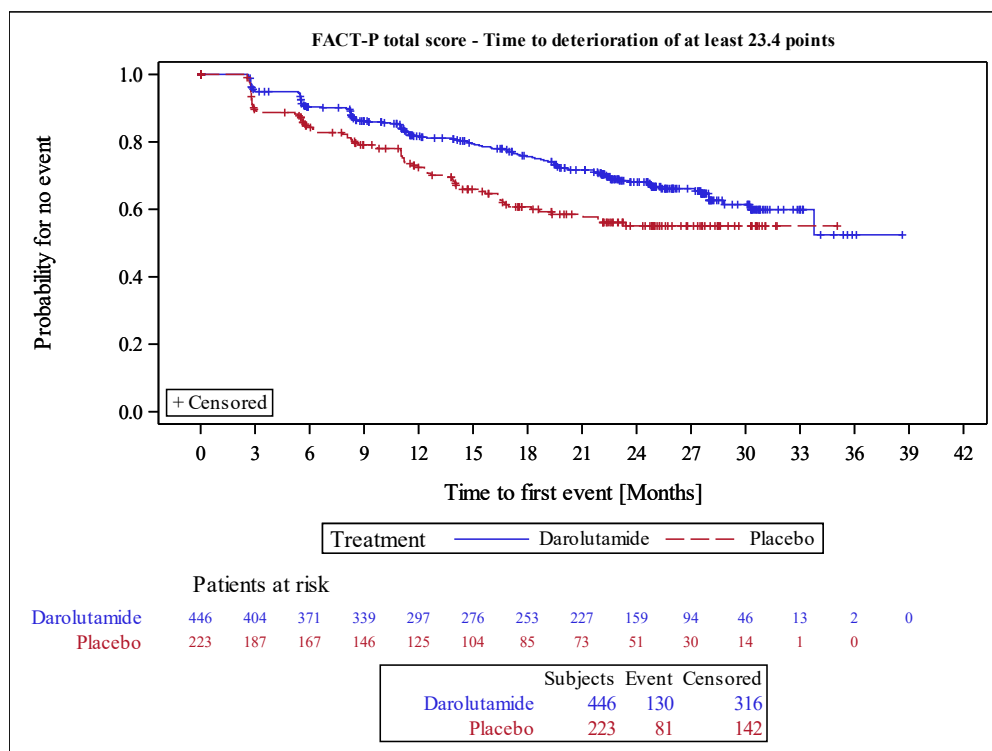


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P um 23,4 Punkte (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

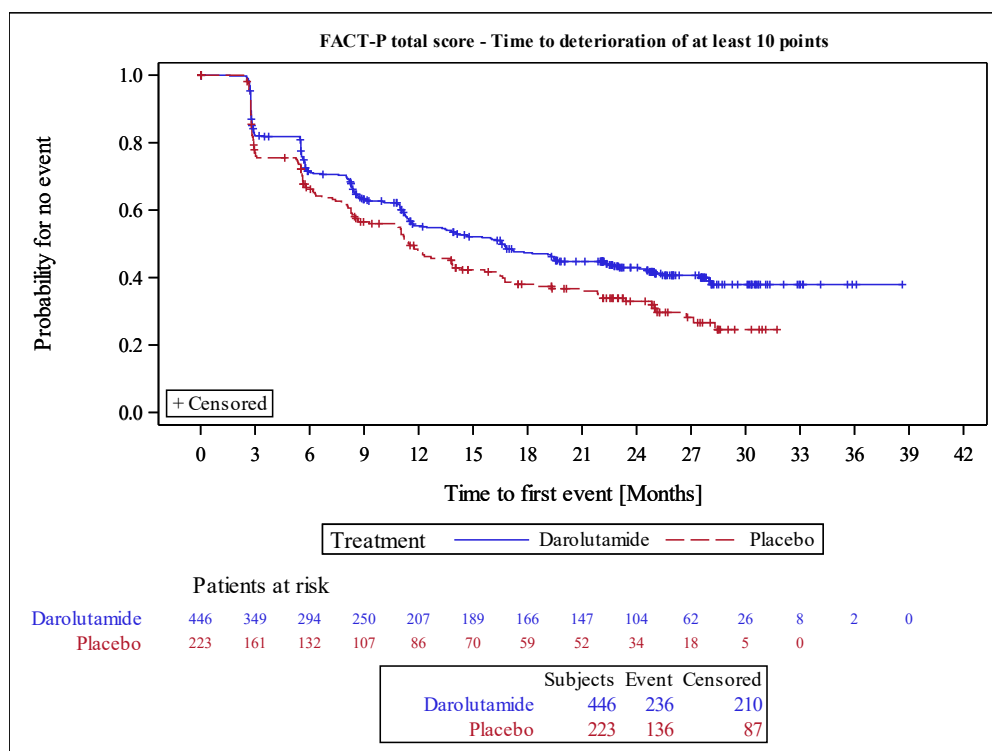


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P um 10 Punkte (Studie ARANOTE, FAS)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Teilskalen des FACT-P finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARANOTE) zugrunde, eine Metaanalyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte 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 4-42: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	UE wurden operationalisiert als Ereignisse, die während der Behandlung ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur letzten Dosis der Studienmedikation +30 Tage auftraten. Sie wurden kodiert gemäß MedDRA Version 25.0 oder der aktuellsten Version, die Einteilung des Schweregrads folgte der NCI-CTCAE Version 5.0. Folgende UE wurden berichtet: - Gesamtraten: ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3, ergänzend dargestellt) ○ UE, die zum Abbruch von der Studienmedikation führten ○ UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ^a ○ SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ^a ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ^a

Studie	Operationalisierung
	- Häufige UE ^b: ○ UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten ○ SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten - UESI ^b: ○ UESI ○ Schwerwiegende UESI ○ Schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3) UESI wurden in der ARANOTE-Studie präspezifiziert, die detaillierten Definitionen wurden in Tabelle 4-43 dargestellt. - UE, die zum Abbruch von der Studienmedikation führten, getrennt nach SOC und PT ^c <u>Statistische Analysen:</u> Zur Analyse der UE wurde eine Time-to-Event (TTE)-Analyse durchgeführt, um die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen zu berücksichtigen. Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten (SAF), wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten wurden dem Darolutamid-Arm zugeordnet, wenn sie mindestens eine Dosis Darolutamid erhielten; Patienten wurden dem Placebo-Arm zugeordnet, wenn sie nur Placebo erhielten. Es wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR sowie das 95%-Konfidenzintervall wurden anhand eines unstratifizierten Cox-Modells berechnet. Patienten ohne UE bis zum Datenschnitt wurden zum Tag der letzten Studienmedikation +30 Tage, zum letzten bekannten Tag, an dem sie am Leben waren, oder zum Tag des Datenschnitts (je nachdem was früher eintrat) zensiert.
	a: Erkrankungsbezogene Ereignisse wurden definiert als - PT Tumorschmerzen, PT Krebschmerzen, PT Prostatakarzinom, PT Metastasen im Zentralnervensystem, PT Lungenmetastasen, PT Tumorkompression aus der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), PT Progression einer Erkrankung, PT Prostatakarzinom mit Metastasen - PT Radikale Prostatektomie aus der SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe bei Patienten, die kein zusätzliches primäres Malignom aufwiesen. b: Die Kaplan-Meier-Kurven zu häufigen UE und UESI sind in Anhang 4-G abgelegt. c: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene werden deskriptiv in Anhang 4-G dargestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-43: Definition der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse

UESI Gruppierter Term	MedDRA Suchkriterien
Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	HLT: Frakturen und Luxationen NEC (ohne PT: Gelenkluxation, pathologische Gelenkluxation) HLT: Frakturen und Luxationen der Gliedmaßen (ohne PT: Radiuskopfluxation) HLT: Frakturen und Luxationen des Beckens HLT: Schädelfrakturen, Frakturen und Luxationen der Gesichtsknochen HLT: Frakturen und Luxationen der Wirbelsäule (ohne PT: Wirbelluxation) HLT: Frakturen und Luxationen des Brustkorbs (ohne PT: Luxation des Sternums) Ausschluss des PT: pathologische Fraktur
Diabetes mellitus und Hyperglykämie	MLG: Hyperglykämie PT: Diabetes mellitus; Diabetes mellitus ungenügend eingestellt; diabetische metabolische Dekompensation; Diabetes mellitus Typ 2; diabetische Ketoazidose
Sturz	PT: Sturz PT: Unfall
Müdigkeit/asthenischer Zustand	MLG: Verringerte allgemeine Kraft und Energie PT: Lethargie; chronisches Ermüdungssyndrom; Unwohlsein
Gewichtsreduktion	MLG: Gewichtsreduktion
Hautausschlag	MLG: Hautausschlag MLG: Hautrötung PT: Dermatitis
Krampfanfall	MLG: Krampfanfall
Bluthochdruck	MLG: Bluthochdruck
Gefäßerweiterung und Rötung	MLG: Gefäßerweiterung und Rötung
Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	HLGT: Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung
Depressive Stimmung	HLGT: Depressive Zustandsbilder
Erkrankung der Brustdrüse/Gynäkomastie	HLGT: Erkrankungen der Brustdrüse
Herzerkrankung	HLGT: Herzrhythmusstörungen HLGT: Erkrankungen der Koronararterien HLGT: Herzversagen
Zerebrale Ischämie	MLG: Hirninfarkt und Schlaganfall, nicht spezifiziert als hämorrhagisch oder ischämisch MLG: Zerebraler ischämischer Infarkt und Schlaganfall PT: Zerebrale Ischämie, transitorische ischämische Attacke

UESI Gruppierter Term	MedDRA Suchkriterien
Zerebrale und intrakranielle Blutungen	MLG: Zerebrale und intrakranielle Blutungen
Interstitielle Lungenerkrankung	SMQ: Interstitielle Lungenerkrankung
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARASENS	niedrig	ja	ja	ja	nein	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet. Patienten wurden im Analyseset der unerwünschten Ereignisse entsprechend ihrer Behandlung zugeordnet (Safety Analysis Set, SAF). Der Großteil der Patienten wurde entsprechend der Randomisierung behandelt, weswegen von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen wird. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet.

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
UE	405/445 (91,0)	3,71 [2,92; 4,99]	199/221 (90,0)	3,32 [2,76; 5,19]	0,99 [0,83; 1,17] 0,8914
SUE	105/445 (23,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	52/221 (23,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,90 [0,64; 1,25] 0,5237
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	158/445 (35,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	79/221 (35,7)	N.E. [26,64; N.E.]	0,90 [0,69; 1,18] 0,4486
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	391/445 (87,9)	4,37 [2,96; 5,35]	180/221 (81,4)	4,40 [2,83; 5,45]	1,05 [0,88; 1,25] 0,5902
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	27/445 (6,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/221 (9,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,58 [0,32; 1,03] 0,0597
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	404/445 (90,8)	3,71 [2,92; 4,99]	199/221 (90,0)	3,32 [2,76; 5,19]	0,99 [0,83; 1,17] 0,8716
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	103/445 (23,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	52/221 (23,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,88 [0,63; 1,23] 0,4564
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	157/445 (35,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	79/221 (35,7)	N.E. [26,64; N.E.]	0,90 [0,68; 1,17] 0,4238
HR < 1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der Gesamtraten traten unter Darolutamid + ADT bei 91,0% der Patienten UE, bei 23,6% SUE sowie bei 35,5% schwere UE auf. Unter Placebo + ADT traten bei 90,0% der Patienten UE, bei 23,5% SUE sowie bei 35,7% schwere UE auf. Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei der jeweiligen Analyse unter Ausschluss der erkrankungsbezogenen Ereignisse zeigten sich nahezu dieselben Ergebnisse und es ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE, die zum Abbruch von der Studienmedikation führten, traten bei 6,1% der Patienten im Darolutamid + ADT-Arm und bei 9,0% der Patienten im Placebo + ADT-Arm auf. Auch hier war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant.

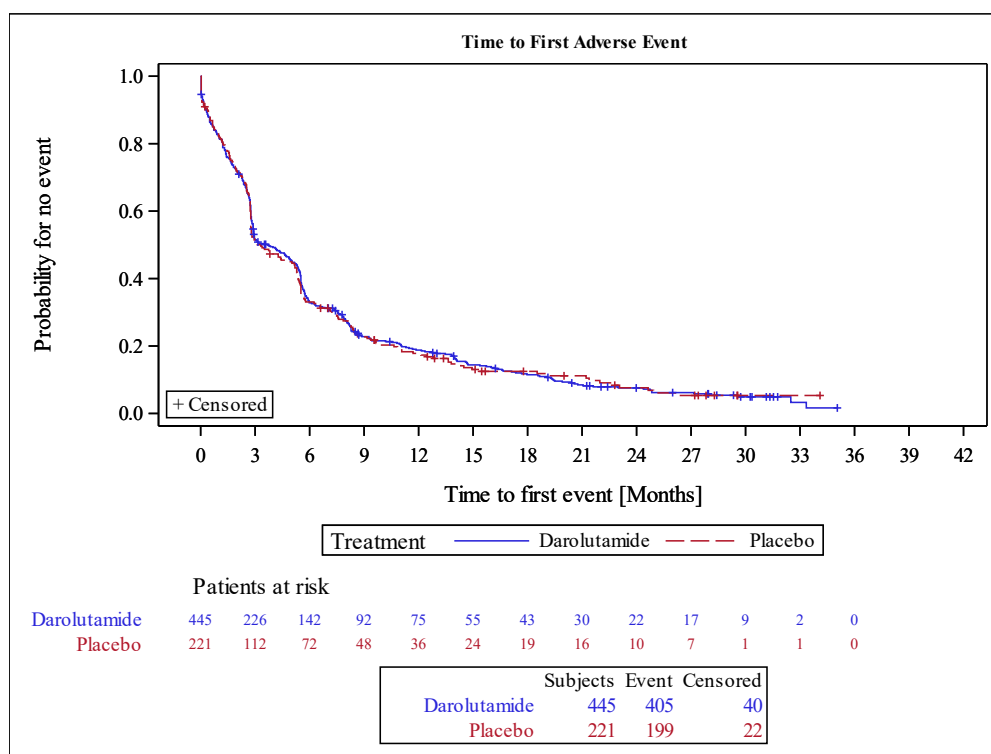


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für UE (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

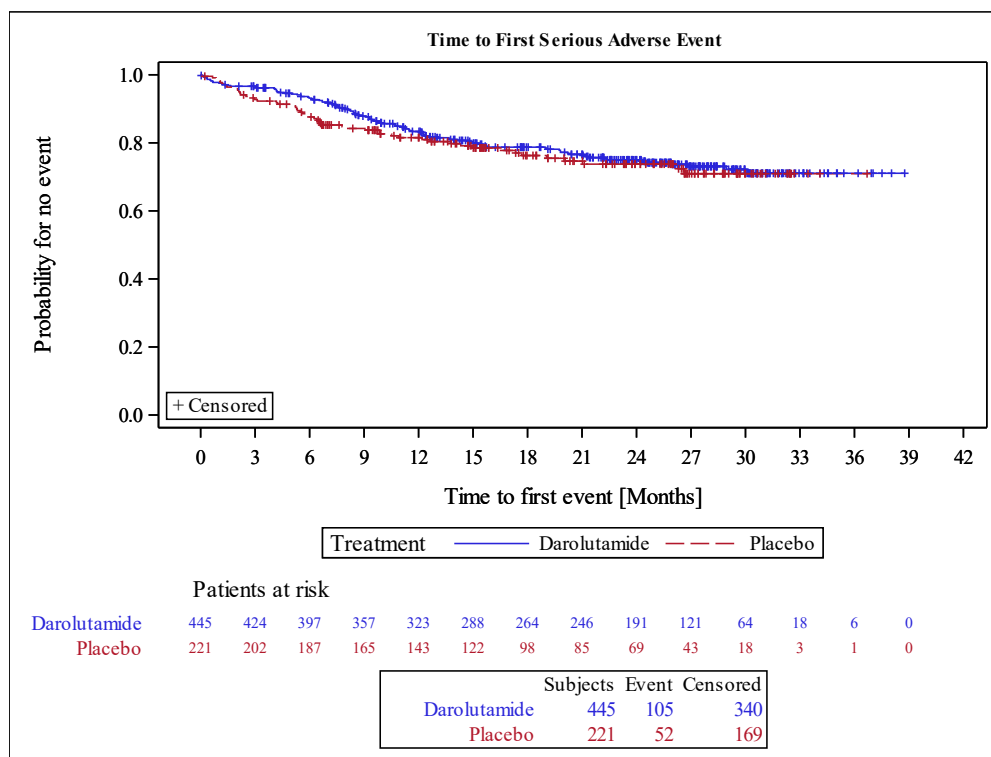
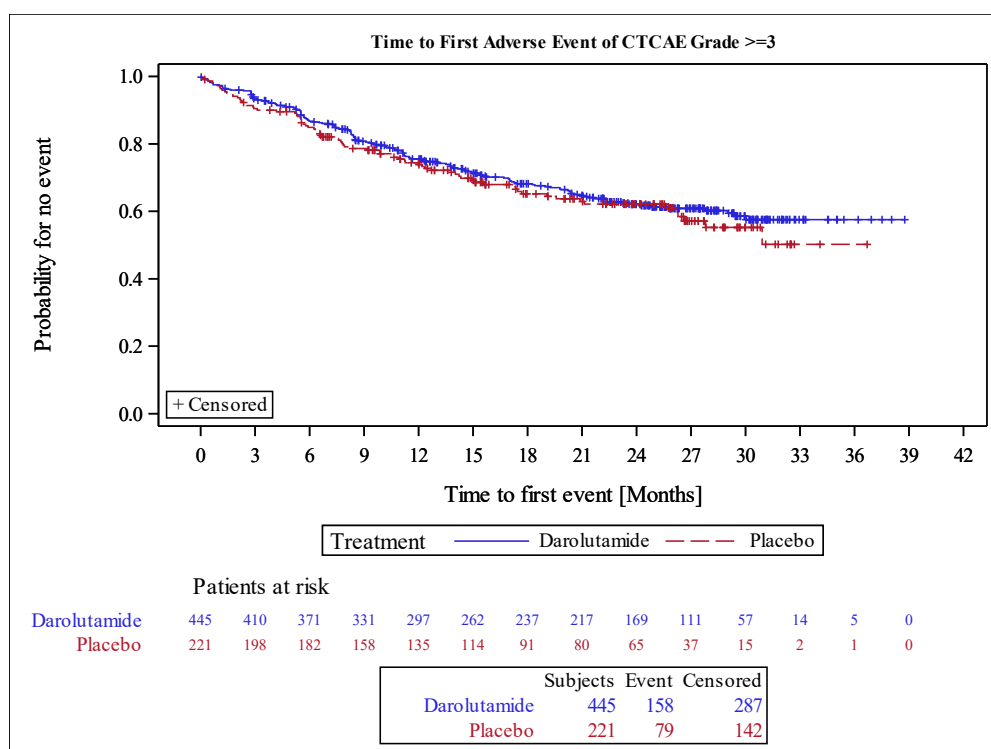


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

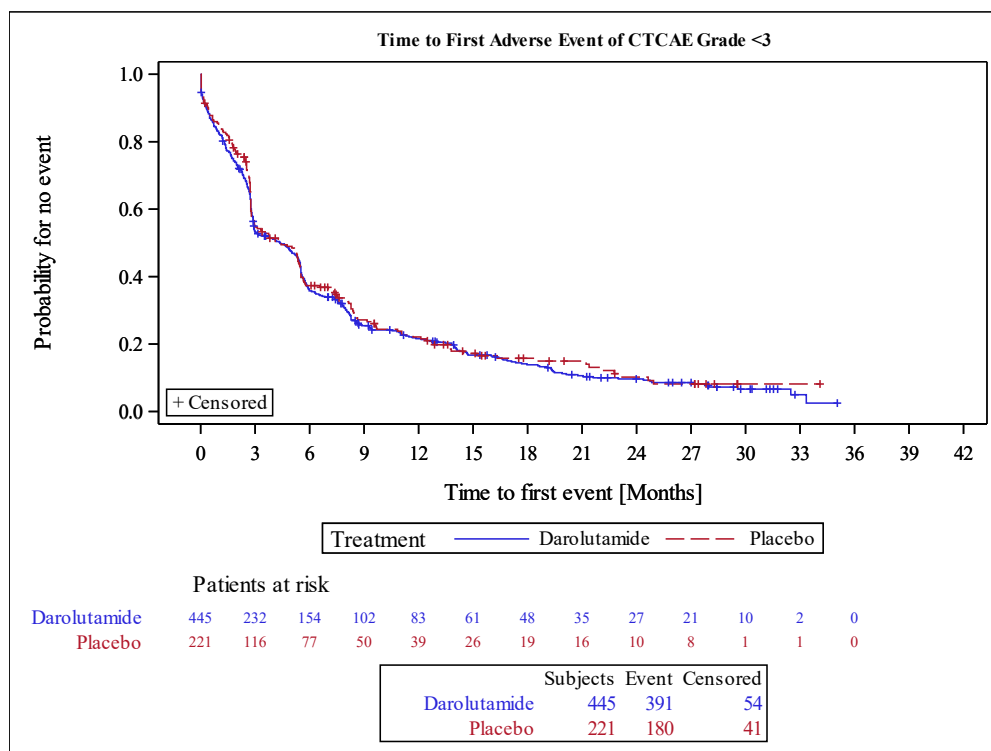


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad <3) (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

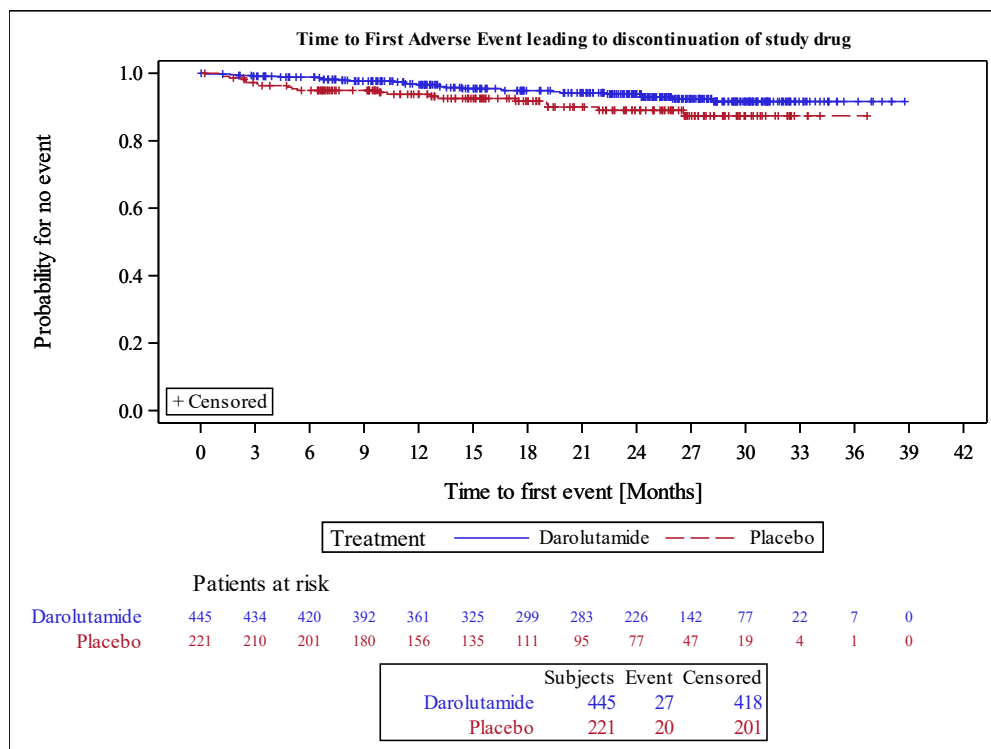


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

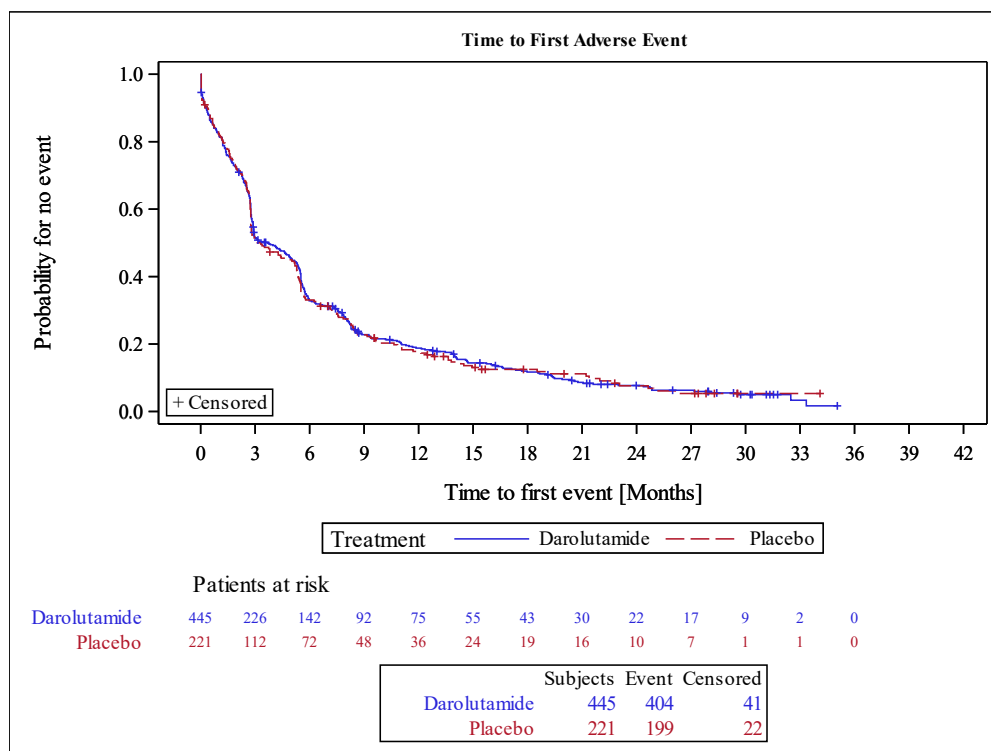


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

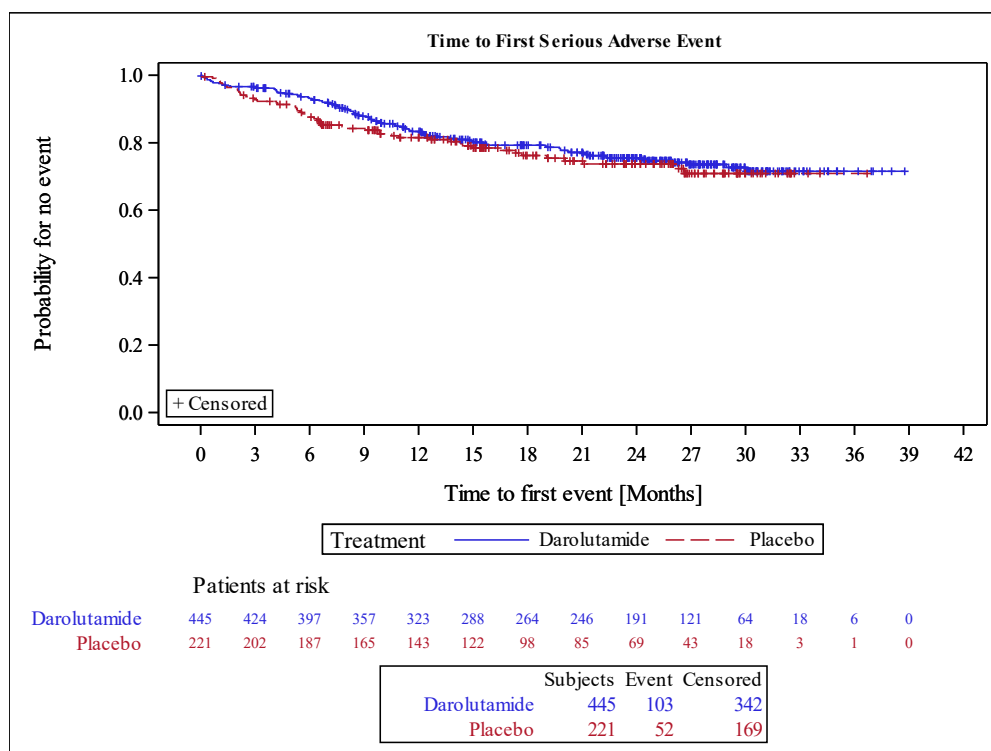


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

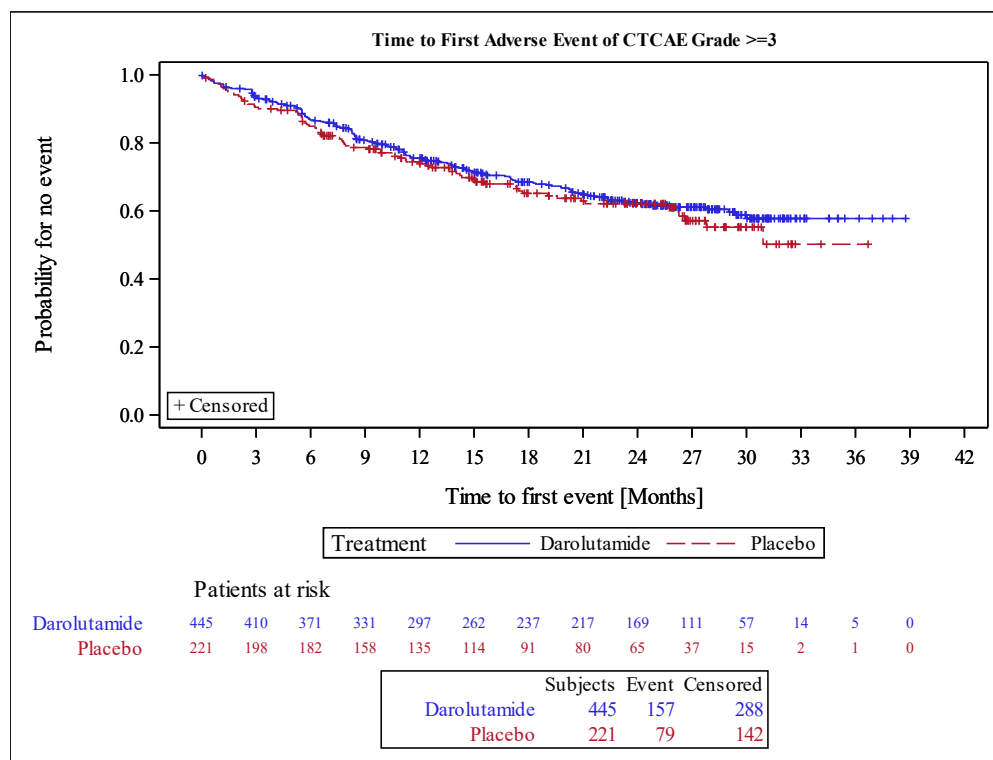


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	18/445 (4,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,47 [0,55; 3,97] 0,4428
Diabetes mellitus und Hyperglykämie	40/445 (9,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	21/221 (9,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,82 [0,48; 1,40] 0,4683
Sturz	6/445 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,35 [0,27; 6,70] 0,7123

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Müdigkeit/asthenischer Zustand	41/445 (9,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	28/221 (12,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,64 [0,39; 1,03] 0,0625
Gewichtsreduktion	14/445 (3,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/221 (2,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,99 [0,38; 2,59] 0,9898
Hautausschlag	19/445 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/221 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,09 [0,48; 2,50] 0,8348
Krampfanfall	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Bluthochdruck	42/445 (9,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	21/221 (9,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,85 [0,51; 1,45] 0,5576
Gefäßerweiterung und Rötung	41/445 (9,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	16/221 (7,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,23 [0,69; 2,20] 0,4744
Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	7/445 (1,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	3,10 [0,38; 25,20] 0,2651
Depressive Stimmung	2/445 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,44 [0,06; 3,12] 0,3981
Erkrankung der Brustdrüse/Gynäkomastie	6/445 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,30 [0,26; 6,46] 0,7451
Herzerkrankung	55/445 (12,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/221 (9,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,19 [0,71; 1,99] 0,4991
Zerebrale Ischämie	1/445 (0,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/221 (1,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,15 [0,02; 1,46] 0,0592
Zerebrale und intrakranielle Blutungen	2/445 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,83 [0,07; 9,21] 0,8801
Interstitielle Lungenerkrankung	1/445 (0,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,38 [0,02; 6,12] 0,4789
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der UESI ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Kaplan-Meier-Kurven zu UESI, die keine statistisch signifikante Unterschiede zeigten, finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für schwerwiegende UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	6/445 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 6,47 [0,37; 114,35] 0,2025
Schwerwiegende Diabetes mellitus und Hyperglykämie	1/445 (0,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 1,49 [0,06; 36,51] 0,8058
Schwerwiegender Sturz	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,17 [0,01; 4,06] 0,2707
Schwerwiegende Müdigkeit/asthenischer Zustand	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwerwiegende Gewichtsreduktion	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwerwiegender Hautausschlag	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwerwiegender Krampfanfall	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwerwiegender Bluthochdruck	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwerwiegende Gefäßerweiterung und Rötung	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwerwiegende Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Depressive Stimmung (schwerwiegend)	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schwerwiegende Erkrankung der Brustdrüse/Gynäkomastie	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwerwiegende Herzerkrankung	15/445 (3,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/221 (3,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,94 [0,38; 2,31] 0,8903
Schwerwiegende zerebrale Ischämie	1/445 (0,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/221 (1,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,15 [0,02; 1,46] 0,0592
Schwerwiegende zerebrale und intrakranielle Blutungen	2/445 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,83 [0,07; 9,21] 0,8801
Schwerwiegende interstitielle Lungenerkrankung	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
a: Aufgrund der zu geringen Ereigniszahlen lässt sich kein HR berechnen. Stattdessen wird RR dargestellt. HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der schwerwiegenden UESI ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Kaplan-Meier-Kurven zu schwerwiegenden UESI, die keine statistisch signifikante Unterschiede zeigten, finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für schwere UESI aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	7/445 (1,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,75 [0,34; 22,36] 0,3241

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere Diabetes mellitus und Hyperglykämie	2/445 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 2,49 [0,12; 51,62] 0,5556
Schwerer Sturz	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,17 [0,01; 4,06] 0,2707
Schwere Müdigkeit/asthenischer Zustand	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,17 [0,01; 4,06] 0,2707
Schwere Gewichtsreduktion	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,10 [0,00; 2,06] 0,1359
Schwerer Hautausschlag	4/445 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 4,48 [0,24; 82,84] 0,3137
Schwerer Krampfanfall	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwerer Bluthochdruck	21/445 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/221 (4,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,01 [0,46; 2,20] 0,9854
Schwere Gefäßerweiterung und Rötung	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwere Erkrankungen mit geistiger Beeinträchtigung	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Depressive Stimmung (schwer)	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwere Erkrankung der Brustdrüse/Gynäkomastie	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
Schwere Herzerkrankung	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,94 [0,33; 2,72] 0,9166

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Schwere zerebrale Ischämie	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/221 (1,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,07 [0,00; 1,37] 0,0799
Schwere zerebrale und intrakranielle Blutungen	2/445 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,83 [0,07; 9,21] 0,8801
Schwere interstitielle Lungenerkrankung	0/445 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/221 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NB
a: Aufgrund der zu geringen Ereigniszahlen lässt sich kein HR berechnen. Stattdessen wird RR dargestellt. HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der schweren UESI ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UESI, die keine statistisch signifikante Unterschiede zeigen, finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt (SOC)	180/445 (40,4)	N.E. [26,22; N.E.]	90/221 (40,7)	N.E. [16,89; N.E.]	0,90 [0,70; 1,16] 0,4354
Arthralgie	55/445 (12,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	25/221 (11,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,98 [0,61; 1,57] 0,9231
Rückenschmerzen	43/445 (9,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	23/221 (10,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,81 [0,49; 1,35] 0,4247

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Knochenschmerzen	33/445 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	27/221 (12,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,54 [0,32; 0,90] 0,0160
Schmerz in einer Extremität	38/445 (8,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/221 (9,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,85 [0,49; 1,46] 0,5577
Untersuchungen					
Gesamt (SOC)	149/445 (33,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	73/221 (33,0)	N.E. [24,93; N.E.]	0,89 [0,67; 1,18] 0,4206
Aspartataminotransferase erhöht	43/445 (9,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	17/221 (7,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,12 [0,64; 1,97] 0,6916
Alaninaminotransferase erhöht	40/445 (9,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	18/221 (8,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,02 [0,59; 1,79] 0,9340
Gewicht erhöht	33/445 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	17/221 (7,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,88 [0,49; 1,58] 0,6688
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	30/445 (6,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/221 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,97 [0,51; 1,87] 0,9364
Kreatinin im Blut erhöht	21/445 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	15/221 (6,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,59 [0,31; 1,15] 0,1192
Bilirubin im Blut erhöht	19/445 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	4,13 [0,96; 17,74] 0,0385
Gewicht erniedrigt	14/445 (3,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/221 (2,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,99 [0,38; 2,59] 0,9898
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,35 [0,52; 10,61] 0,2526
Thrombozytenzahl vermindert	10/445 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,20 [0,48; 10,05] 0,2967

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	152/445 (34,2)	35,41 [30,29; N.E.]	57/221 (25,8)	N.E. [32,06; N.E.]	1,16 [0,86; 1,58] 0,3260
Harnwegsinfektion	52/445 (11,7)	N.E. [35,41; N.E.]	17/221 (7,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,31 [0,76; 2,27] 0,3308
COVID-19	32/445 (7,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	15/221 (6,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,95 [0,52; 1,76] 0,8808
Pneumonie	16/445 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	3,29 [0,76; 14,35] 0,0923
Infektion der oberen Atemwege	12/445 (2,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,52 [0,56; 11,28] 0,2100
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt (SOC)	106/445 (23,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	52/221 (23,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,88 [0,63; 1,23] 0,4536
Ermüdung	25/445 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	18/221 (8,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,62 [0,34; 1,13] 0,1172
Fieber	20/445 (4,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/221 (3,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,20 [0,51; 2,84] 0,6806
Ödem peripher	19/445 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/221 (3,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,21 [0,51; 2,89] 0,6651
Asthenie	15/445 (3,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/221 (4,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,71 [0,31; 1,62] 0,4065
Schmerz	12/445 (2,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,05 [0,37; 2,98] 0,9273
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Gesamt (SOC)	106/445 (23,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	49/221 (22,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,96 [0,69; 1,35] 0,8256

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Obstipation	42/445 (9,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	16/221 (7,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,18 [0,66; 2,10] 0,5698
Diarrhö	15/445 (3,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/221 (3,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,93 [0,38; 2,28] 0,8723
Übelkeit	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,97 [0,34; 2,81] 0,9622
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt (SOC)	107/445 (24,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	46/221 (20,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,02 [0,72; 1,44] 0,9314
Hyperglykämie	27/445 (6,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/221 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,48 [0,67; 3,27] 0,3246
Appetit vermindert	14/445 (3,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/221 (4,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,68 [0,29; 1,58] 0,3684
Hyponatriämie	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/221 (2,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,80 [0,30; 2,17] 0,6592
Hyperlipidämie	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	5,18 [0,67; 40,11] 0,0788
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt (SOC)	105/445 (23,6)	N.E. [35,18; N.E.]	43/221 (19,5)	N.E. [30,98; N.E.]	1,09 [0,77; 1,56] 0,6276
Anämie	91/445 (20,4)	N.E. [35,18; N.E.]	39/221 (17,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,03 [0,71; 1,51] 0,8585
Thrombozytopenie	10/445 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/221 (1,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,44 [0,39; 5,24] 0,5793
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt (SOC)	98/445 (22,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	39/221 (17,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,14 [0,79; 1,65] 0,4879

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Hämaturie	22/445 (4,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/221 (4,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,94 [0,44; 1,99] 0,8712
Dysurie	14/445 (3,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/221 (3,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,93 [0,37; 2,30] 0,8701
Pollakisurie	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/221 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,58 [0,57; 11,67] 0,1998
Gefäßerkrankungen					
Gesamt (SOC)	89/445 (20,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	34/221 (15,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,24 [0,84; 1,84] 0,2822
Hitzewallung	41/445 (9,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	16/221 (7,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,23 [0,69; 2,20] 0,4744
Hypertonie	38/445 (8,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	19/221 (8,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,86 [0,49; 1,49] 0,5840
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt (SOC)	60/445 (13,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	34/221 (15,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,78 [0,51; 1,19] 0,2496
Kopfschmerzen	18/445 (4,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/221 (6,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,58 [0,29; 1,16] 0,1174
Herzerkrankungen					
Gesamt (SOC)	59/445 (13,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/221 (9,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,29 [0,78; 2,15] 0,3175
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Gesamt (SOC)	58/445 (13,0)	37,78 [37,78; N.E.]	18/221 (8,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,41 [0,83; 2,40] 0,2032
Husten	21/445 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/221 (3,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,31 [0,56; 3,09] 0,5364

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Gesamt (SOC)	42/445 (9,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	19/221 (8,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,02 [0,59; 1,75] 0,9501
Ausschlag	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,99 [0,34; 2,84] 0,9794
Psychiatrische Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	39/445 (8,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/221 (6,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,27 [0,69; 2,34] 0,4456
Schlaflosigkeit	28/445 (6,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/221 (2,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,16 [0,89; 5,21] 0,0800
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Gesamt (SOC)	34/445 (7,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	18/221 (8,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,79 [0,45; 1,40] 0,4235
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Gesamt (SOC)	31/445 (7,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/221 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,06 [0,55; 2,03] 0,8594
Leber- und Gallenerkrankungen					
Gesamt (SOC)	25/445 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	11,04 [1,50; 81,53] 0,0031
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt (SOC)	18/445 (4,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/221 (3,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,09 [0,46; 2,62] 0,8394
Augenerkrankungen					
Gesamt (SOC)	16/445 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,42 [0,52; 3,88] 0,4924
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der häufigen UE nach SOC und PT (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich folgende statistisch signifikanten Unterschiede:

- SOC/PT: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/Knochenschmerzen (7,4% vs. 12,2%, HR [95%-KI]: 0,54 [0,32; 0,90], p-Wert: 0,0160), zugunsten von Darolutamid + ADT,
- SOC/PT: Untersuchungen/Bilirubin im Blut erhöht (4,3% vs. 0,9%, HR [95%-KI]: 4,13 [0,96; 17,74], p-Wert: 0,0385), zuungunsten von Darolutamid + ADT,
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen (5,6% vs. 0,5%, HR [95%-KI]: 11,04 [1,50; 81,53], p-Wert: 0,0031), zuungunsten von Darolutamid + ADT.

Die UE der PT Knochenschmerzen waren sowohl unter Darolutamid + ADT als auch unter Placebo + ADT größtenteils von CTCAE-Grad 1 oder 2 (Grad 1: 12 bzw. 14; Grad 2: 12 bzw. 10; Grad 3: 9 bzw. 3); UE von Grad 4 oder 5 traten in beiden Studienarmen nicht auf.

Bezüglich UE des PT Bilirubin im Blut erhöht waren die unter Darolutamid + ADT beobachteten Ereignisse fast ausschließlich, und unter Placebo + ADT ausschließlich, von CTCAE-Grad 1 oder 2 (Grad 1: 11 bzw. 2; Grad 2: 7 bzw. 0; Grad 3: 1 bzw. 0); UE von Grad 4 oder 5 traten in beiden Studienarmen nicht auf.

Auch hinsichtlich UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen waren die Ereignisse, die unter Darolutamid + ADT auftraten, größtenteils von CTCAE-Grad 1 oder 2, unter Placebo + ADT trat 1 Ereignis von Grad 1 auf (Grad 1: 15 bzw. 1; Grad 2: 7 bzw. 0; Grad 3: 3 bzw. 0); UE von Grad 4 oder 5 traten auch hier in beiden Studienarmen nicht auf.

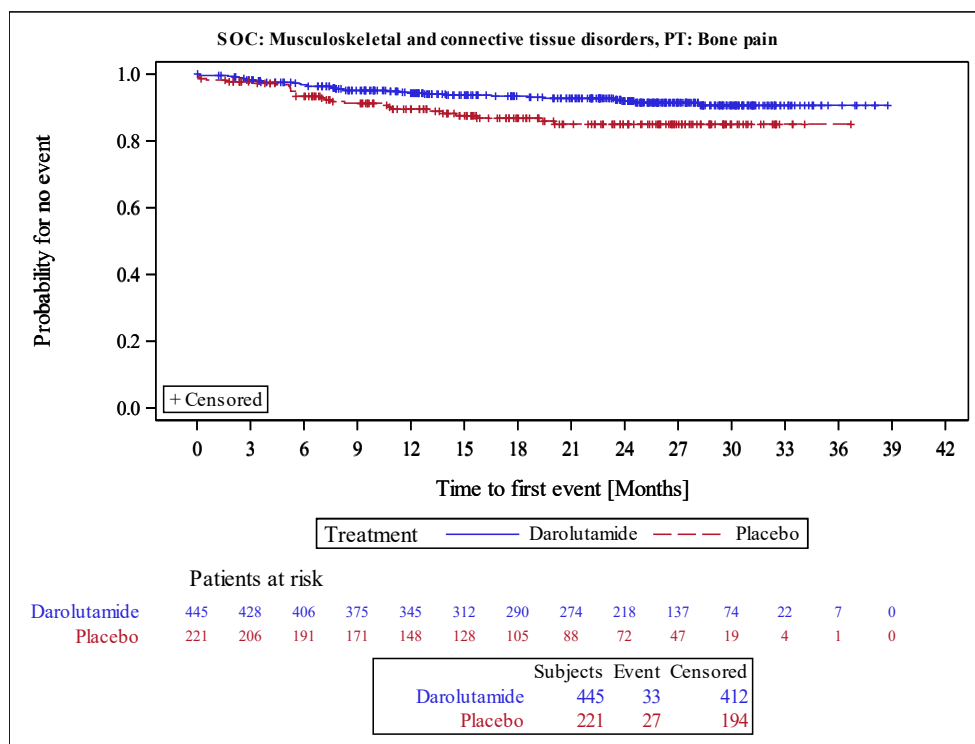


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/Knochenschmerzen (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

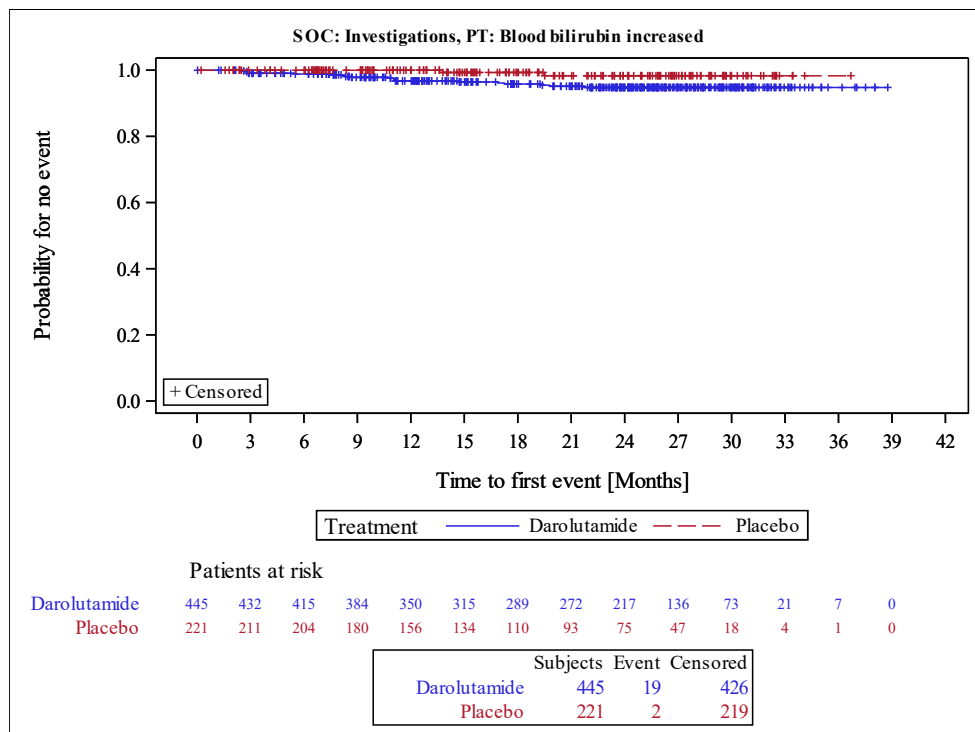


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für Untersuchungen/Bilirubin im Blut erhöht (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

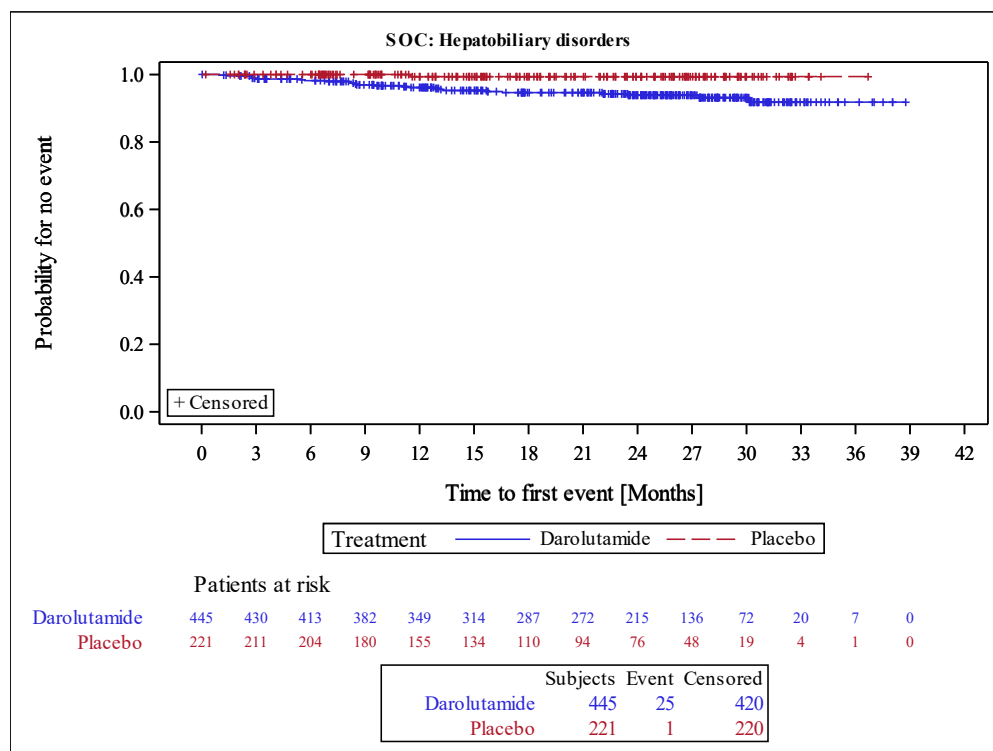


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für Leber- und Gallenerkrankungen (Studie ARANOTE, SAF)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Kaplan-Meier-Kurven zu häufigen UE nach SOC und PT, die keine statistisch signifikante Unterschiede zeigten, finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für häufige schwerwiegende UE getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Gesamt (SOC)	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/221 (2,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,85 [0,31; 2,29] 0,7411
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	33/445 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/221 (4,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,42 [0,70; 2,88] 0,3333

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt (SOC)	15/445 (3,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/221 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,83 [0,35; 1,95] 0,6650
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt (SOC)	13/445 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,12 [0,40; 3,15] 0,8287
Herzerkrankungen					
Gesamt (SOC)	16/445 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/221 (3,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,01 [0,41; 2,45] 0,9873
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt (SOC)	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,97 [0,34; 2,79] 0,9552
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der häufigen SUE (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Kaplan-Meier-Kurven zu häufigen SUE nach SOC und PT, die keine statistisch signifikante Unterschiede zeigten, finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Gesamt (SOC)	28/445 (6,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	12/221 (5,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,03 [0,52; 2,03] 0,9324
Untersuchungen					
Gesamt (SOC)	23/445 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/221 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,22 [0,55; 2,74] 0,6212
Aspartataminotransferase erhöht	10/445 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/221 (0,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	4,10 [0,52; 32,08] 0,1446
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt (SOC)	31/445 (7,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/221 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,67 [0,77; 3,64] 0,1906
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt (SOC)	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/221 (4,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,49 [0,20; 1,18] 0,1017
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Gesamt (SOC)	11/445 (2,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,96 [0,33; 2,77] 0,9412
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt (SOC)	17/445 (3,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/221 (4,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,73 [0,34; 1,60] 0,4347
Anämie	14/445 (3,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/221 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,76 [0,32; 1,81] 0,5351
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					
Gesamt (SOC)	20/445 (4,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/221 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,10 [0,49; 2,50] 0,8161

Endpunkt	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Gefäßerkrankungen					
Gesamt (SOC)	25/445 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/221 (4,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,11 [0,53; 2,31] 0,7818
Hypertonie	19/445 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/221 (3,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,04 [0,45; 2,37] 0,9345
Erkrankungen des Nervensystems					
Gesamt (SOC)	12/445 (2,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/221 (4,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,52 [0,22; 1,20] 0,1196
Herzerkrankungen					
Gesamt (SOC)	12/445 (2,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/221 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,05 [0,37; 2,99] 0,9218
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt (SOC)	10/445 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/221 (1,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,44 [0,40; 5,25] 0,5764
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Hinsichtlich der häufigen schweren UE (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Kaplan-Meier-Kurven zu häufigen schweren UE nach SOC und PT, die keine statistisch signifikante Unterschiede zeigten, finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Endpunkt	Darolutamid + ADT n/N (%)	Placebo + ADT n/N (%)
Untersuchungen		
Gesamt (SOC)	4/445 (0,9)	2/221 (0,9)
Alaninaminotransferase erhöht	2/445 (0,4)	1/221 (0,5)
Aspartataminotransferase erhöht	2/445 (0,4)	1/221 (0,5)
Bilirubin im Blut erhöht	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Kreatinin im Blut erhöht	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Natrium im Blut erniedrigt	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Allgemeinzustand nach der ECOG verschlechtert	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Gesamt (SOC)	4/445 (0,9)	2/221 (0,9)
Blasenkrebs Rezidiv	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Lungenkarzinom nicht spezifizierten Zelltyps Stadium IV	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Bösartiges Melanom	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Rektalkarzinom	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Plattenepithelkarzinom der Lunge	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Herzerkrankungen		
Gesamt (SOC)	2/445 (0,4)	3/221 (1,4)
Myokardinfarkt	2/445 (0,4)	0/221 (0,0)
Akuter Myokardinfarkt	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Herzstillstand	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Stauungsinsuffizienz	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gesamt (SOC)	2/445 (0,4)	3/221 (1,4)
Rückenschmerzen	0/445 (0,0)	2/221 (0,9)
Knochenschmerzen	1/445 (0,2)	1/221 (0,5)
Schmerz in einer Extremität	0/445 (0,0)	2/221 (0,9)
Nackenschmerzen	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamt (SOC)	3/445 (0,7)	1/221 (0,5)
Herpes-zoster-Meningitis	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Pneumonie	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Pulmonale Sepsis	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)

Endpunkt	Darolutamid + ADT n/N (%)	Placebo + ADT n/N (%)
Septischer Schock	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Gesamt (SOC)	0/445 (0,0)	3/221 (1,4)
Gastrointestinalblutung	0/445 (0,0)	2/221 (0,9)
Intestinale Ischämie	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt (SOC)	3/445 (0,7)	0/221 (0,0)
Kraniozerebrale Verletzung	2/445 (0,4)	0/221 (0,0)
Oberschenkelfraktur	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Gesamt (SOC)	1/445 (0,2)	2/221 (0,9)
Tubulo-interstitielle Nephritis	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Harnretention	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Harnwegsobstruktion	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt (SOC)	2/445 (0,4)	1/221 (0,5)
Ausschlag	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Ausschlag papulös	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Hautulkus	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gesamt (SOC)	0/445 (0,0)	2/221 (0,9)
Tod	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Gangstörung	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Leistung vermindert	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Gesamt (SOC)	2/445 (0,4)	0/221 (0,0)
Hyperbilirubinämie	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Leberverletzung	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt (SOC)	1/445 (0,2)	1/221 (0,5)
Hirnfarkt	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Paraparese	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Rückenmarkskompression	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt (SOC)	1/445 (0,2)	1/221 (0,5)

Endpunkt	Darolutamid + ADT n/N (%)	Placebo + ADT n/N (%)
Dyspnoe	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Lungenembolie	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Gefäßerkrankungen		
Gesamt (SOC)	2/445 (0,4)	0/221 (0,0)
Hypertonie	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Beckenvenenthrombose	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Oberflächliche Venenthrombose	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Thrombose	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Gesamt (SOC)	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Appetit vermindert	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)
Für die Patienten mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (insgesamt 27 bzw. 20) werden alle Ereignisse auf Ebene der SOC und PT berichtet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Hinsichtlich der UE, die zum Therapieabbruch führten nach SOC und PT, zeigten sich keine Auffälligkeiten.

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

Der Bewertung liegt nur eine RCT (ARANOTE) zugrunde, eine Metaanalyse wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppen

Folgende Subgruppenanalysen waren für die relevante RCT ARANOTE für den primären Endpunkt rPFS und den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben präspezifiziert und werden in diesem Dossier für alle patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Falls die Wahl der Trennpunkte von der Präspezifizierung im SAP abweicht, wird dies gesondert begründet.

- Alter: <65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs. 75-84 Jahre vs. ≥ 85 Jahre
- Geografische Region: Asien vs. Lateinamerika vs. Europa und Rest der Welt
- Viszerale Metastasen (Stratifizierungsfaktor): ja vs. nein
- Vorherige lokale Therapie (Stratifizierungsfaktor): ja vs. nein
- Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie: ja vs. nein
- Abstammung: weiß vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. andere
- PSA zu Baseline: <Median vs. $\geq$ Median
- ECOG-PS zu Baseline: 0 vs. 1
- Gleason-Score zur initialen Diagnose: <8 vs. ≥ 8
- High-volume Prostatakarzinom: ja vs. nein

Folgende Subgruppenanalysen waren für die relevante RCT ARANOTE zusätzlich für die Sicherheitsendpunkte präspezifiziert und werden in diesem Dossier für alle patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Falls die Wahl der Trennpunkte von der Präspezifizierung im SAP abweicht, wird dies gesondert begründet.

- Nierenfunktion: Normal vs. leichte Beeinträchtigung vs. mäßige Beeinträchtigung
 - Normal: $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min}$
 - Leichte Beeinträchtigung: $60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min}$
 - Mäßige Beeinträchtigung: $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min}$
 - Schwere Beeinträchtigung: $15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$
- Da zum Einschluss in die Studie eine $\text{GFR} \geq 30 \text{ mL/min}$ notwendig war, kann die Subgruppenkategorie schwere Beeinträchtigung nicht analysiert werden.
- Leberfunktion: Normal vs. leichte Beeinträchtigung
 - Normal: Gesamtbilirubin und Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq$ obere Grenze des Normalbereichs (ULN)
 - Leichte Beeinträchtigung: Gesamtbilirubin $> \text{ULN}$ bis $1,5 \times \text{ULN}$ oder Gesamtbilirubin $\leq \text{ULN}$ und AST $> \text{ULN}$
 - Mäßige Beeinträchtigung: Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis 3 ULN , jegliche AST

- Schwere Beeinträchtigung: Gesamtbilirubin $>3 \times \text{ULN}$, jegliche AST
- Da zum Einschluss in die Studie ein Gesamtbilirubin von $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ notwendig war, können die Subgruppenkategorien mäßige und schwere Beeinträchtigung nicht analysiert werden.

Folgende Subgruppenanalysen wurden für die RCT TITAN durchgeführt, die sich in den gewählten Trennpunkten zu den präspezifizierten Trennpunkten der RCT ARANOTE unterscheiden. Die Subgruppenanalysen werden zusätzlich mit den ergänzenden Trennpunkten für alle patientenrelevanten Endpunkte betrachtet.

- Alter (ergänzende Trennpunkte): <65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre
- Geografische Region (ergänzende Trennpunkte): Europa und nordamerikanischer Raum vs. Rest der Welt

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

Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorherige lokale Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
Mortalität														
Gesamtüberleben	●	○	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
Morbidität/Symptomatik														
Symptomatische skelettale Ereignisse	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
BPI-SF	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten prostatakarzinom-spezifischen invasiven Verfahren	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität														
FACT-P	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit und Sicherheit														
UE ^a	●	○	●	○	○	○	○	○	○	●	○	○	●	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, UESI, nicht-schwere UESI, schwere UESI, schwerwiegende UESI sowie häufige UE, SUE und schwere UE getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, betrachtet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.														

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-54 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

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

Tabelle 4-54: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die RCT ARANOTE

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
Mortalität														
Gesamtüberleben	0,2804	0,1759	0,5492	0,5375	0,9861	0,8778	0,6825	0,9610	0,9138	0,8760	0,5976	0,7740	0,1450	0,9029
Morbidität														
Symptomatische skelettale Ereignisse														
SSE	0,4841	0,3354	0,7564	0,6374	0,3094	0,5025	0,5245	0,9750	0,0635	0,5330	0,8047	0,8999	0,9835	0,7493
BPI-SF														
Erste Verbesserung des stärksten Schmerzes	0,4597	0,3484	0,5541	0,4224	0,5444	0,5309	0,5313	0,6340	0,1756	0,1183	0,2157	0,9212	0,5910	0,2788
Bestätigte Verbesserung des stärksten Schmerzes	0,7016	0,4781	0,7421	0,5285	0,7869	0,8000	0,0629	0,7428	0,0103	0,6282	0,1607	0,5337	0,9731	0,4479
Erste Verschlechterung des stärksten Schmerzes	0,2529	0,6256	0,3561	0,1022	0,3901	0,0009	0,0474	0,8770	0,7075	0,9806	0,7788	0,3867	0,9655	0,4844

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

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
Bestätigte Verschlechterung des stärksten Schmerzes	0,3791	0,2241	0,9808	0,7839	0,8944	0,1025	0,3044	0,9795	0,9893	0,6113	0,4573	0,7679	0,5332	0,4967
Erste Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung	0,9171	0,8741	0,5453	0,1674	0,5373	0,8572	0,5629	0,4972	0,1146	0,4491	0,9149	0,8585	0,3980	0,3607
Erste Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung	0,1026	0,3116	0,7065	0,1170	0,1779	0,0273	0,1701	0,3125	0,2592	0,2154	0,2808	0,9416	0,0356	0,0640
Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren														
Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren	0,7564	0,5582	0,5985	0,8340	0,7097	0,9148	0,0626	0,6414	0,0019	0,8586	0,9778	0,6365	0,3714	0,1665

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

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
Lebensqualität														
FACT-P														
Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	0,9154	0,8988	0,1043	0,4058	0,7672	0,5388	0,0389	0,0810	0,1985	0,2810	0,6411	0,8262	0,5806	0,2319
Verbesserung um mindestens 10 Punkte	0,8577	0,7610	0,0312	0,6869	0,1425	0,2639	0,2891	0,0328	0,6504	0,7606	0,8577	0,7963	0,6473	0,3836
Verschlechterung um mindestens 23,4 Punkte	0,2073	0,9779	0,2596	0,9077	0,8334	0,9432	0,3168	0,0394	0,8839	0,9912	0,4954	0,4677	0,0925	0,1773
Verbesserung um mindestens 23,4 Punkte	0,2399	0,1726	0,3468	0,8280	0,2290	0,1614	0,7310	0,6412	0,5972	0,5424	0,6271	0,9557	0,1779	0,6086
Sicherheit														
Gesamtraten														
UE	0,1896	0,1116	0,6694	0,3358	0,5497	0,8565	0,5347	0,6601	0,3868	0,4386	0,0751	0,8252	0,9229	0,0785

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

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
SUE	0,6008	0,6296	0,6249	0,2194	0,8693	0,8242	0,9897	0,5318	0,4229	0,6084	0,1318	0,1675	0,0238	0,1592
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,9518	0,9273	0,7859	0,2659	0,9910	0,8304	0,6764	0,9203	0,5492	0,6997	0,4806	0,8519	0,0154	0,3620
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad < 3)	0,0865	0,0382	0,3042	0,7599	0,4948	0,7493	0,7578	0,5320	0,2133	0,6360	0,0240	0,7557	0,9189	0,0601
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,7702	0,7940	0,1144	0,0274	0,4338	0,0878	0,7525	0,2005	0,7548	0,4998	0,0242	0,0976	0,5544	0,5752
UE ohne erkrankungs-bezogene Ereignisse	0,1902	0,1222	0,6611	0,3462	0,5458	0,8687	0,5273	0,6603	0,4051	0,4575	0,0728	0,8410	0,8898	0,0782
SUE ohne erkrankungs-bezogene Ereignisse	0,5761	0,6967	0,6323	0,2457	0,8316	0,8671	0,9608	0,4705	0,3615	0,6874	0,1512	0,1866	0,0236	0,1692

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

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,9049	0,9193	0,8000	0,2773	0,9957	0,8448	0,6610	0,9350	0,5204	0,7331	0,4986	0,8299	0,0140	0,3693
UESI														
Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	0,9690	0,8752	0,9147	0,0240	0,9918	0,9892	0,9871	0,9978	0,1198	0,5392	0,6983	0,6452	0,9999	0,0310
Schwerwiegende Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
Diabetes mellitus und Hyperglykämie	0,0483	0,0205	0,1305	0,8772	0,6618	0,3405	0,1329	0,3598	0,1434	0,2319	0,5450	0,8218	0,7478	0,5773
Schwerwiegende Diabetes mellitus und Hyperglykämie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere Diabetes mellitus und Hyperglykämie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Müdigkeit/asthenischer Zustand	0,3655	0,1028	0,9863	0,6586	0,3203	0,0228	0,3001	0,9974	0,2256	0,8660	0,6944	0,0824	0,1548	0,8823
Schwerwiegende Müdigkeit/asthenischer Zustand	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere Müdigkeit/asthenischer Zustand	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Gewichtsreduktion	0,9952	0,9911	0,5553	0,2587	0,9872	0,9893	0,9881	0,6293	0,3263	0,1427	0,9966	0,9923	0,5388	0,3461

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

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
Schwerwiegende Gewichtsreduktion	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere Gewichtsreduktion	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Hautausschlag	0,8644	0,8173	0,5779	0,9850	0,9901	0,6188	0,5512	0,8227	0,5821	0,6453	0,6731	0,6740	0,7540	0,8504
Schwerwiegender Hautausschlag	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerer Hautausschlag	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Bluthochdruck	0,6926	0,4875	0,7704	0,9628	0,5801	0,9337	0,7131	0,7912	0,8015	0,6979	0,9897	0,8322	0,7484	0,9681
Schwerwiegender Bluthochdruck	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerer Bluthochdruck	0,6485	0,5394	0,8227	0,5727	0,8961	0,6399	0,3271	0,9993	0,6133	0,5313	0,9325	0,9080	0,8462	0,3475
Gefäßweiterung und Rötung	0,2232	0,0814	0,9292	0,4896	0,9850	0,0563	0,8444	0,6247	0,0815	0,2995	0,3468	0,8595	0,3316	0,9824

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

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
Schwerwiegende Gefäßerweiterung und Rötung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere Gefäßerweiterung und Rötung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Herzerkrankung	0,5958	0,4509	0,6577	0,2124	0,5573	0,8601	0,4492	0,9059	0,4775	0,2514	0,9521	0,1670	0,3703	0,9775
Schwerwiegende Herzerkrankung	0,9990	0,9826	n.d.	0,4823	0,7424	0,8910	0,4209	0,8490	0,9264	0,7607	0,2088	0,9077	0,1512	0,9880
Schwere Herzerkrankung	n.d.	n.d.	n.d.	0,1792	0,7557	0,7847	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	0,2652	0,9196	n.d.	0,9899
Zerebrale Ischämie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegende zerebrale Ischämie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere zerebrale Ischämie	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
Zerebrale und intrakranielle Blutungen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegende zerebrale und intrakranielle Blutungen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere zerebrale und intrakranielle Blutungen	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Interstitielle Lungenerkrankung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwerwiegende interstitielle Lungenerkrankung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Schwere interstitielle Lungenerkrankung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

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

Endpunkt	Alter	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Vorherige lokale Therapie	Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	Gleason-Score zur initialen Diagnose	High-volume Prostatakarzinom	Nierenfunktion	Leberfunktion
SOC und PT														
SOC/PT: UE Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/Knochenschmerzen	0,3429	0,1901	0,9809	0,8223	0,3462	0,5637	0,9865	0,9590	0,8224	0,3111	0,4859	0,9931	0,4385	0,5557
SOC/PT: UE Untersuchungen/ Bilirubin im Blut erhöht	n.d.	n.d.	0,9186	0,9918	0,9923	0,9902	0,9889	n.d.	0,9891	0,9896	0,9916	0,7004	0,9999	0,3215
SOC/PT: UE Leber- und Gallenerkrankungen/	1,0000	0,9998	1,0000	0,9912	0,9923	0,9901	0,9889	1,0000	0,9892	0,9894	0,9866	0,9864	0,9999	0,9898
n.d.: nicht durchgeführt da entweder in mindestens einer der Subgruppenkategorien sich weniger als 10 Patienten befinden oder in keiner der Subgruppenkategorien mehr als 10 Events aufgetreten sind. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.														

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden alle Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest ergab. Alle durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Anhang 4-G zu finden.

4.3.1.3.2.1 Schmerz gemessen anhand des BPI-SF – RCT

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für BPI-SF aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Subgruppen-kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung ^a des stärksten Schmerzes					
PSA zu Baseline – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0103					
<Median	36/216 (16,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	21/111 (18,9)	N.E. [27,73; N.E.]	0,83 [0,49; 1,43] 0,5050
≥Median	55/220 (25,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/108 (10,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,52 [1,32; 4,81] 0,0036

Subgruppen- kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Verschlechterung^b des stärksten Schmerzes					
Vorherige lokale Therapie – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0009					
Ja	24/80 (30,0)	N.E. [27,83; N.E.]	27/40 (67,5)	6,31 [5,35; 11,01]	0,29 [0,17; 0,51] <0,0001
Nein	135/366 (36,9)	N.E. [27,43; N.E.]	76/183 (41,5)	N.E. [15,70; N.E.]	0,84 [0,63; 1,11] 0,2110
Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0474					
Ja	28/87 (32,2)	N.E. [22,57; N.E.]	29/50 (58,0)	8,41 [5,52; N.E.]	0,44 [0,26; 0,74] 0,0015
Nein	131/359 (36,5)	N.E. [27,83; N.E.]	74/173 (42,8)	21,88 [15,70; N.E.]	0,79 [0,59; 1,04] 0,0954
Zeit bis zur ersten Verschlechterung^b der Schmerzbeeinträchtigung					
Vorherige lokale Therapie – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0273					
Ja	22/80 (27,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	22/40 (55,0)	12,68 [8,15; N.E.]	0,36 [0,20; 0,66] 0,0005
Nein	110/366 (30,1)	32,95 [30,55; N.E.]	69/183 (37,7)	N.E. [19,15; N.E.]	0,73 [0,54; 0,99] 0,0408
Nierenfunktion – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0356					
Normal	63/219 (28,8)	N.E. [30,55; N.E.]	28/104 (26,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,98 [0,63; 1,54] 0,9447
Leichte Beeinträchtigung	56/180 (31,1)	N.E. [27,79; N.E.]	50/91 (54,9)	14,22 [10,68; 24,61]	0,45 [0,31; 0,66] <0,0001
Mäßige Beeinträchtigung	12/46 (26,1)	32,95 [23,03; N.E.]	12/27 (44,4)	18,40 [13,60; N.E.]	0,51 [0,22; 1,15] 0,0951
a: Bei der Zeit bis zur Verbesserung bedeutet HR >1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. b: Bei der Zeit bis zur Verschlechterung bedeutet HR <1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung des stärksten Schmerzes ist das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppe signifikant:

- Subgruppe PSA zu Baseline ($p=0,0103$): In der Subgruppenkategorie $PSA < \text{Median}$ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie $PSA \geq \text{Median}$ zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 2,52 [1,32; 4,81], p -Wert: 0,0036) zugunsten von Darolutamid + ADT.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des stärksten Schmerzes ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Vorherige lokale Therapie ($p=0,0009$): Bei Patienten ohne vorherige lokale Therapie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie mit vorheriger lokaler Therapie zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,29 [0,17; 0,51], p -Wert: $<0,0001$) zugunsten von Darolutamid + ADT.
- Subgruppe Vorherige lokale Radiotherapie und/oder Prostatektomie ($p=0,0474$): In der Subgruppenkategorie ohne vorherige lokale Radiotherapie und/oder Prostatektomie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patienten mit vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,44 [0,26; 0,74], p -Wert: 0,0015) zugunsten von Darolutamid + ADT.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Vorherige lokale Therapie ($p=0,0273$): Sowohl bei Patienten mit vorheriger lokaler Therapie (HR [95%-KI]: 0,36 [0,20; 0,66], p -Wert: 0,0005) als auch bei Patienten ohne vorherige lokale Therapie (HR [95%-KI]: 0,73 [0,54; 0,99], p -Wert: 0,0408) zeigte sich ein dem Haupteffekt gleich gerichteter statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Darolutamid + ADT.
- Subgruppe Nierenfunktion ($p=0,0356$): Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und mit mäßiger Beeinträchtigung der Nierenfunktion zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie leichte Beeinträchtigung der Nierenfunktion/eGFR zu Baseline zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,45 [0,31; 0,66], p -Wert: $<0,0001$) zugunsten von Darolutamid + ADT.

4.3.1.3.2.2 Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren – RCT

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Zeit bis zum ersten prostatakarzinom-spezifischen invasiven Verfahren aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Subgruppen-kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
PSA zu Baseline – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0019					
<Median	5/216 (2,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	12/111 (10,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,21 [0,07; 0,59] 0,0010
≥Median	17/220 (7,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/108 (2,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,65 [0,78; 9,04] 0,1058
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für die Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren ist das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppe signifikant:

- Subgruppe PSA zu Baseline (p=0,0019): In der Subgruppenkategorie PSA ≥Median zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie PSA <Median zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,21 [0,07; 0,59], p-Wert: 0,0010) zugunsten von Darolutamid + ADT.

4.3.1.3.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P – RCT

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den FACT-P aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, FAS)

Subgruppen- kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verbesserung ^a um 10 Punkte					
Abstammung – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0328					
Weiß	131/251 (52,2)	11,04 [8,48; 23,29]	58/125 (46,4)	16,56 [10,78; N.E.]	1,08 [0,80; 1,48] 0,6025
Asiatisch	74/144 (51,4)	13,90 [8,48; N.E.]	37/65 (56,9)	11,14 [5,29; 19,74]	0,82 [0,55; 1,22] 0,3146
Schwarz oder afroamerikanisch	31/41 (75,6)	5,54 [2,79; 8,28]	11/24 (45,8)	30,58 [5,58; N.E.]	2,24 [1,10; 4,59] 0,0195
Andere	9/10 (90,0)	2,87 [2,79; 5,65]	4/9 (44,4)	N.E. [2,86; N.E.]	2,81 [0,85; 9,33] 0,0733
Geografische Region – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0312					
Asiatischer Raum	73/141 (51,8)	13,90 [8,48; N.E.]	37/63 (58,7)	8,94 [2,99; 18,89]	0,79 [0,53; 1,18] 0,2404
Lateinamerikanischer Raum	83/119 (69,7)	5,58 [5,42; 8,28]	35/72 (48,6)	11,27 [8,28; N.E.]	1,63 [1,09; 2,42] 0,0137
Europa und Rest der Welt	89/186 (47,8)	22,04 [11,01; N.E.]	38/88 (43,2)	16,72 [11,07; N.E.]	1,04 [0,71; 1,53] 0,8189
Zeit bis zur Verschlechterung ^b um 10 Punkte					
Vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0389					
Ja	55/87 (63,2)	11,47 [6,21; 16,56]	29/50 (58,0)	11,96 [6,34; 21,06]	1,15 [0,73; 1,80] 0,5508
Nein	181/359 (50,4)	17,81 [13,53; 24,70]	107/173 (61,8)	11,43 [8,34; 14,39]	0,68 [0,53; 0,86] 0,0012

Subgruppen- kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Zeit bis zur Verschlechterung^b um 23,4 Punkte					
Abstammung – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0394					
Weiß	73/251 (29,1)	N.E. [33,77; N.E.]	46/125 (36,8)	N.E. [16,95; N.E.]	0,64 [0,44; 0,93] 0,0173
Asiatisch	45/144 (31,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/65 (30,8)	N.E. [21,88; N.E.]	0,95 [0,56; 1,60] 0,8369
Schwarz oder afroamerikanisch	8/41 (19,5)	N.E. [27,99; N.E.]	13/24 (54,2)	13,90 [6,18; N.E.]	0,25 [0,10; 0,60] 0,0009
Andere	4/10 (40,0)	23,06 [18,40; N.E.]	2/9 (22,2)	N.E. [15,51; N.E.]	1,48 [0,27; 8,14] 0,6513
a: Bei der Zeit bis zur Verbesserung bedeutet HR >1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. b: Bei der Zeit bis zur Verschlechterung bedeutet HR <1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für die Zeit bis zur Verbesserung um 10 Punkte des FACT-P ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Abstammung (p=0,0328): In den Subgruppenkategorien weiß, asiatisch und andere zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie schwarz oder afroamerikanisch zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 2,24 [1,10; 4,59], p-Wert: 0,0195) zugunsten von Darolutamid + ADT.
- Subgruppe geografische Region (p=0,0312): In den Subgruppenkategorien asiatischer Raum und Europa und Rest der Welt zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie lateinamerikanischer Raum zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 1,63 [1,09; 2,42], p-Wert: 0,0137) zugunsten von Darolutamid + ADT.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte des FACT-P ist das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppe signifikant:

- Subgruppe vorherige lokale Radiotherapie und/oder Prostatektomie (p=0,0389): Bei Patienten mit vorheriger lokaler Radiotherapie und/oder Prostatektomie zeigte sich kein

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patienten ohne vorherige Radiotherapie und/oder Prostatektomie zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53; 0,86], p-Wert: 0,0012) zugunsten von Darolutamid + ADT.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung um 23,4 Punkte des FACT-P ist das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppe signifikant:

- Subgruppe Abstammung (p=0,0394): In den Subgruppenkategorien asiatisch und andere zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Subgruppenkategorien weiß und schwarz oder afroamerikanisch zeigte sich jeweils ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Unterschied (weiß: HR [95%-KI]: 0,64 [0,44; 0,93], p-Wert: 0,0173; schwarz oder afroamerikanisch HR [95%-KI]: 0,25 [0,10; 0,60], p-Wert: 0,0009) zugunsten von Darolutamid + ADT.

4.3.1.3.2.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtraten UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Subgruppen-kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SUE					
Nierenfunktion – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0238					
Normal	51/221 (23,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	12/102 (11,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,80 [0,96; 3,37] 0,0637
Leichte Beeinträchtigung	38/178 (21,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	26/91 (28,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,67 [0,40; 1,10] 0,1101
Mäßige Beeinträchtigung	15/45 (33,3)	N.E. [20,20; N.E.]	13/27 (48,1)	21,12 [10,91; N.E.]	0,61 [0,29; 1,29] 0,1923
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)					
Nierenfunktion – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0154					
Normal	82/221 (37,1)	N.E. [30,03; N.E.]	24/102 (23,5)	N.E. [30,91; N.E.]	1,49 [0,94; 2,34] 0,0859
Leichte Beeinträchtigung	54/178 (30,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	38/91 (41,8)	N.E. [17,67; N.E.]	0,63 [0,42; 0,96] 0,0292

Subgruppen-kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Mäßige Beeinträchtigung	21/45 (46,7)	22,37 [12,25; N.E.]	17/27 (63,0)	20,89 [7,92; 26,64]	0,70 [0,37; 1,33] 0,2705
Nicht-schwere UE (CTCAE-Grad <3)					
Gleason-Score zur initialen Diagnose – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0240					
<8	112/124 (90,3)	4,14 [2,76; 5,55]	48/65 (73,8)	5,52 [4,40; 9,69]	1,43 [1,02; 2,01] 0,0359
≥8	268/308 (87,0)	4,37 [2,92; 5,39]	127/146 (87,0)	3,12 [2,76; 5,32]	0,90 [0,73; 1,11] 0,3231
Alter (ergänzende Trennpunkte) – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0382					
<65	104/117 (88,9)	4,86 [2,89; 5,55]	51/64 (79,7)	4,43 [2,76; 5,65]	1,03 [0,74; 1,44] 0,8623
65-74	166/193 (86,0)	5,03 [2,96; 5,72]	81/95 (85,3)	3,12 [2,76; 5,45]	0,82 [0,63; 1,08] 0,1546
≥75	121/135 (89,6)	2,92 [2,56; 5,03]	48/62 (77,4)	5,42 [2,83; 8,61]	1,45 [1,04; 2,03] 0,0274
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten					
Gleason-Score zur initialen Diagnose – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0242					
<8	6/124 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/65 (16,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,25 [0,09; 0,68] 0,0034
≥8	21/308 (6,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/146 (5,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,09 [0,48; 2,46] 0,8399
Geografische Region (ergänzende Trennpunkte) – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0274					
Europa und nordamerikanischer Raum	5/144 (3,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/77 (13,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,22 [0,08; 0,65] 0,0028
Rest der Welt	22/301 (7,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/144 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,94 [0,44; 1,98] 0,8611

Subgruppen- kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse					
Nierenfunktion – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0236					
Normal	50/221 (22,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	12/102 (11,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,76 [0,94; 3,31] 0,0741
Leichte Beeinträchtigung	38/178 (21,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	26/91 (28,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,67 [0,41; 1,10] 0,1106
Mäßige Beeinträchtigung	14/45 (31,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/27 (48,1)	21,12 [10,91; N.E.]	0,57 [0,27; 1,22] 0,1414
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse					
Nierenfunktion – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0140					
Normal	82/221 (37,1)	N.E. [30,03; N.E.]	24/102 (23,5)	N.E. [30,91; N.E.]	1,49 [0,94; 2,34] 0,0859
Leichte Beeinträchtigung	54/178 (30,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	38/91 (41,8)	N.E. [17,67; N.E.]	0,63 [0,42; 0,96] 0,0292
Mäßige Beeinträchtigung	20/45 (44,4)	29,01 [12,25; N.E.]	17/27 (63,0)	20,89 [7,92; 26,64]	0,66 [0,35; 1,27] 0,2103
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für die Gesamtrate SUE ist das Ergebnis des Interaktionstests in der folgende Subgruppe signifikant:

- Subgruppe Nierenfunktion/eGFR zu Baseline (p=0,0238): In den einzelnen Subgruppenkategorien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, es wird daher von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Gesamtrate Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ist das Ergebnis des Interaktionstests in der folgende Subgruppe signifikant:

- Subgruppe Nierenfunktion (p=0,0154): In den Subgruppenkategorien normal und mäßige Beeinträchtigung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede

zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie leichte Beeinträchtigung zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,63 [0,42; 0,96], p-Wert: 0,0292) zugunsten von Darolutamid + ADT.

Für die Gesamtrate nicht-schwere UE (CTCAE-Grad <3) ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Gleason-Score zur initialen Diagnose (p=0,0240): In der Subgruppenkategorie ≥ 8 zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie < 8 zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 1,43 [1,02; 2,01], p-Wert: 0,0359) zuungunsten von Darolutamid + ADT.
- Subgruppe Alter (ergänzende Trennpunkte) (p=0,0382): In den Subgruppenkategorien < 65 Jahre und 65-74 Jahre zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patienten, die ≥ 75 Jahre zu Baseline waren, zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 1,45 [1,04; 2,03], p-Wert: 0,0274) zuungunsten von Darolutamid + ADT.

Für die Gesamtrate UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen, ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Gleason-Score zur initialen Diagnose (p=0,0242): In der Subgruppenkategorie ≥ 8 zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie < 8 zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,68], p-Wert: 0,0034) zugunsten von Darolutamid + ADT.
- Subgruppe geografische Region (ergänzende Trennpunkte) (p=0,0274): In der Subgruppenkategorie Rest der Welt zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie Europa und nordamerikanischer Raum zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,22 [0,08; 0,65], p-Wert: 0,0028) zugunsten von Darolutamid + ADT.

Für die Gesamtrate SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ist das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppe signifikant:

- Subgruppe Nierenfunktion (p=0,0236): Keine der Subgruppenkategorien zeigte einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für die Gesamtrate Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ist das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppe signifikant:

- Subgruppe Nierenfunktion (p=0,0140): In den Subgruppenkategorien normal und mäßige Beeinträchtigung zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie leichte Beeinträchtigung zeigte sich

ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,63 [0,42; 0,96], p-Wert: 0,0292) zugunsten von Darolutamid + ADT.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UESI (jegliche UE) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ARANOTE, SAF)

Subgruppen-kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen					
Leberfunktion zu Baseline – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0310					
Normal	17/387 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/202 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,43 [0,71; 8,32] 0,1436
Leichte Beeinträchtigung	1/58 (1,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/19 (10,5)	N.E. [24,80; N.E.]	0,13 [0,01; 1,47] 0,0529
Geografische Region (Ergänzende Trennpunkte) – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0240					
Europa und nordamerikanischer Raum	2/144 (1,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/77 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,28 [0,05; 1,66] 0,1326
Rest der Welt	16/301 (5,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/144 (1,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	3,46 [0,80; 15,07] 0,0775
Diabetes mellitus und Hyperglykämie					
Alter – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0483					
<65	15/117 (12,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/64 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,31 [0,67; 7,98] 0,1740
65-74	13/193 (6,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	15/95 (15,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,37 [0,18; 0,79] 0,0070
75-84	9/117 (7,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/52 (3,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,80 [0,39; 8,31] 0,4478
≥85	3/18 (16,7)	N.E. [14,16; N.E.]	1/10 (10,0)	N.E. [2,96; N.E.]	1,37 [0,14; 13,23] 0,7825
Alter (Ergänzende Trennpunkte) – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0205					
<65	15/117 (12,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/64 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,31 [0,67; 7,98] 0,1740

Subgruppen- kategorie	Darolutamid + ADT		Placebo + ADT		Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
65-74	13/193 (6,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	15/95 (15,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,37 [0,18; 0,79] 0,0070
≥75	12/135 (8,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/62 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,65 [0,46; 5,84] 0,4349
Müdigkeit/asthenischer Zustand					
Vorherige lokale Therapie – statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0228					
Ja	6/80 (7,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/40 (25,0)	N.E. [18,76; N.E.]	0,24 [0,08; 0,66] 0,0027
Nein	35/365 (9,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	18/181 (9,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,87 [0,49; 1,53] 0,6174
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Für UESI (jegliche UE) Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Leberfunktion zu Baseline (p=0,0310): Keine der Subgruppenkategorien zeigte einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.
- Geografische Region (ergänzende Trennpunkte) (p=0,0240): Keine der Subgruppenkategorien zeigte einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Für UESI (jegliche UE) Diabetes mellitus und Hyperglykämie ist das Ergebnis des Interaktionstests in den folgenden Subgruppen signifikant:

- Subgruppe Alter (p=0,0483): In den Subgruppenkategorien <65 Jahre, 75-84 Jahre und ≥85 Jahre zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie 65-74 Jahre zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,37 [0,18; 0,79], p-Wert: 0,0070) zugunsten von Darolutamid + ADT.

- Subgruppe Alter (ergänzende Trennpunkte) ($p=0,0205$): In den Subgruppenkategorien <65 Jahre und ≥ 75 Jahre zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie 65-74 Jahre zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,37 [0,18; 0,79], p-Wert: 0,0070) zugunsten von Darolutamid + ADT.

Für UESI (jegliche UE) Müdigkeit/asthenischer Zustand ist das Ergebnis des Interaktionstests in der folgenden Subgruppe signifikant:

- Subgruppe vorherige lokale Therapie ($p=0,0228$): Bei Patienten ohne vorherige lokale Therapie zeigte sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patienten mit vorheriger lokaler Therapie zeigte sich ein dem Haupteffekt gleichgerichteter statistisch signifikanter Effekt (HR [95%-KI]: 0,24 [0,08; 0,66], p-Wert: 0,0027) zugunsten von Darolutamid + ADT.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-60: Liste der eingeschlossenen Studien – RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Quelle			
	Studienberichte	Zusatzanalysen	Registereinträge	Publikationen
ARANOTE 21140	ja [36, 37]	ja [42]	ja [38, 39]	ja [40]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis**

der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für adjustierte indirekte Vergleiche

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

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

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

Tabelle 4-61: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ARANOTE 21140	ja	ja	laufend	Studienbeginn: ^a 23. Februar 2021	Prüfintervention Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Primärer Datenschnitt: 07. Juni 2024 Weitere Datenschnitte siehe Tabelle 4-13	zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT Vergleichstherapie Placebo + ADT
ARASENS 17777	ja ^b	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: ^a 30. November 2016 Primärer Datenschnitt: 25. Oktober 2021	Prüfintervention Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT + Docetaxel 6 Zyklen Vergleichstherapie Placebo + ADT + Docetaxel 6 Zyklen
ARASAFE UTN-01-2022	nein	nein	laufend	28 Wochen	Prüfintervention Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT + Docetaxel 75 mg/m ² alle 3 Wochen in einem 3-wöchigen Zyklus, 6 Zyklen Vergleichstherapie Darolutamid 600 mg (zwei 300 mg Tabletten) zweimal täglich entsprechend einer Tagesdosis von 1.200 mg + ADT + Docetaxel 50 mg/m ² alle 2 Wochen in einem 4-wöchigen Zyklus, 6 Zyklen
a: Erster Patient, erste Visite b: Zulassungsstudie für die Kombination Darolutamid + ADT + Docetaxel					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-61 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.

Der Informationsstand bezieht sich auf den 02. Juni 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-61 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ARASENS, 17777	Darolutamid nur in Kombination mit Docetaxel
ARASAFE, UTN-01-2022	Darolutamid nur in Kombination mit Docetaxel
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.3.2.1.1.2 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.

RCTs mit Darolutamid + ADT für adjustierte indirekte Vergleiche mit der ZVT

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Juni 2025 durchgeführt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL ergab insgesamt 990 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=324) verblieben 666 Treffer, die von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß den in Tabelle 4-5 genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden. Auf Ebene der Abstracts wurden 663 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für die verbliebenen 3 Publikationen wurde jeweils der Volltext gesichtet und 2 Publikationen daraufhin ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-31). Eine Publikation wurde als relevant eingeschlossen [40]. Dieser liegt die ARANOTE-Studie zugrunde.

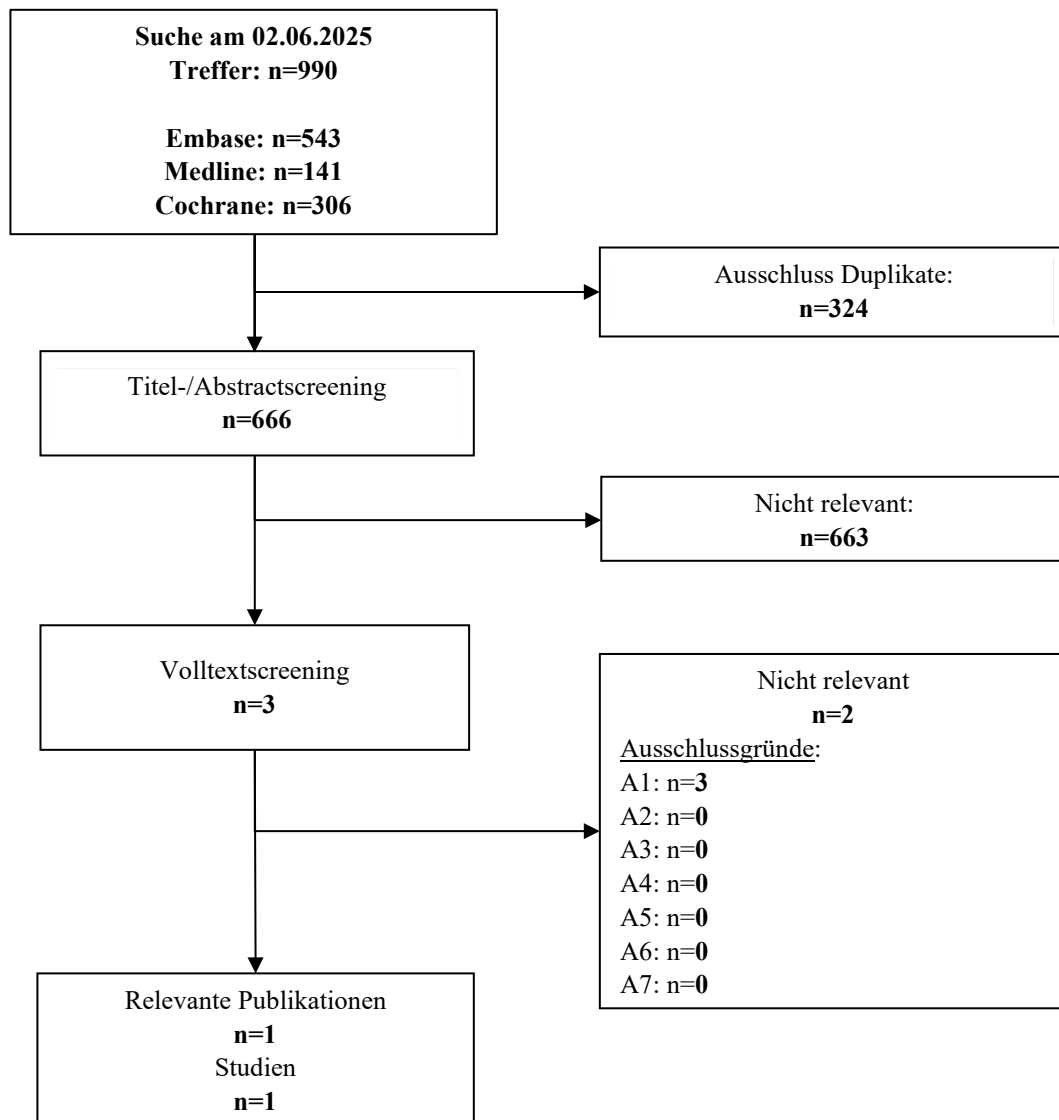


Abbildung 4-31: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für adjustierte indirekte Vergleiche

RCTs mit der ZVT für adjustierte indirekte Vergleiche

Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Juni 2025 durchgeführt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL ergab insgesamt 6.004 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=1.893) verblieben 4.111 Treffer, die von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß den in Tabelle 4-6 genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden. Auf Ebene der Abstracts wurden 4.063 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für die verbliebenen 48 Publikationen wurde

jeweils der Volltext gesichtet und 15 Publikationen daraufhin ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-32). Insgesamt wurden 33 Publikationen als relevant eingeschlossen, denen die folgenden 3 RCTs, jeweils vergleichend mit Placebo + ADT, zugrunde lagen:

- Apalutamid + ADT: TITAN [11, 43-55]
- Enzalutamid + ADT: ARCHES [9, 56-65]
- Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT: LATITUDE [8, 66-72]

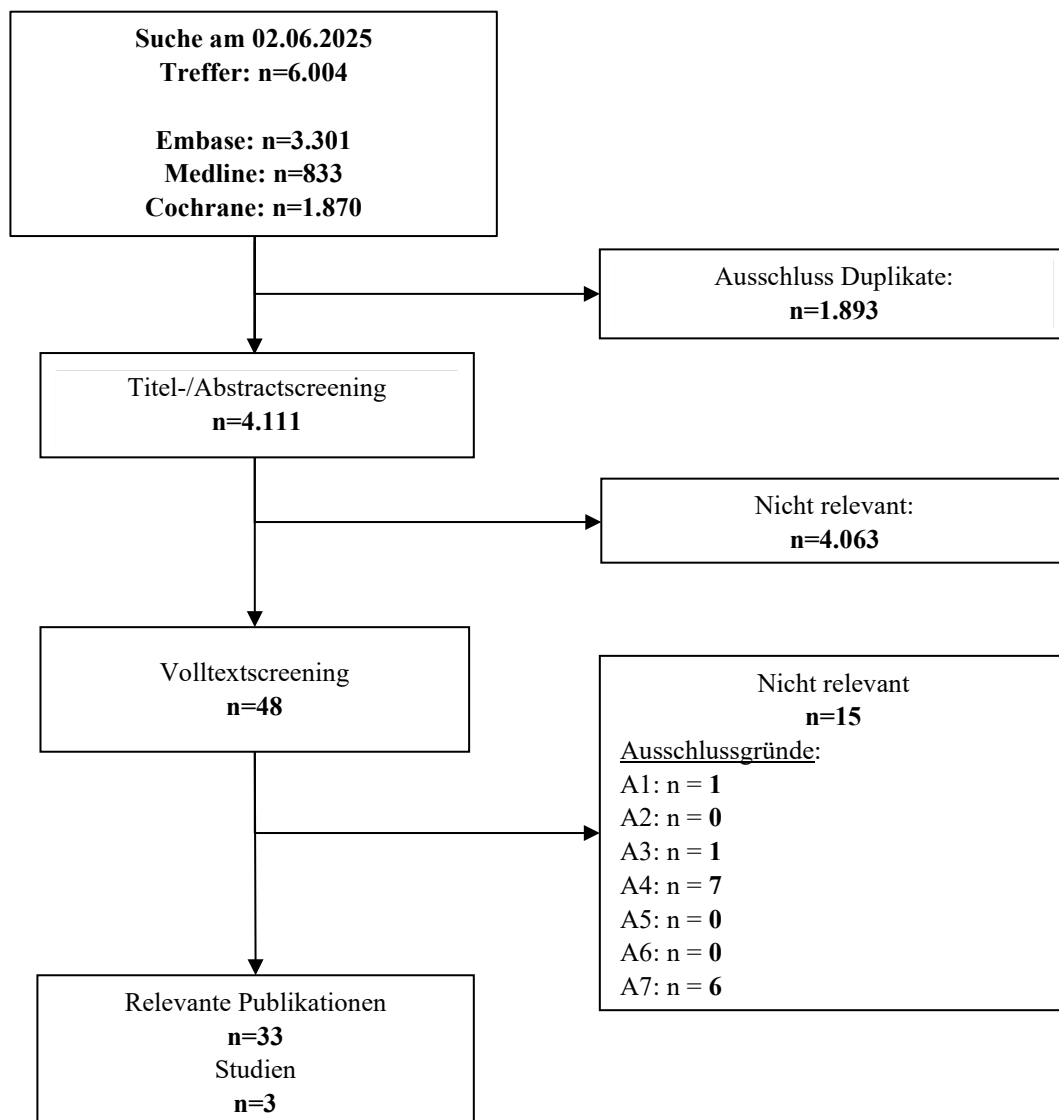


Abbildung 4-32: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT) für adjustierte indirekte Vergleiche

Darolutamid + ADT + Docetaxel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 02. Juni 2025 durchgeführt. Die Suche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und CENTRAL ergab insgesamt 990 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=324) verblieben 666 Treffer, die von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß den in Tabelle 4-7 genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet wurden. Auf Ebene der Abstracts wurden 664 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Für die verbliebenen 2 Publikationen wurde jeweils der Volltext gesichtet und alle 2 Publikationen daraufhin ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-33). Somit wurde keine relevante Studie identifiziert.

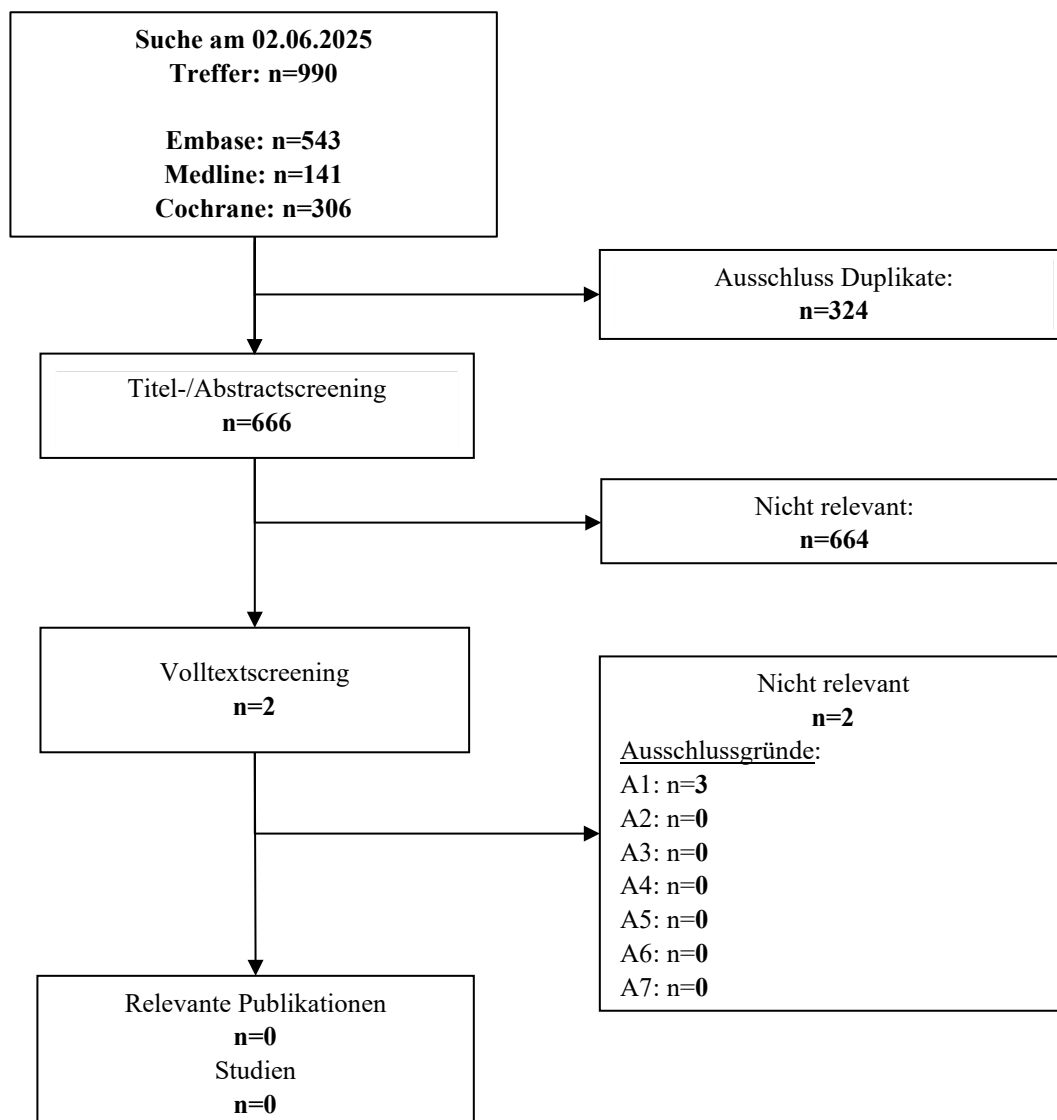


Abbildung 4-33: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der ZVT (Darolutamid + ADT + Docetaxel) für adjustierte indirekte Vergleiche

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-61) 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 4-63: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Zu bewertendes Arzneimittel				
ARANOTE 21140	Clinicaltrials.gov NCT04736199 [38] EU-CTR 2020-003093-48 [39]	ja	ja	laufend
ZVT				
Apalutamid + ADT				
TITAN	Clinicaltrials.gov NCT02489318 [73-75] EU-CTR 2015-000735-32 [76] AMice [77]	nein	ja	laufend
Enzalutamid + ADT				
ARCHES	Clinicaltrials.gov NCT02677896 [78-80] EU-CTR 2015-003869-28 [81]	nein	ja	abgeschlossen
China ARCHES	Clinicaltrials.gov NCT04076059 [82-84]	nein	nein	laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur- recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<i>Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT</i>				
LATITUDE	Clinicaltrials.gov NCT01715285 [85] EU-CTR 2012-002940-26 [86] AMIce [87]	nein	ja	abgeschlossen
<i>Darolutamid + ADT + Docetaxel</i>				
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Für das zu bewertende Arzneimittel wurden in den Studienergebnisdatenbanken der EMA sowie dem AMIce keine Einträge mit Ergebnisberichten zu der aufgeführten Studie identifiziert. Für die ZVT wurden in den Studienergebnisdatenbanken der EMA ebenfalls keine Ergebnisberichte zu den aufgeführten Studien identifiziert. Im AMIce wurden Einträge mit Ergebnisberichten zu aufgeführten Studien mit der ZVT gefunden, entsprechende Angaben sind in Tabelle 4-63 aufgeführt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-63 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 02. Juni 2025.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-61) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-64: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Es wurden keine relevanten Dokumente identifiziert.				
ZVT				
Apalutamid + ADT				
TITAN	Dossier (Vorgangsnummer 2020-03-01-D-532), Modul 4 [88] IQWiG-Nutzenbewertung (A20-20) [89, 90] G-BA-Beschluss [91, 92]	nein	ja	ja
Enzalutamid + ADT				
ARCHES	Dossier (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-691), Modul 4A [93], Modul 4B [94] IQWiG-Nutzenbewertung (A21-77) [95, 96] G-BA-Beschluss [97, 98]	nein	ja	ja
Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT				
LATITUDE	Dossier (Vorgangsnummer 2017-12-15-D-337), Modul 4 [99] IQWiG-Nutzenbewertung (A17-64) [100, 101] G-BA-Beschluss [102, 103]	nein	ja	ja
Darolutamid + ADT + Docetaxel				
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-64 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information ist der 02. Juni 2025.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2, 4.3.2.1.1.3 und 4.3.2.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-65: Studienpool – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Zu bewertendes Arzneimittel						
<i>placebokontrolliert</i>						
ARANOTE 21140	ja	ja	nein	ja [36]	ja [38, 39]	ja [40]
<i>aktivkontrolliert</i>						
Nicht zutreffend						
ZVT						
Apalutamid + ADT						
TITAN	nein	nein	ja	nein	ja [73-77]	ja [11, 43-55, 88-92]
Enzalutamid + ADT						
ARCHES	nein	nein	ja	nein	ja [78-81]	ja [9, 56-65, 93-98]
China ARCHES	nein	nein	ja	nein	ja [82-84]	nein
Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT						
LATITUDE	nein	nein	ja	nein	ja [85-87]	ja [8, 66-72, 99-103]
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.1.4 (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: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Für den adjustierten indirekten Vergleich mit der für das zu bewertende Arzneimittel identifizierten ARANOTE-Studie wurden RCTs betrachtet, in denen die ZVT bzw. eine der ZVT-Optionen gegen den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo + ADT verglichen wurde. Die Studien, die im Rahmen der systematischen Literatur- und Studienregister-recherchen nach RCTs mit der ZVT für indirekter Vergleiche identifiziert wurden, sind in Abschnitt 4.3.2.1.1.5 aufgeführt. Um eine möglichst umfassende Verfügbarkeit von Ergebnissen patientenrelevanter Endpunkte zu ermöglichen, wurden insbesondere Studien genauer betrachtet, die bereits in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren in dem Anwendungsgebiet dargestellt wurden.

Dabei wurde ein indirekter Vergleich gegen Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT anhand der RCT LATITUDE ausgeschlossen, da dort nur Hochrisikopatienten eingeschlossen wurden und somit nur ein Teil des Anwendungsgebiets von Darolutamid + ADT abgedeckt ist (vgl. studienspezifische Referenzen in den Abschnitten 4.3.2.1.1.4 und 4.3.2.1.1.5). Zudem weicht der Zeitraum der Studie mit dem Beginn im Jahr 2013 im Vergleich zur RCT ARANOTE, welche 2021 begonnen hatte, stark ab, so dass eine mögliche Verzerrung aufgrund Änderungen im Versorgungskontext nicht auszuschließen ist.

Ebenso wurde der indirekte Vergleich gegen Enzalutamid + ADT mittels der RCT ARCHES ausgeschlossen (vgl. studienspezifische Referenzen in den Abschnitten 4.3.2.1.1.4 und 4.3.2.1.1.5). Hauptgrund hierfür war die vergleichsweise kurze mediane Beobachtungsdauer von etwa 14 Monaten in der ARCHES-Studie im Datenschnitt vom 14.10.2018, welcher der letzte verfügbare verblindete Datenschnitt ist. Der zweite verfügbare Datenschnitt weist aufgrund der Entblindung und des möglichen Behandlungswechsels vom Placebo- in den Enzalutamid-Behandlungsarm ein erhöhtes Verzerrungspotenzial für Endpunkte auf und ist daher trotz der deutlich längeren Beobachtungsdauer für den indirekten Vergleich ungeeignet.

Die im Rahmen der Registerrecherche identifizierte Studie China ARCHES, in der Enzalutamid + ADT gegen Placebo + ADT ausschließlich in einer chinesischen Population verglichen wird, wird ebenfalls nicht für einen indirekten Vergleich herangezogen. Zum einen wird durch die rein chinesische Population eine unzureichende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext angenommen, zum anderen liegen nur in sehr begrenztem Umfang Ergebnisse dieser Studie vor.

Mit einer medianen Beobachtungsdauer von etwa 22 Monaten im Datenschnitt vom 23.11.2018 weist die TITAN-Studie, welche Apalutamid + ADT gegen Placebo + ADT vergleicht, eine hohe Datenreife auf und ist zudem am vergleichbarsten zur medianen Beobachtungsdauer der ARANOTE-Studie von 25 Monaten (vgl. studienspezifische Referenzen in den Abschnitten 4.3.2.1.1.4 und 4.3.2.1.1.5). Somit wird die Studie TITAN im Folgenden detailliert beschrieben und die Durchführbarkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs zwischen den RCTs ARANOTE und TITAN geprüft.

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

Tabelle 4-66: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ARANOTE	RCT, doppelblind, multizentrisch, international, placebokontrolliert, Phase III	Erwachsene männliche Patienten mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Darolutamid + ADT (n= 446) Placebo + ADT (n= 223)	Datenschnitt der primären Analyse: 07.06.2024 <u>Screening-Phase:</u> Bis zu ≤28 Tagen vor Randomisierung <u>Behandlungsphase:</u> Von der ersten Verabreichung des Studienmedikaments bis zur Krankheitsprogression, Entzug der Zustimmung oder unannehmbaren behandlungsassoziierten Toxizität. <u>Nachbeobachtung:</u> 1. Besuch innerhalb von 30 Tagen (+7 Tage) nach Gabe der letzten Studienmedikation Danach: alle drei Monate für etwa 1 Jahr (±1 Monat) bis zum Tod, zur Rücknahme der	Multizentrische Studie mit 133 Studienzentren in 15 Ländern: Australien, Brasilien, Chile, China, Indien, Kanada, Lettland, Litauen, Neuseeland, Peru, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Ukraine 2/2021 – laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> <i>rPFS</i> <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>OS,</i> <i>Zeit bis CRPC,</i> <i>Zeit bis zum Beginn</i> <i>einer nachfolgenden</i> <i>Krebstherapie,</i> <i>Zeit bis zur PSA-</i> <i>Progression,</i> <i>PSA unterhalb der</i> <i>Nachweisgrenze,</i> <i>Zeit bis zur</i> <i>Schmerzprogression</i> <i>(BPI-SF),</i> <i>unerwünschte</i> <i>Ereignisse</i> <u>Weitere Endpunkte:</u> <i>PFS2,</i> <i>Zeit bis zu einem</i> <i>skelettbezogenen</i> <i>Ereignis,</i>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Einverständnis- erklärung, zum Lost-to- follow-up oder bis zum Studienende. <u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> Darolutamid + ADT: 21,32 (SD: 9,16) Monate Placebo + ADT: 17,74 (SD: 9,32) Monate <u>Mediane Behandlungsdauer:</u> Darolutamid + ADT: 24,2 Monate [13,4; 28,2] Placebo + ADT: 17,4 Monate [9,9; 25,8] <u>Mediane Beobachtungsdauer:</u> 23,3 Monate		<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</i>
TITAN	RCT, doppelblind, parallel, placebo- kontrolliert, multizentrisch, multinational, Phase III	Erwachsene männliche Patienten mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC)	Apalutamid + ADT (N=525) vs. Placebo + ADT (N=527)	Datenschnitt vom 23.11.2018 <u>Screening-Phase:</u> Bis zu ≤28 Tagen vor Randomisierung	Multizentrisch in 23 Ländern: Russland, Ukraine, China, Brasilien, USA, Süd-Korea, Japan, Türkei, Mexiko, Argentinien,	<u>Co-primäre Endpunkte:</u> OS, rPFS

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Behandlungsphase:</u> 28-Tages- Behandlungszyklen bis zur Krankheitsprogression, Entzug der Zustimmung oder unannehmbaren behandlungsassoziierten Toxizität <u>Nachbeobachtung:</u> 1. Besuch innerhalb von 30 Tagen, nach Gabe der letzten Studienmedikation Danach: alle vier Monate bis zum Tod, zur Rücknahme der Einverständnis- erklärung, zum Lost-to- follow-up oder bis zum Studienende. <u>Durchschnittliche Behandlungsdauer:</u> Apalutamid + ADT: 16,67 (SD: 7,95) Monate Placebo + ADT:	Großbritannien, Italien, Tschechien, Kanada, Ungarn, Spanien, Polen, Deutschland, Frankreich, Schweden, Israel, Australien, Rumänien 09.12.2015 - laufend	<u>Sekundäre Endpunkte:</u> <i>Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zum chronischen Opioid- Gebrauch, Zeit bis zu einem skelettbezogenen Ereignis (SRE), Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression, EQ-5D VAS Verträglichkeit</i> <u>Weitere Endpunkte:</u> <i>Zeit bis zur PSA- Progression, PFS2, Prostatakarzinom- spezifisches Überleben,</i>

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				19,02 (SD: 7,78) Monate <u>Mediane</u> <u>Behandlungsdauer:</u> Apalutamid + ADT: 20,5 Monate [0,0; 34,2] Placebo + ADT: 18,3 Monate [0,1; 34,0] <u>Mediane</u> <u>Beobachtungsdauer:</u> 22,7 Monate		<i>Zeit bis zur ECOG Performance Status Verschlechterung, Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression, Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS, Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-P</i>
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Tabelle 4-67: Charakterisierung der Interventionen – RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Prüferintervention	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ARANOTE	Darolutamid 600 mg (2x300 mg Tabletten), oral, bid + ADT	Placebo (in Übereinstimmung mit Darolutamid), oral, bid + ADT	Hintergrundtherapie: Alle Patienten müssen eine ADT nach Wahl des Prüfers (GnRH-Agonisten/Agonisten oder operative Kastration) als Standardtherapie erhalten, die frühestens 12 Wochen vor der Randomisierung begonnen wurde und kontinuierlich durchgeführt wird. Für Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, wird eine Behandlung in Kombination mit einem Antiandrogen der ersten Generation für mindestens 14 Tage vor der Randomisierung empfohlen. Die Antiandrogene der ersten Generation werden vor Beginn der Studienbehandlung abgesetzt. Begleitmedikation: Sämtliche Begleitmedikation ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zur Abschlussvisite mussten im CRF dokumentiert werden. Nach Behandlungsabbruch wurde die Nachbehandlung dokumentiert, sofern sie zur Behandlung von behandlungsbedingten SUE oder bestehenden UE eingesetzt wurde oder es sich um eine systemische antineoplastische Therapie handelte.
TITAN	Apalutamid 240 mg (4x60 mg Tabletten) + GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	Placebo 240 mg (4x60 mg Tabletten) + GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder chirurgische Kastration	<u>Erlaubte Vorbehandlungen:</u> - Docetaxel (max. 6 Zyklen ohne Hinweis auf Progression unter Behandlung oder vor Randomisierung) - ADT (max. 6 Monate zur mHSPC Behandlung oder max. 3 Jahre für lokalen Prostatakrebs) - Max. 1 Strahlenbehandlung, chirurgische Therapie von Symptomen assoziiert mit metastasierender Erkrankung oder andere lokale Behandlungen (Bestrahlung/Prostatektomie), die min. 1 Jahr vor Randomisierung abgeschlossen wurde. - Bei GnRH-Agonist-Gabe in den letzten 28 Tagen vor Randomisierung, musste ein Antiandrogen der ersten Generation

Studie	Prüferintervention	Kontrolle	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
			für 14 Tage oder mehr vor der Randomisierung eingenommen werden. <u>Medikation, die möglicherweise mit Apalutamid interagiert:</u> - CYP3A4-Inhibitoren und Arzneimittel mit einem ähnlichen therapeutischen Index, welche mit CYP3A4 metabolisiert sind (Apalutamid ist ein Induktor von CYP3A4) - CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Gemfibrozil) - Bei Warfarin soll Prothrombin/INR überprüft werden und eine entsprechende Dosisanpassung von Warfarin stattfinden. Der gleichzeitige Gebrauch von systemischen Kortikosteroiden wird nicht empfohlen bzw. kurzzeitiger Gebrauch (≤ 4 Wochen) wird erlaubt sofern klinisch indiziert, allerdings muss schnellstmöglich eine Verringerung vollzogen werden.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-68: Charakterisierung der Studienpopulationen für indirekte Vergleiche – Demografie und Baseline Charakteristika

Merkmal	ARANOTE		TITAN	
	Darolutamid + ADT N=446	Placebo + ADT N=223	Apalutamid + ADT N=525	Placebo + ADT N=527
Alter (Jahre)				
Analysepopulation N (%)	446 (100,0)	223 (100,0)	525 (100,0)	527 (100,0)
MW (SD)	69,60 (8,80)	69,20 (8,90)	68,90 (8,11)	67,90 (8,42)
Median (Min-Max)	70,00 (43,0-93,0)	70,00 (45,0-91,0)	69,00 (45,0-94,0)	68,00 (43,0-90,0)
Altersgruppe (Jahre), n (%)				
<65	118 (26,5)	65 (29,1)	149 (28,4)	182 (34,5)
65-74	193 (43,3)	96 (43,0)		
75-84	117 (26,2)	52 (23,3)		
≥ 85	18 (4,0)	10 (4,5)		

Merkmal	ARANOTE		TITAN	
	Darolutamid + ADT N=446	Placebo + ADT N=223	Apalutamid + ADT N=525	Placebo + ADT N=527
65-69			136 (25,9)	108 (20,5)
70-74			107 (20,4)	124 (23,5)
≥75			133 (25,3)	113 (21,4)
Abstammung, n (%)				
Weiß	251 (56,3)	125 (56,1)	354 (67,4)	365 (69,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	41 (9,2)	24 (10,8)	10 (1,9)	9 (1,7)
Asiatisch	144 (32,3)	65 (29,1)	119 (22,7)	110 (20,9)
Andere	10 (2,2)	9 (4,0)	24 (4,6)	22 (4,2)
Amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas			6 (1,1)	13 (2,5)
Multipel			1 (0,2)	0 (0,0)
Nicht berichtet			11 (2,1)	8 (1,5)
Ethnizität, n (%)				
Hispanisch oder lateinamerikanisch	104 (23,3)	58 (26,0)	88 (16,8)	86 (16,3)
Nicht-hispanisch und nicht- lateinamerikanisch	334 (74,9)	157 (70,4)	425 (81,0)	428 (81,2)
Nicht berichtet	8 (1,8)	8 (3,6)	9 (1,7)	7 (1,3)
Unbekannt			3 (0,6)	6 (1,1)
Geografische Region, n (%)				
Europa und nordamerikanischer Raum	145 (32,5)	77 (34,5)	173 (33,0)	173 (32,8)
Rest der Welt	301 (67,5)	146 (65,5)	352 (67,0)	354 (67,2)
Gewicht (kg)				
Analysepopulation N (%)	445 (99,8)	223 (100,0)	520 (99,0)	523 (99,2)
MW (SD)	74,68 (16,20)	74,75 (16,39)	78,27 (15,51)	78,41 (16,81)
Median (Min-Max)	72,50 (41,0-124,4)	73,30 (32,9-140,1)	76,60 (40,0-141,0)	77,00 (40,7-157,0)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Studienpopulationen für indirekte Vergleiche – krankheitsspezifische Charakteristika

Merkmal	ARANOTE		TITAN	
	Darolutamid + ADT N=446	Placebo + ADT N=223	Apalutamid + ADT N=525	Placebo + ADT N=527
ECOG-PS, n (%)				
0	235 (52,7)	98 (43,9)	328 (62,5)	348 (66,0)
1	199 (44,6)	117 (52,5)	197 (37,5)	178 (33,8)
2	12 (2,7)	8 (3,6)	0 (0,0)	1 (0,2)
PSA (ng/mL)				
Analysepopulation N (%)	436 (97,8)	219 (98,2)	525 (100,0)	527 (100,0)
MW (SD)	322,78 (1192,91)	301,32 (951,76)	60,26 (210,69)	55,97 (199,00)
Median (Min-Max)	21,40 (0,0-15915,0)	21,21 (0,0-8533,0)	5,97 (0,0-2682,0)	4,02 (0,0-2228,5)
Viszerale Metastasen, n (%)				
Ja	53 (11,9)	27 (12,1)	56 (10,7)	72 (13,7)
Nein	393 (88,1)	196 (87,9)	469 (89,3)	455 (86,3)
Gleason-Score, n (%)				
<8	122 (27,4)	67 (30,0)	174 (33,1)	169 (32,1)
≥8	311 (69,7)	146 (65,5)	351 (66,9)	358 (67,9)
Fehlend	13 (2,9)	10 (4,5)		
Erkrankungsausmaß, n (%)				
High Volume	315 (70,6)	157 (70,4)	325 (61,9)	335 (63,6)
Low Volume	131 (29,4)	66 (29,6)	200 (38,1)	192 (36,4)
Lokalisierte Therapie, n (%)				
N	445	223	525	527
Ja	80 (17,9)	40 (17,9)	47 (9,0)	38 (7,2)
Nein	366 (82,1)	181 (82,1)	478 (91,0)	489 (92,8)
Docetaxel-Vorbehandlung, n (%)				
Ja	0 (0)	0 (0)	58 (11,0)	55 (10,4)
Nein	446 (100)	223 (100)	467 (89,0)	472 (89,6)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Tabelle 4-70: Charakterisierung der Studienpopulationen für indirekte Vergleiche – Patientendisposition

Merkmal	ARANOTE		TITAN	
	Darolutamid + ADT n (%)	Placebo + ADT n (%)	Apalutamid+ ADT n (%)	Placebo + ADT n (%)
Eingeschlossen	889		1545	
Screening abgebrochen	220		493	
Randomisiert	446 (100)	223 (100)	525 (100)	527 (100)
Studienmedikation niemals erhalten	3 (0,7)	0	1 (0,2)	0
Studienmedikation abgebrochen	203 (45,5)	160 (71,7)	177 (33,7)	284 (53,9)
Gründe ^a :				
Progression	120 (26,9)	101 (45,3)	99 (18,9)	277 (52,6)
Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten	34 (7,6)	22 (9,9)	22 (4,2)	23 (4,4)
UE	28 (6,3)	22 (9,9)	39 (7,4)	17 (3,2)
Tod	9 (2,0)	3 (1,3)	8 (1,5)	13 (2,5)
Lost-to-follow-up	4 (0,9)	1 (0,4)		
Entscheidung des Arztes	5 (1,1)	9 (4,0)	6 (1,1)	3 (0,6)
Andere	1 (0,2)	2 (0,9)	1 (0,2)	9 (1,7)
Protokollverletzung	2 (0,4)	0	2 (0,4)	1 (0,2)
Zur primären Analyse unter Behandlung	240 (53,8)	63 (28,3)	347 (66,1)	243 (46,1)
a: Für die Studie ARANOTE werden die primären Gründe für den Abbruch der Studienmedikation aufgeführt. Für die Studie TITAN werden aufgrund der Datenverfügbarkeit alle Gründe für den Abbruch der Studienmedikation dargestellt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

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

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

Studiendesign

ARANOTE

Die Studie ARANOTE ist eine multinationale, doppelblinde, zweiarmige und multizentrische, Phase III randomisierte placebokontrollierte Studie, bei der die Wirksamkeit von Darolutamid und ADT versus ADT im metastasierten hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird.

Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS im Verhältnis 2:1 (Darolutamid + ADT: Placebo + ADT). Die Teilnehmer wurden bei der Randomisierung wie folgt stratifiziert:

- Vorhandensein von viszerale Metastasen vs. Abwesenheit von viszerale Metastasen (beurteilt durch ein zentrales Review)
- Vorherige lokale Therapie vs. keine vorherige lokale Therapie

Für den indirekten Vergleich wird die primäre Analyse zum 07. Juni 2024 herangezogen. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum Datenschnitt 23,3 Monate.

Die Studie beinhaltet eine Screening-Phase von maximal 28 Tagen vor der Randomisierung. Die Behandlung findet bis zur radiologischen Progression oder zum Auftreten von nicht akzeptierbaren Toxizitäten statt. Die Behandlungsphase endet 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Im Anschluss findet ein aktives Follow-up statt.

TITAN

Die Studie TITAN ist eine multinationale, doppelblinde, zweiarmige und multizentrische, Phase III randomisierte placebokontrollierte Studie, bei der die Wirksamkeit von Apalutamid und ADT versus ADT im metastasierten hormonsensitivem Prostatakarzinom verglichen wird.

Die Randomisierung erfolgte als permutierte Blockrandomisierung mittels des zentralen IWRS im Verhältnis 1:1 (Apalutamid + ADT: Placebo + ADT). Die Stratifizierung erfolgte wie folgt:

- Gleason-Score bei Diagnose (≤ 7 vs. >7)
- Region (Europa und nordamerikanischer Raum vs. Rest der Welt)
- Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein)

Für den indirekten Vergleich wird die erste präspezifizierte Interimsanalyse zum 23. November 2018 herangezogen. Die mediane Beobachtungsdauer betrug zum Datenschnitt 22,7 Monate.

Die Studie beinhaltet eine Screening-Phase von maximal 28 Tagen vor der Randomisierung. Die Behandlung findet bis zur Progression oder zum Auftreten von inakzeptablen Toxizitäten

statt. Die Behandlungsphase endet 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments. Im Anschluss findet eine Survival Follow-up-Phase statt.

Vergleichbarkeit des Studiendesigns

Beide Studien sind multinationale, doppelblinde, zweiarmige und multizentrische, Phase III randomisierte placebokontrollierte Studien mit einer medianen Beobachtungsdauer von 23,3 Monate und 22,7 Monaten. Das Studiendesign der Studien ARANOTE und TITAN ist nahezu identisch.

Es ergeben sich lediglich Unterschiede in Bezug auf die Stratifizierungsfaktoren. So wurde die Randomisierung nur in der Studie TITAN stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnose (≤ 7 vs. > 7) vorgenommen. Trotzdem ist die Häufigkeit des Gleason-Score bei Diagnose ≤ 7 nahezu identisch zwischen und innerhalb der Studien (ARANOTE: 27,4% bzw. 30,0%, TITAN: 33,1% bzw. 32,1%). Die Studie TITAN wurde zusätzlich nach der Region stratifiziert. In beiden Studien waren zwischen 31% und 35% der Patienten aus Europa und dem nordamerikanischen Raum (ARANOTE: 32,5% bzw. 34,5%, TITAN: 33,0% bzw. 32,8%). Das Merkmal ist damit sowohl zwischen den Studien als auch innerhalb der Studien gleich verteilt. Die Randomisierung wurde in der Studie TITAN außerdem nach der Vorbehandlung mit Docetaxel stratifiziert. In beiden Armen haben etwa 11% (11,0% bzw. 10,4%) eine Vorbehandlung mit Docetaxel erhalten. In der Studie ARANOTE war eine Vorbehandlung mit Docetaxel nicht erlaubt.

In der Studie ARANOTE wurde die Randomisierung nach Vorhandensein von viszerale Metastasen zu Baseline stratifiziert. In beiden Studien traten viszerale Metastasen zu Baseline zwischen 10,7% und 13,7% auf und sind damit sowohl zwischen den Studien als auch innerhalb der Studien gleich verteilt (ARANOTE: 11,9% bzw. 12,1%, TITAN: 10,7% bzw. 13,7%). Ein weiterer Faktor, nachdem die Randomisierung der Studie ARANOTE stratifiziert wurde, ist nach vorheriger lokaler Therapie zu Baseline. In der Studie ARANOTE hatten etwa 18% (17,9%) der Patienten im Vorfeld eine lokale Therapie erhalten und in der Studie TITAN etwa 8% (9,0% bzw. 7,2%) der Patienten. Somit ist das Merkmal innerhalb der Studie jeweils gleich verteilt.

Zusätzliche Informationen zum Studiendesign und zur Intervention sind in Tabelle 4-66 und Tabelle 4-67 beschrieben. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-68 und Tabelle 4-69 dargestellt.

Das Studiendesign der Studien ARANOTE und TITAN ist nahezu identisch. Trotz den Unterschieden in den Stratifizierungsfaktoren sind die Merkmale sowohl innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien gleich verteilt. Eine Vergleichbarkeit im Studiendesign der Studien ARANOTE und TITAN ist somit gegeben.

Studienpopulation

ARANOTE

Eingeschlossen wurden männliche Erwachsene mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakarzinom.

Patienten der ARANOTE-Studie waren in beiden Studienarme im Median 70 Jahre alt. Die meisten Patienten waren weißer Abstammung (56,3% vs. 56,1%), gefolgt von asiatischer Abstammung (32,3% vs. 29,1%). Im Darolutamid + ADT-Arm wurden 32,5% der Patienten und im Placebo + ADT-Arm 34,5% der Patienten aus Europa und dem nordamerikanischen Raum eingeschlossen. Dabei war der Großteil der Patienten nicht-hispanisch oder nicht-lateinamerikanisch (74,9% vs. 70,4%). Im Median waren die Patienten 72,5 kg bzw. 73,3 kg schwer. Etwa die Hälfte der Patientenpopulation hatte einen ECOG-PS von 0 (52,7% vs. 43,9%). Im Median lag das PSA bei 21,40 ng/mL im Darolutamid + ADT-Arm bzw. bei 21,21 ng/mL im Placebo + ADT-Arm. Viszerale Metastasen gemäß IWRS lagen bei 11,9% der Patienten im Darolutamid + ADT-Arm bzw. bei 12,1% der Patienten im Placebo + ADT-Arm vor. Ein Gleason-Score ≥ 8 trat bei 69,7% der Teilnehmer im Darolutamid + ADT-Arm und bei 65,5% im Placebo + ADT-Arm auf. Über zwei Drittel im Darolutamid + ADT-Arm (70,6%) bzw. der Patienten im Placebo + ADT-Arm (70,4%) hatten hinsichtlich des Erkrankungsausmaßes eine High Volume-Erkrankung. Die meisten Patienten (82,1%) hatten zu Baseline keine lokalisierte Therapie. Eine Vorbehandlung mit Docetaxel war in der Studie ARANOTE nicht erlaubt.

Von den 889 eingeschlossenen Patienten brachen 220 das Screening ab, so dass 446 Patienten für die Behandlung mit Darolutamid + ADT sowie 223 Patienten für die Behandlung mit Placebo + ADT im Verhältnis 2 zu 1 randomisiert wurden. Die Behandlung mit Darolutamid + ADT wurde von 203 Patienten (45,5%) abgebrochen, während es im Placebo + ADT Behandlungsarm 160 Patienten (71,7%) waren. Häufige Gründe hierfür waren Progress (26,9% bzw. 45,3%), Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten (7,6% bzw. 9,9%) sowie UE (6,3% bzw. 9,9%). Zur primären Analyse waren insgesamt 240 Patienten unter Behandlung mit Darolutamid + ADT (53,8%) bzw. 63 unter Behandlung mit Placebo + ADT (28,3%).

TITAN

Eingeschlossen wurden männliche Erwachsene mit diagnostiziertem, metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom. Alle Patienten haben einen ECOG-PS von 0 oder 1. Die Vorbehandlung ist beschränkt auf Docetaxel (maximal 6 Zyklen ohne Progression) und ADT für maximal 6 Monate bei metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakarzinom und maximal 3 Jahre bei lokalem Prostatakarzinom.

Patienten der Studie TITAN waren im Median zwischen 68 und 69 Jahre alt. Die meisten Patienten waren weißer Abstammung (67,4% vs. 69,3%), gefolgt von asiatischer Abstammung (22,7% vs. 20,9%). Sowohl im Apalutamid + ADT-Arm als auch im Placebo + ADT-Arm wurden etwa 33% (33,0% vs. 32,8%) der Patienten aus Europa und nordamerikanischem Raum eingeschlossen. Dabei war der Großteil der Patienten nicht-hispanisch oder nicht-

lateinamerikanisch (81,0% vs. 81,2%). Im Median waren die Patienten 76,6 kg bzw. 77,0 kg schwer.

Einen ECOG-PS von 0 wiesen in dem Apalutamid + ADT-Arm 62,5% und im Placebo + ADT-Arm 66,0% der Patienten auf. Die PSA-Konzentration im Serum zu Studienbeginn betrug im Median 5,97 ng/mL im Apalutamid + ADT-Arm und 4,02 ng/mL im ADT-Arm. Viszerale Metastasen gemäß IWRS lagen bei 10,7% der Patienten im Apalutamid + ADT-Arm bzw. bei 13,7% der Patienten im Placebo + ADT-Arm vor. Ein Gleason-Score ≥ 8 trat bei 66,9% der Teilnehmer im Apalutamid + ADT-Arm und bei 67,9% im Placebo + ADT-Arm auf. Etwa zwei Drittel der Patienten im Apalutamid + ADT-Arm (61,9%) bzw. im Placebo + ADT-Arm (63,6%) hatten hinsichtlich des Erkrankungsausmaßes eine High Volume-Erkrankung. Die meisten Patienten (91,0% vs. 92,8%) hatten zu Baseline keine lokalisierte Therapie. Eine Vorbehandlung mit Docetaxel wiesen im Apalutamid + ADT-Arm 11,0% und im Placebo + ADT-Arm 10,4% der Patienten auf.

Von den 1.545 eingeschlossenen Patienten brachen 493 das Screening ab, so dass 525 Patienten für die Behandlung mit Apalutamid + ADT sowie 527 Patienten für die Behandlung mit Placebo + ADT im Verhältnis 1 zu 1 randomisiert wurden. Die Behandlung mit Apalutamid + ADT wurde von 177 Patienten (33,7%) abgebrochen, während es im Placebo + ADT Behandlungsarm 284 Patienten (53,9%) waren. Häufige Gründe hierfür waren Progress (18,9% bzw. 52,6%), UE (7,4% bzw. 3,2%) sowie Rücknahme der Einverständniserklärung durch den Patienten (4,2% bzw. 4,4%). Zur primären Analyse waren insgesamt 347 Patienten unter Behandlung mit Apalutamid + ADT (66,1%) bzw. 243 unter Behandlung mit Placebo + ADT (46,1%).

Vergleichbarkeit der Studienpopulation

Die Patientenpopulationen der Studien ARANOTE und TITAN waren im Alter, in der Abstammung, der Ethnizität, der geografischen Region und im Gewicht vergleichbar.

Die wesentlichen krankheitsspezifischen Charakteristika, wie das Vorhandensein von viszerale Metastasen sowie die Einteilung nach dem Gleason-Score, sind nahezu identisch sowohl innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien verteilt.

Unterschiedliche Verteilungen mit einem Unterschied von jeweils etwa 10% zeigen sich im Erkrankungsausmaß, der lokalisierten Therapie sowie im ECOG-PS. Außerdem wurden zwischen den Studien unterschiedliche Werte für den PSA-Wert zu Baseline gemessen. Da die anderen wesentlichen krankheitsspezifischen Charakteristika innerhalb der Studie nur gering voneinander abwichen, wird dennoch von einer Vergleichbarkeit ausgegangen.

Ein weiterer Unterschied zwischen den Studien bestand darin, dass für Patienten in der Studie TITAN, im Gegensatz zur Studie ARANOTE eine Vorbehandlung mit Docetaxel erlaubt war. Eine analoge Situation im gleichen Anwendungsgebiet gab es in der Nutzenbewertung zu Apalutamid: Hier wurde ein adjustierter indirekter Vergleich mit der RCT STAMPEDE zur Nutzenbewertung vorgelegt. In der Studie STAMPEDE war analog zur RCT ARANOTE eine Vorbehandlung mit Docetaxel nicht erlaubt. Hier führte das IQWiG an, dass aufgrund der

geringen Anteile der Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung (11%) in der Studie TITAN diesbezüglich von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulation der Studien ausgegangen werden kann [89]. In dieser Nutzenbewertung wird der Einschätzung des IQWiG gefolgt und es wird von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienpopulationen ausgegangen.

In der Patientendisposition zeigen sich Unterschiede aufgrund des Randomisierungsverhältnisses und der nicht identischen Beobachtungszeit. Es ist anzumerken, dass der Vergleich der Abbruchgründe nicht direkt möglich ist, da es sich in beiden Fällen nicht um die Hauptgründe des Abbruchs handelt. Allerdings zeigen die Ergebnisse, dass sich die wesentlichen Gründe (Progression, Rücknahme des Einverständnisses durch den Patienten sowie UE) durchaus überschneiden. Insgesamt wird dadurch die Ähnlichkeit der Studienpopulation nicht generell infrage gestellt.

Die Patientencharakteristika sind sowohl zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der jeweiligen Studie als auch zwischen den beiden Studien weitestgehend gleich verteilt (siehe Tabelle 4-69 bis Tabelle 4-70). Eine Vergleichbarkeit in der Studienpopulation der Studien ARANOTE und TITAN ist somit gegeben.

Zeitraum und Begleitmedikation

ARANOTE

Die Studie ARANOTE wurde am 23. Februar 2021 (Erster Patient erste Visite) gestartet. Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 07. Juni 2024.

TITAN

Initiiert wurde die TITAN-Studie am 9. Dezember 2015 (Datum der schriftlichen Zustimmung zur Einverständniserklärung des ersten Patienten). Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den Datenschnitt vom 23. November 2018.

Vergleichbarkeit des Zeitraums und der Begleitmedikation

Zwischen den Studien ergeben sich Unterschiede in Bezug auf die Rekrutierungszeiträume und somit auch auf die potenzielle Verfügbarkeit von Begleit- und Folgetherapien. Bezüglich Folgetherapien in der TITAN-Studie liegt die Information vor, dass hier überwiegend Docetaxel, Abirateron und Enzalutamid zum Einsatz kamen [88]. Dies deckt sich mit den Anteilen der Folgetherapien in der ARANOTE-Studie, in der Docetaxel (10,3% im Darolutamid-Arm vs. 20,6% im Placebo-Arm), Abirateron (5,8% vs. 9,4%) und Enzalutamid (1,3% vs. 5,4%) als häufigste Folgetherapien dokumentiert wurden [36]. Bezüglich Begleitmedikation bestanden in den beiden Studien vergleichbare Vorgaben. So war sowohl in ARANOTE als auch in TITAN u. a. die Gabe von Immuntherapie, Chemotherapie, anderer Antiandrogene, systemischer Ketoconazol-Therapie oder Radiopharmazeutika ausgeschlossen. Somit ergeben sich aus den unterschiedlichen Rekrutierungszeitpunkten keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studien hinsichtlich Begleit- und Folgetherapien.

Studienmedikation und Brückenkomparator

ARANOTE

Im Rahmen der Studie ARANOTE nahmen die Patienten fachinformationskonform Darolutamid 600 mg (entsprechend 2 Tabletten à 300 mg) oder Placebo (entsprechend 2 Tabletten) oral 2x täglich jeweils in Kombination mit ADT nach Wahl des Arztes in Form von GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder operativer Kastration ein. Die ADT musste zu Studienbeginn und nicht mehr als 12 Wochen vor Randomisierung gestartet haben.

TITAN

Die Studienteilnehmer erhielten fachinformationskonform 240 mg Apalutamid (entsprechend 4 Tabletten à 60 mg) oder Placebo (dem Prüfpräparat entsprechend 4 Tabletten à 60 mg) oral 1x täglich jeweils in Kombination mit ADT in Form von GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder operativer Kastration. Die ADT musste mindestens 14 Tage und nicht mehr als 6 Monate vor Randomisierung gestartet haben.

Vergleichbarkeit des Brückenkomparators

Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte sowohl in der ARANOTE-Studie als auch in der TITAN-Studie entsprechend den Fachinformationen. Der Brückenkomparator Placebo wurde jeweils oral verabreicht, um die Verblindung zu gewährleisten. In beiden Studien wurde das Prüfmedikament in Kombination mit einer ADT nach Wahl des Arztes verabreicht.

Hinsichtlich der Vergleichbarkeit des Brückenkomparators liegen insofern Unterschiede vor, als dass in der TITAN-Studie die Behandlung mit ADT bereits bis zu 6 Monaten vor Randomisierung begonnen haben konnte, während in der ARANOTE-Studie die ADT innerhalb von 12 Wochen vor Randomisierung begonnen werden sollte. In den Nutzenbewertungen zu den Wirkstoffen Enzalutamid und Apalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde sowohl für die Studien STAMPEDE und TITAN als auch die Studien STAMPEDE und ARCHES jeweils die Ähnlichkeitsannahme für den indirekten Vergleich trotz bestehender Unterschiede in den Vorbehandlungen mit ADT nicht verworfen [92, 98]. Hier war in der STAMPEDE-Studie eine ADT vor Studienbeginn nicht erlaubt, während sie in den anderen Studien jeweils akzeptiert war. Anders als bei den beschriebenen Vergleichen mit der STAMPEDE-Studie wurde sowohl in der ARANOTE- als auch in der TITAN-Studie die ADT vor Randomisierung begonnen (in der ARANOTE-Studie traf dies lediglich auf jeweils 1 Patient in den beiden Studienarmen nicht zu). In dieser Nutzenbewertung wird somit ebenfalls von einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studienmedikation und des Brückenkomparators ausgegangen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

ARANOTE

An der ARANOTE-Studie nahmen 133 Studienzentren in 15 Ländern/Regionen teil. Die meisten Patienten (Darolutamid + ADT: 42% bzw. Placebo + ADT: 40%) wurden außerhalb von Asien und Lateinamerika in Australien, Kanada, Neuseeland, Südafrika oder Europa eingeschlossen. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (jeweils 56% in beiden

Studienarmen) war weißer Abstammung. Das mediane Alter der Patienten betrug in beiden Studienarmen 70 Jahre (Spannen: 43-93 Jahre bzw. 45-91 Jahre). Dieses Alter ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter (71 Jahre) von Prostatakarzinompatienten in Deutschland (erhoben im Jahr 2020) [41]. Somit ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

TITAN

Die TITAN-Studie wurde in 260 Zentren in 23 Ländern in Europa, Asien, Australien, Russland, Kanada und den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt. Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten (Apalutamid + ADT: 67,4% vs. Placebo + ADT: 69,3%) war weißer Abstammung. Das mediane Alter der Patienten betrug 69 Jahre (Spannen: 45-94 Jahre) bzw. 68 Jahre (Spanne: 43-90 Jahre). Dieses Alter ist vergleichbar mit dem mittleren Erkrankungsalter (71 Jahre) von Prostatakarzinompatienten in Deutschland (erhoben im Jahr 2020) [41]. Es wird davon ausgegangen, dass auch die Ergebnisse der TITAN-Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.1.2.2 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 4-71: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCTs 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			
ARANOTE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TITAN	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARANOTE

In der Studie ARANOTE wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste erstellt und die Randomisierungsnummer verwendet, um die Probanden einem Studienarm zuzuordnen. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE auf Studienebene als niedrig bewertet.

TITAN

In der Studie TITAN ist die Randomisierung zentralisiert erfolgt und wurde durch ein IWRS unterstützt. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial, analog der Einschätzung des IQWiG, der Studie TITAN auf Studienebene als niedrig bewertet [89].

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 4-72: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCTs für indirekte Vergleiche

Nutzendimensionen	Endpunkt	Studie ARANOTE	Studie TITAN
Mortalität	Gesamtüberleben	ja	ja
Morbidity/ Symptomatik	Symptomatische skelettale Ereignisse	ja	ja
	Schmerz gemessen anhand des BPI-SF	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	FACT-P	ja	ja
Verträglichkeit und Sicherheit	UE	ja	ja
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

4.3.2.1.3.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCTs

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT
1	ARANOTE	•	•	
1	TITAN		•	•
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

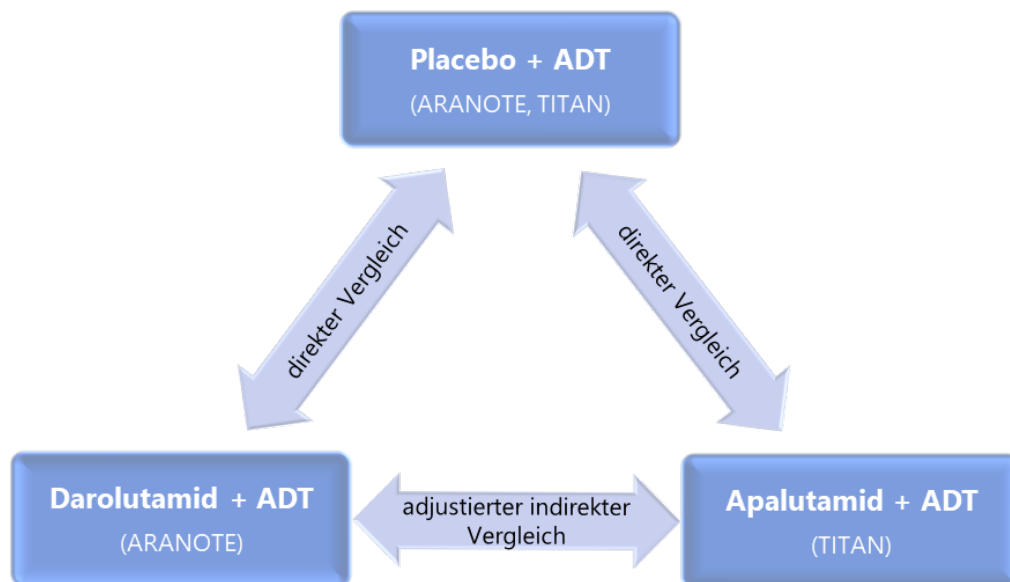


Abbildung 4-34 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt Gesamtüberleben

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Zur Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben wird ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Darolutamid-Studie ARANOTE sowie der Apalutamid-Studie TITAN unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Die Operationalisierung der Studie ARANOTE findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.
TITAN	Das Gesamtüberleben definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod ungeachtet der Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der Auswertung am Leben sind, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem sie noch am Leben waren, zensiert. <u>Statistische Analysen:</u> Die Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die Endpunkte wurden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Hazard Ratios, mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert, wurden zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet. Für die Studie TITAN wurde stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geografischer Region (Nord-Amerika/EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TITAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARANOTE

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet.

TITAN

Das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN analog der Einschätzung des IQWiG für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet [89].

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

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Indirekter Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN							
Gesamtüberleben	103/446 (23,1)	60/223 (26,9)	0,81 [0,59; 1,12]	83/525 (15,8)	117/527 (22,2)	0,67 [0,51; 0,89]	1,21 [0,79; 1,86] 0,3753
HR <1 beim Behandlungseffekt des ITC bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher der beiden RCTs ARANOTE und TITAN zeigte hinsichtlich des Gesamtüberlebens keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Kaplan-Meier-Kurve der Studie ARANOTE findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.1. Die Kaplan-Meier-Kurve für die Studie TITAN kann Abbildung 4-35 entnommen werden.

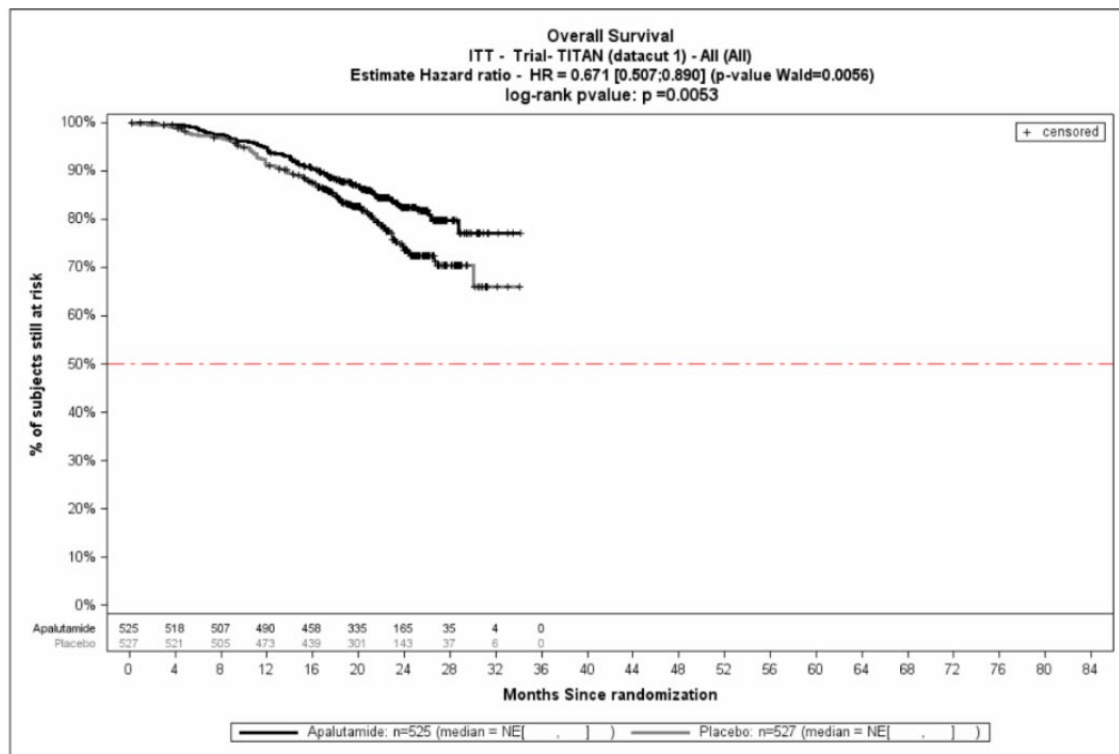


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Da für den adjustierten indirekten Vergleich nur die RCT ARANOTE und die RCT TITAN identifiziert und herangezogen wurden, ist eine Metaanalyse und die damit verbundene Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht sinnvoll.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Da keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

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 Symptomatische skelettale Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT
1	ARANOTE	•	•	
1	TITAN		•	•
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

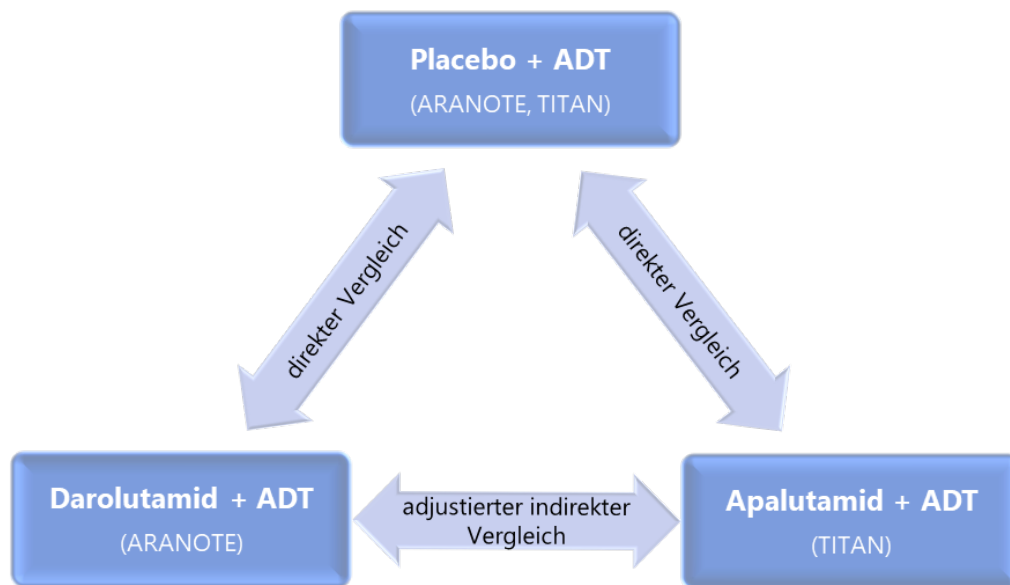


Abbildung 4-36 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Zur Bewertung des Endpunkts symptomatische skelettale Ereignisse wird ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Darolutamid-Studie ARANOTE sowie der Apalutamid-Studie TITAN unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von symptomatische skelettale Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Die Operationalisierung der Studie ARANOTE findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.
TITAN	Der Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses. Symptomatische skelettale Ereignisse sind: • Durchführung einer Knochenbestrahlung • Auftreten einer neuen symptomatischen pathologischen Fraktur • Auftreten einer Rückenmarkskompression • Chirurgischer Eingriff am Knochen. Patienten, die kein skelettbezogenes Ereignis zum Zeitpunkt der Analyse erfahren haben, werden zum letzten bekannten Zeitpunkt, zu welchem kein Ereignis vorlag, zensiert. <u>Statistische Analysen:</u> Die Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die Endpunkte wurden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Hazard Ratios, mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert, wurden zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet. Für die Studie TITAN wurde stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. >7 Monate), geografischer Region (Nord-Amerika/EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein).
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für symptomatische skelettale Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TITAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARANOTE

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse als niedrig bewertet.

TITAN

Das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN analog der Einschätzung des IQWiG für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse als niedrig bewertet [89].

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

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse für symptomatische skelettale Ereignisse aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Indirekter Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN							
Symptomatische skelettale Ereignisse	28/446 (6,3)	16/223 (7,2)	0,83 [0,45; 1,53]	53/525 (10,1)	64/527 (12,1)	0,80 [0,56; 1,15]	1,03 [0,51; 2,11] 0,9303
HR <1 beim Behandlungseffekt des ITC bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher der beiden RCTs ARANOTE und TITAN zeigte hinsichtlich der symptomatischen skelettalen Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Die Kaplan-Meier-Kurve der Studie ARANOTE findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2. Die Kaplan-Meier-Kurve für die Studie TITAN kann Abbildung 4-37 entnommen werden.

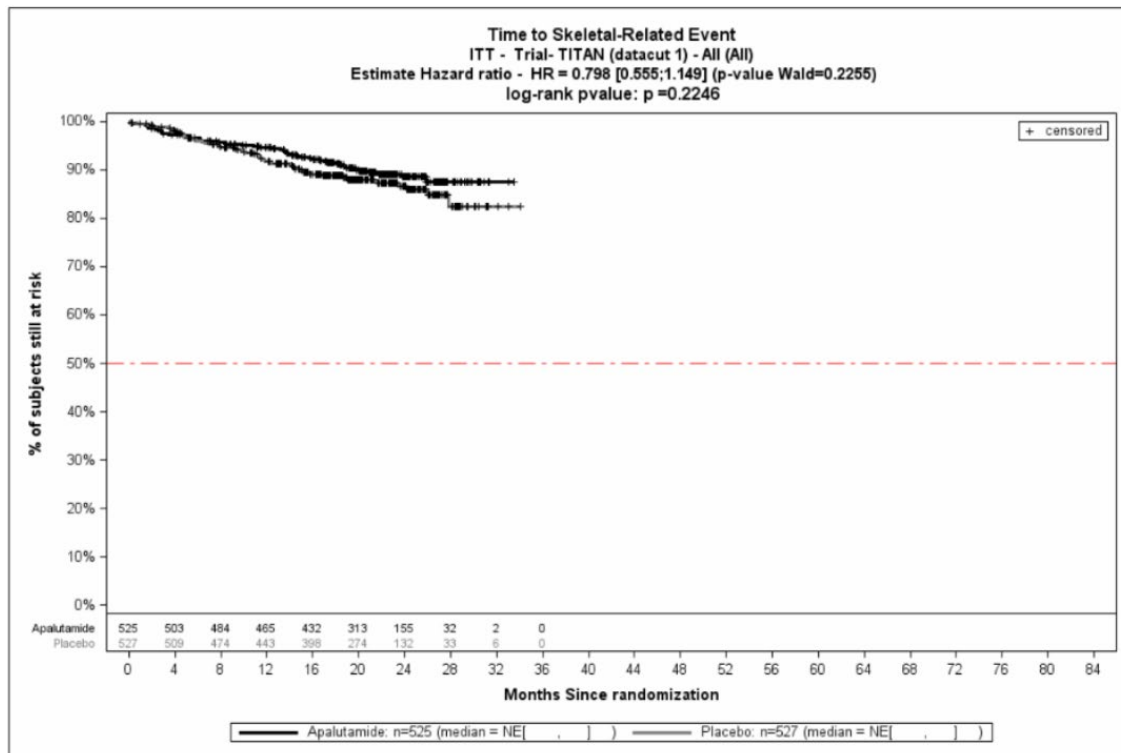


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für symptomatische skelettale Ereignisse (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Da für den adjustierten indirekten Vergleich nur die RCT ARANOTE und die RCT TITAN herangezogen und somit keine Metaanalyse durchgeführt wird, ist die Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht notwendig.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Da keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

4.3.2.1.3.3 Schmerz gemessen anhand des BPI-SF – indirekte Vergleiche aus RCTs

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT
1	ARANOTE	•	•	
1	TITAN		•	•
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

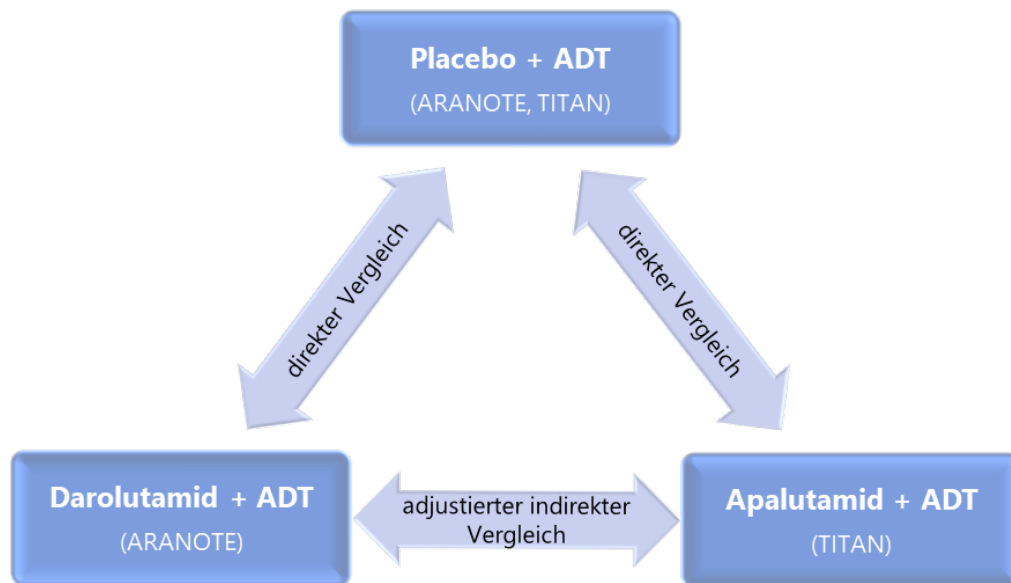


Abbildung 4-38 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt Schmerz gemessen anhand des BPI-SF

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Zur Bewertung des Endpunkts Schmerz gemessen anhand des BPI-SF wird ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Darolutamid-Studie ARANOTE sowie der Apalutamid-Studie TITAN unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung von Schmerz gemessen anhand des BPI-SF

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Die Operationalisierung der Studie ARANOTE findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.
TITAN	Schmerz gemessen anhand des BPI-SF <u>Stärkster Schmerz</u> Der Wirksamkeitsendpunkt stärkster Schmerz (BPI-SF-Item 3) wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung des BPI-SF-Item 3 um mindestens 2 Punkte. Die Veränderung muss an zwei aufeinanderfolgenden Visiten berichtet werden, die ≥ 4 Wochen auseinanderliegen. <u>Schmerzbeeinträchtigung</u> Der Wirksamkeitsendpunkt Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF-Items 9a-9g) setzt sich zusammen aus der allgemeinen Aktivität (Item 9a), der Stimmung (Item 9b), dem Gehvermögen (Item 9c), der normalen Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9d), der Beziehung zu anderen Menschen (Item 9e), dem Schlaf (Item 9f) und der Lebensfreude (Item 9g). Für die Analyse der Domäne zur Beeinträchtigung durch Schmerzen wird der Mittelwert aus den Antworten zu den sieben Fragen 9a-9g gebildet. Der Mittelwert kann zur Analyse verwendet werden, wenn mindestens vier der sieben Fragen ausgefüllt wurden. Jede Skala

Studie	Operationalisierung
	kann Werte von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (stärkste Beeinträchtigung) annehmen. Der Endpunkt wurde sowohl für die Verbesserung als auch bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes dargestellt. Der Wirksamkeitsendpunkt Schmerzbeeinträchtigung (BPI-SF-Item 9a-9g) wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung des Mittelwertes der Items 9a-9g um mindestens 2 Punkte. <u>Statistische Analysen:</u> Die Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die Endpunkte wurden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Hazard Ratios, mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert, wurden zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet. Für die Studie TITAN wurde stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geografischer Region (Nord-Amerika/EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein). <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Der BPI-SF wurde zur Baseline und zu Tag 1 eines jeden Zyklus bis zum Abbruch der Studienmedikation, einschließlich des Behandlungsendes (es sei denn, die Erhebung liegt innerhalb des vorherigen Zyklus) erhoben. Das darin beinhaltete Tagebuch für 7 Tage wurde innerhalb der Woche, die zur regulären zyklischen Visite führt, erhoben. Der finale Erhebungstag deckt sich mit dem Tag der regulären Visite. In der Nachbeobachtungsphase wurde das siebentägige Tagebuch zu jedem vierten Zyklus, für die sechs Tage vor und dem Tag der Visite, bis zu 12 Monaten nach Behandlungsende erhoben. Zur Analyse der BPI-Skalen wurden die Durchschnittswerte der siebentägigen Tagebücher (Minimum Daten von einem Tag) herangezogen.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TITAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARANOTE

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE für den Endpunkt Schmerz gemessen anhand des BPI-SF als niedrig bewertet.

TITAN

Das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN für den Endpunkt Schmerz gemessen anhand des BPI-SF als niedrig bewertet.

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

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Schmerz gemessen anhand des BPI-SF aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungs- effekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Indirekter Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN							
Stärkster Schmerz ^a							
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung ^b	94/446 (21,1)	33/223 (14,8)	1,39 [0,94; 2,07]	89/525 (17,0)	65/527 (12,3)	1,40 [1,01; 1,93]	1,00 [0,60; 1,66] 0,9862
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung ^c	79/446 (17,7)	47/223 (21,1)	0,77 [0,54; 1,11]	151/525 (28,8)	173/527 (32,8)	0,86 [0,69; 1,07]	0,90 [0,59; 1,37] 0,6204
Schmerzbeeinträchtigung							
Zeit bis zur ersten Verbesserung ^b	82/446 (18,4)	33/223 (14,8)	1,23 [0,82; 1,84]	40/525 (7,6)	43/527 (8,2)	0,92 [0,60; 1,41]	1,33 [0,74; 2,40] 0,3391
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ^c	132/446 (29,6)	91/223 (40,8)	0,64 [0,49; 0,83]	91/525 (17,3)	106/527 (20,1)	0,84 [0,63; 1,11]	0,76 [0,52; 1,12] 0,1614
a: Für den stärksten Schmerz wird aufgrund von Datenverfügbarkeit die bestätigte Verbesserung bzw. Verschlechterung betrachtet.							
b: Bei der Zeit bis zur Verbesserung bedeutet HR >1 beim Behandlungseffekt des ITC einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT.							
c: Bei der Zeit bis zur Verschlechterung bedeutet HR <1 beim Behandlungseffekt des ITC einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher der beiden RCTs ARANOTE und TITAN zeigte hinsichtlich Schmerz gemessen anhand des BPI-SF keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Kaplan-Meier-Kurven der Studie ARANOTE finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Studie TITAN können den nachfolgenden Abbildungen entnommen werden.

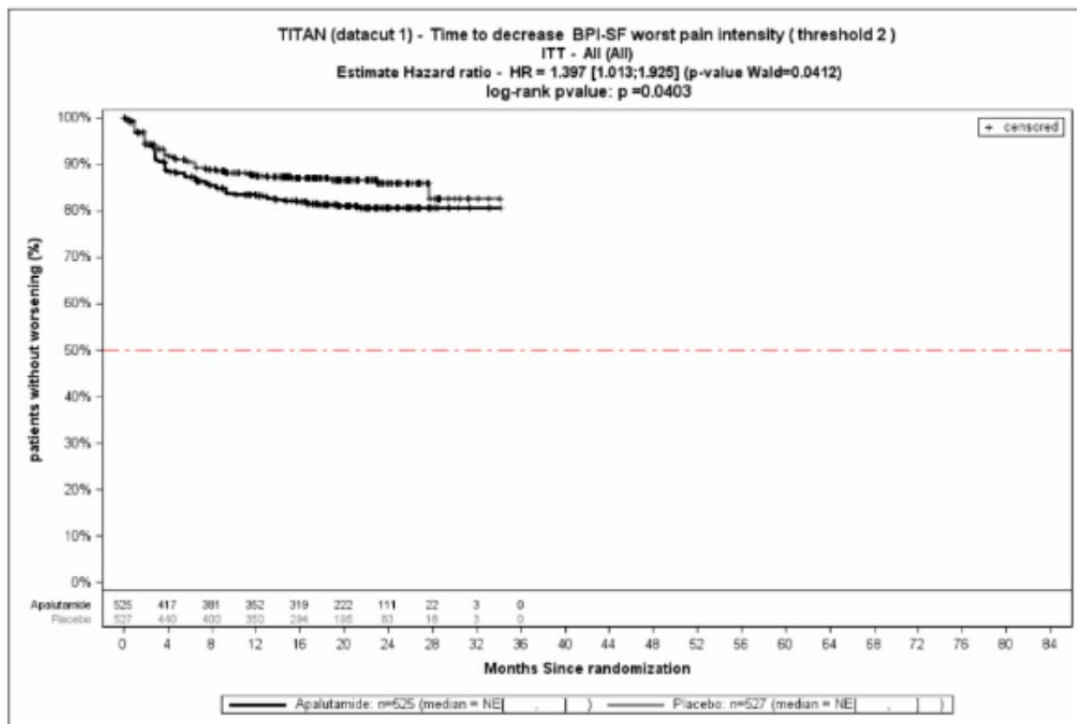


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für zur bestätigten Verbesserung des stärksten Schmerzes (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

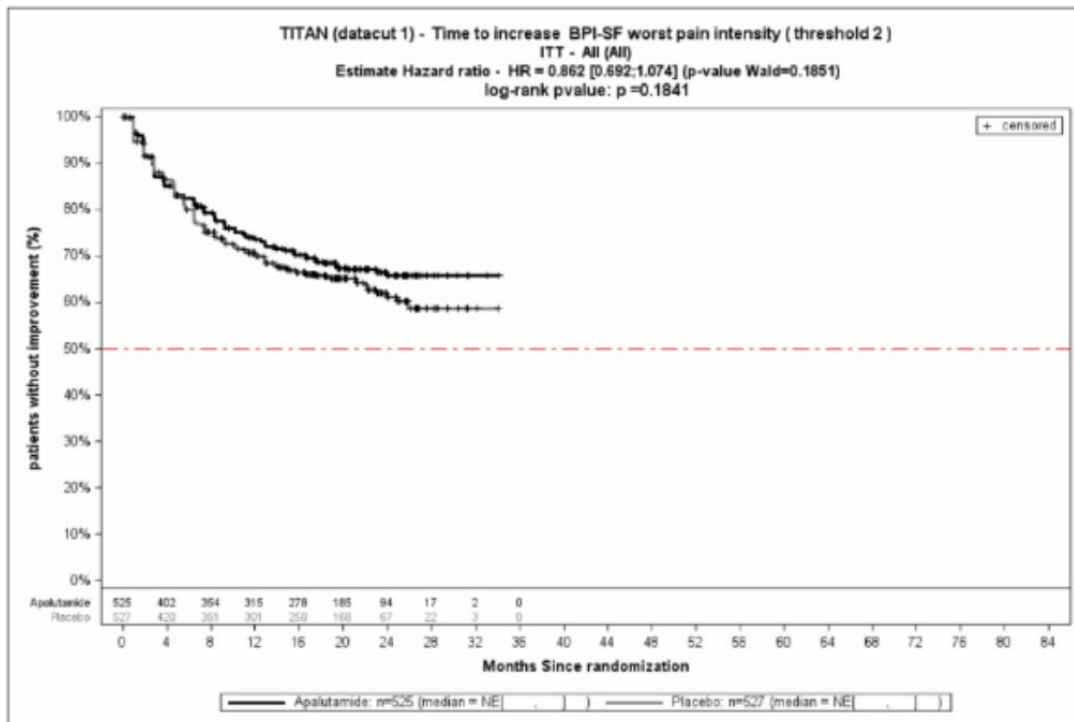


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

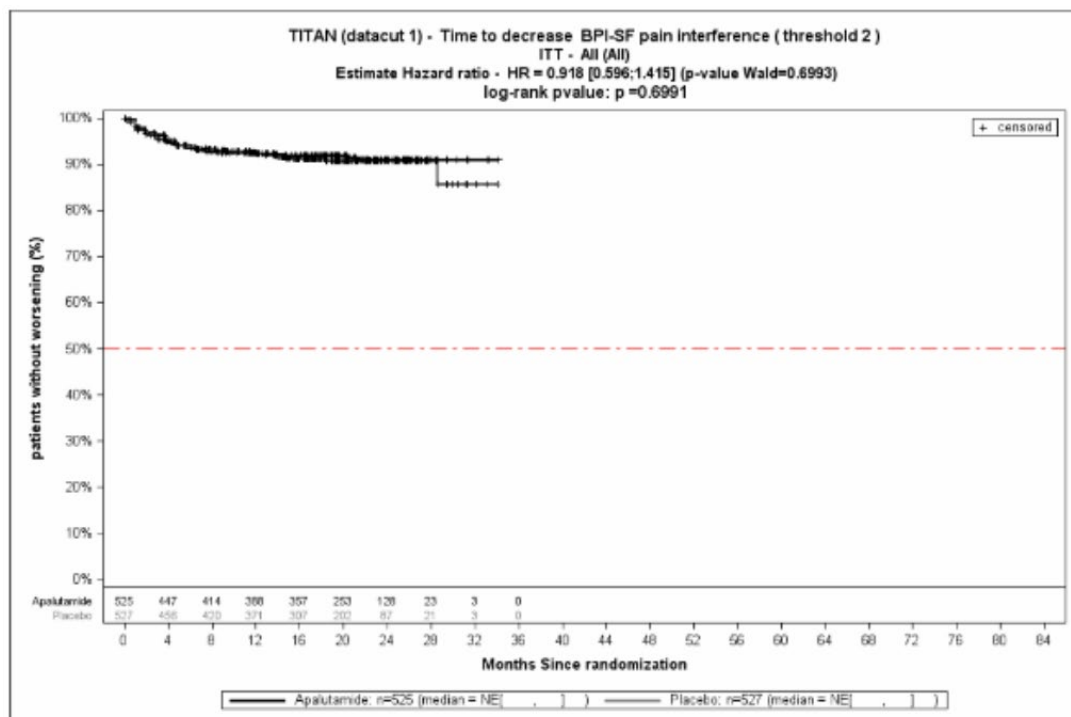


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

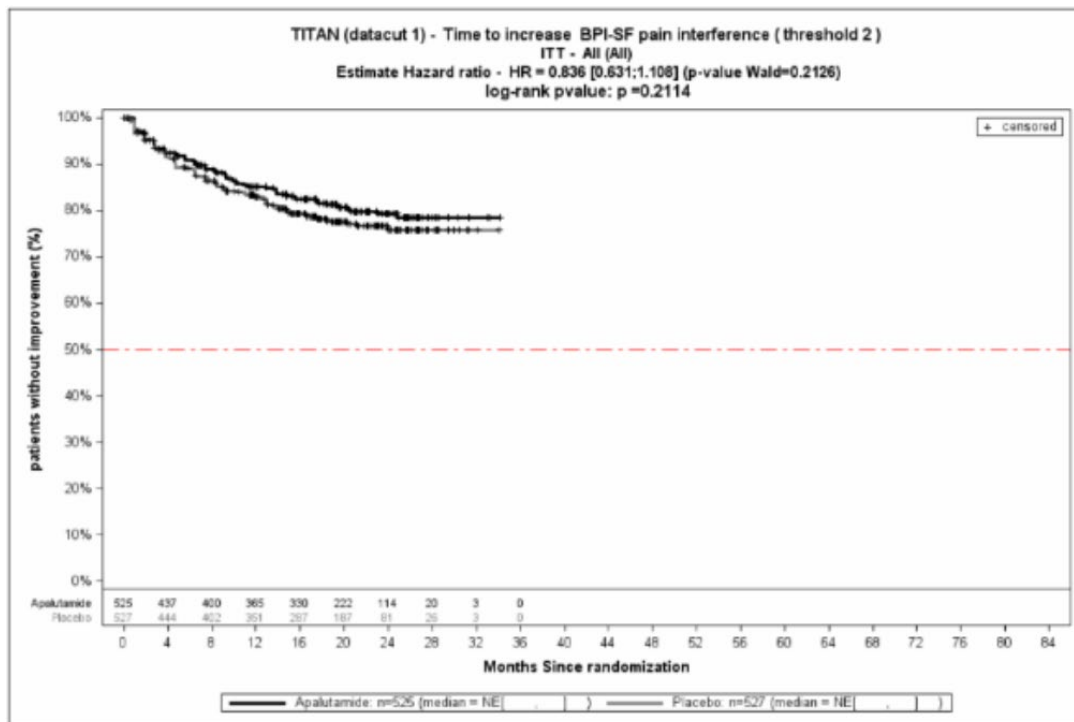


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Da für den adjustierten indirekten Vergleich nur die RCT ARANOTE und die RCT TITAN identifiziert und herangezogen wurden, ist eine Metaanalyse und die damit verbundene Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht sinnvoll.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Da keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P – indirekte Vergleiche aus RCTs

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-85: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT
1	ARANOTE	•	•	
1	TITAN		•	•
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

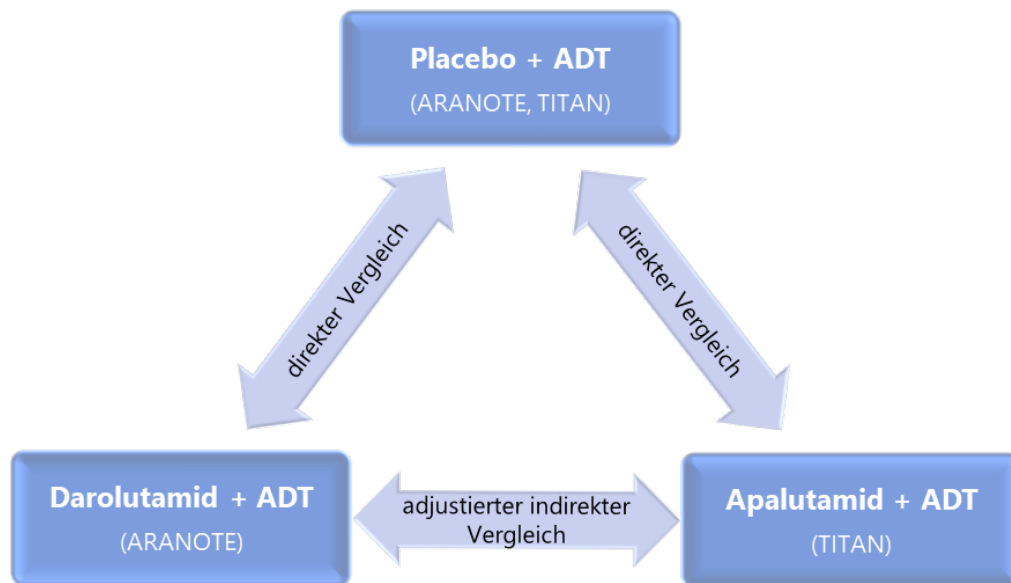


Abbildung 4-43 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt FACT-P

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Zur Bewertung des Endpunkts FACT-P wird ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Darolutamid-Studie ARANOTE sowie der Apalutamid-Studie TITAN unter Verwendung des Brückenkomparsators der ADT erfolgt.

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung von FACT-P

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Die Operationalisierung der Studie ARANOTE findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6. Da keine entsprechenden Daten aus der TITAN-Studie verfügbar sind, kann eine Verbesserung/Verschlechterung um 15% der jeweiligen Skalenspannweite nur in der ARANOTE-Studie untersucht werden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.6). Für den indirekten Vergleich der beiden RCTs ARANOTE und TITAN kann aus diesem Grund nur die Verbesserung/Verschlechterung um 10 Punkte im Gesamtscore und die Verbesserung/Verschlechterung um 3 Punkte in den Teilskalen des FACT-P betrachtet.
TITAN	Die Zeit bis zum Ansprechen im FACT-P Gesamtscore wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores um mindestens 10 Punkte (validierter Schwellenwert). Die Zeit bis zum Ansprechen in den jeweiligen Teilskalen wurde definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur erstmaligen Verbesserung bzw. Verschlechterung der FACT-P Teilskala um mindestens 3 Punkte (validierte Schwellenwerte). <u>Statistische Analysen:</u> Die Analysen wurden auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Die Endpunkte wurden mittels Ereigniszeitanalysen ausgewertet. Hazard Ratios, mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert, wurden zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Cox-Modell für proportionale Hazards berechnet. Für die Studie TITAN wurde stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. > 7 Monate), geografischer Region (Nord-Amerika/EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein). <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung des FACT-P erfolgte zur Baseline und anschließend an jedem ersten Tag der Zyklen 2, 3, 4, 5, 6, 7 und anschließend alle zwei Zyklen bis zum Behandlungsende und wurde in der Nachbeobachtungsphase alle vier Monate bis zum Monat 12 nach Behandlungsende erhoben.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-87: Bewertung des Verzerrungspotenzials für FACT-P in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TITAN	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARANOTE

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE für den Endpunkt FACT-P als niedrig bewertet.

TITAN

Das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle randomisierten Patienten (FAS) in die Analyse eingeschlossen wurden. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN analog der Einschätzung des IQWiG für den Endpunkt FACT-P als niedrig bewertet.

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

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für FACT-P aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Indirekter Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN							
Zeit bis zur Verbesserung ^a um validierte Schwellenwerte							
Gesamtscore	245/446 (54,9)	110/223 (49,3)	1,08 [0,86; 1,35]	189/525 (36,0)	205/527 (38,9)	0,88 [0,72; 1,08]	1,23 [0,90; 1,66] 0,1879
PWB	167/446 (37,4)	77/223 (34,5)	1,05 [0,80; 1,37]	102/525 (19,4)	128/527 (24,3)	0,77 [0,59; 1,00]	1,36 [0,93; 1,98] 0,1093
SWB	216/446 (48,4)	96/223 (43,0)	1,06 [0,83; 1,35]	199/525 (37,9)	217/527 (41,2)	0,89 [0,73; 1,09]	1,19 [0,87; 1,63] 0,2744
EWB	209/446 (46,9)	102/223 (45,7)	0,93 [0,73; 1,18]	177/525 (33,7)	187/527 (35,5)	0,91 [0,73; 1,12]	1,02 [0,75; 1,40] 0,8841
FWB	259/446 (58,1)	108/223 (48,4)	1,19 [0,95; 1,49]	211/525 (40,2)	224/527 (42,5)	0,91 [0,75; 1,11]	1,31 [0,97; 1,77] 0,0791
PCS	277/446 (62,1)	135/223 (60,5)	0,92 [0,75; 1,13]	236/525 (45,0)	242/527 (45,9)	0,90 [0,74; 1,08]	1,02 [0,77; 1,34] 0,8869
Zeit bis zur Verschlechterung ^b um validierte Schwellenwerte							
Gesamtscore	236/446 (52,9)	136/223 (61,0)	0,76 [0,61; 0,93]	247/525 (47,0)	253/527 (48,0)	1,02 [0,85; 1,22]	0,74 [0,56; 0,98] 0,0345
PWB	257/446 (57,6)	131/223 (58,7)	0,88 [0,72; 1,09]	260/525 (49,5)	251/527 (47,6)	1,14 [0,95; 1,36]	0,78 [0,59; 1,02] 0,0697
SWB	247/446 (55,4)	135/223 (60,5)	0,80 [0,65; 0,99]	251/525 (47,8)	243/527 (46,1)	1,05 [0,87; 1,26]	0,77 [0,58; 1,01] 0,0603
EWB	220/446 (49,3)	117/223 (52,5)	0,88 [0,70; 1,10]	221/525 (42,1)	235/527 (44,6)	0,92 [0,76; 1,11]	0,96 [0,72; 1,29] 0,7794

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
FWB	247/446 (55,4)	137/223 (61,4)	0,78 [0,63; 0,96]	267/525 (50,9)	283/527 (53,7)	0,96 [0,81; 1,14]	0,81 [0,62; 1,06] 0,1311
PCS	255/446 (57,2)	139/223 (62,3)	0,82 [0,67; 1,01]	276/525 (52,6)	275/527 (52,2)	1,13 [0,95; 1,34]	0,73 [0,56; 0,95] 0,0207
a: Bei der Zeit bis zur Verbesserung bedeutet HR >1 beim Behandlungseffekt des ITC einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. b: Bei der Zeit bis zur Verschlechterung bedeutet HR <1 beim Behandlungseffekt des ITC einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher der beiden RCTs ARANOTE und TITAN zeigte hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand FACT-P Zeit bis zur Verschlechterung einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT (ARANOTE: 52,9% vs. 61,0%, TITAN: 47,0% vs. 48,0%, HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98], p-Wert: 0,0345). Der Unterschied zeigte sich ebenfalls in den Teilfragebögen des FACT-P, von denen der Teilfragebogen PCS ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil für Darolutamid + ADT bei der Verschlechterung zeigt (ARANOTE: 57,2% vs. 62,3%, TITAN: 52,6% vs. 52,2%, HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95], p-Wert: 0,0207). Die weiteren Kategorien für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P zeigen im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Kaplan-Meier-Kurven der Studie ARANOTE finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.6. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Studie TITAN können den nachfolgenden Abbildungen entnommen werden.

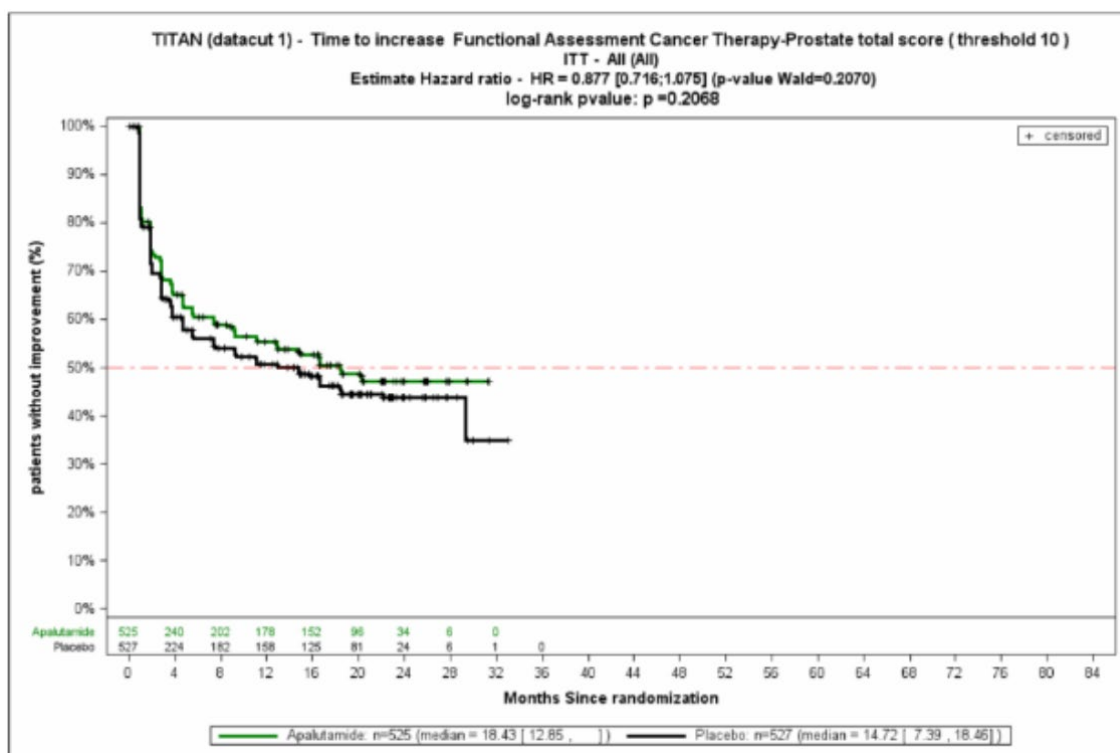


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verbesserung von FACT-P um 10 Punkte (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

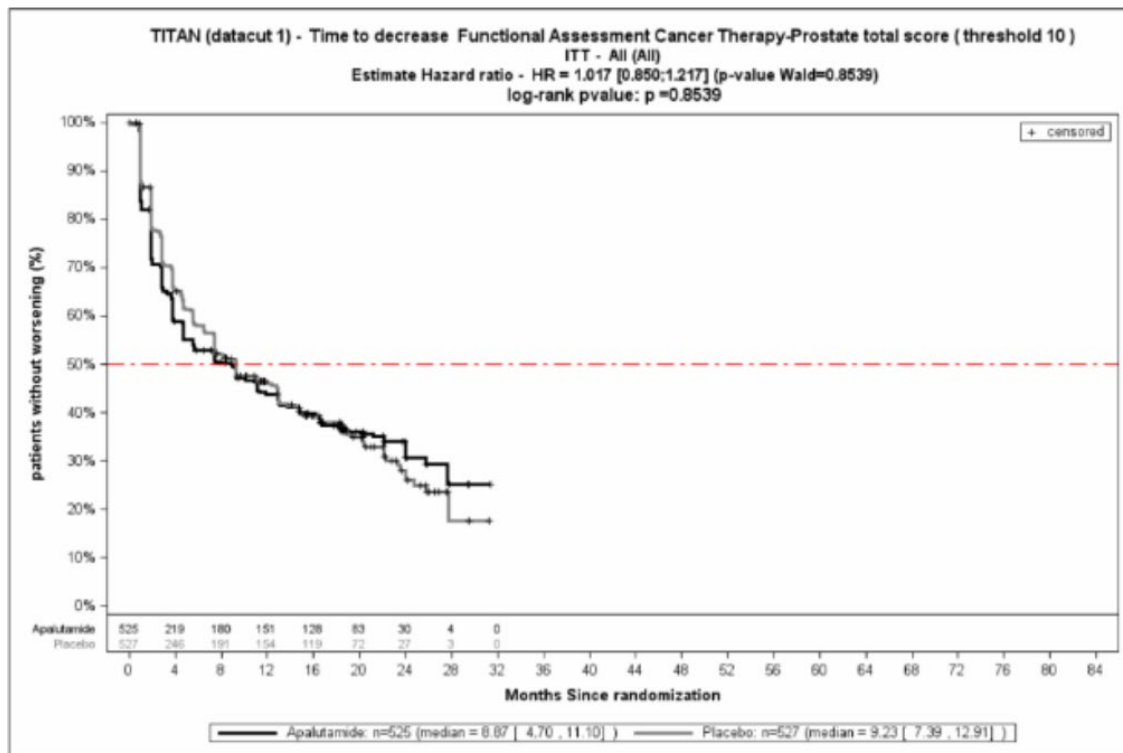


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur Verschlechterung von FACT-P um 10 Punkte (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

Kaplan-Meier-Kurven zu Teilfragebögen des FACT-P der Studie TITAN finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Da für den adjustierten indirekten Vergleich nur die RCT ARANOTE und die RCT TITAN identifiziert und herangezogen wurden, ist eine Metaanalyse und die damit verbundene Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht sinnvoll.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Da keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.5 Unerwünschte Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCTs

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-89: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Darolutamid + ADT	Placebo + ADT	Apalutamid + ADT
1	ARANOTE	•	•	
1	TITAN		•	•
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

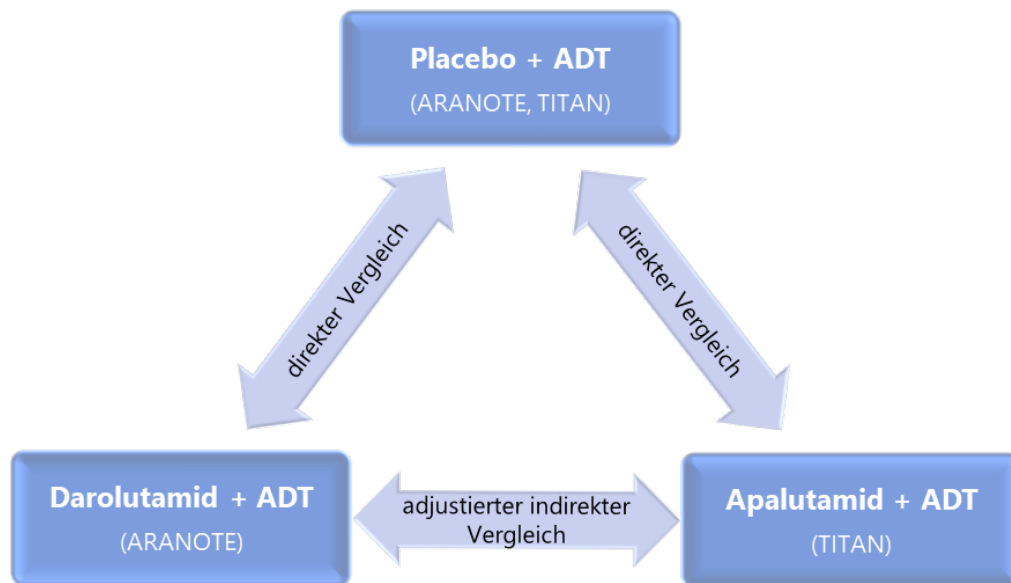


Abbildung 4-46 Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Zur Bewertung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ wird ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt, welcher auf Basis der Darolutamid-Studie ARANOTE sowie der Apalutamid-Studie TITAN unter Verwendung des Brückenkomparators der ADT erfolgt.

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

Tabelle 4-90: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
ARANOTE	Die Operationalisierung der Studie ARANOTE findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.7.
TITAN	Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für UE, die bis 30 Tage nach der Behandlung aufgetreten sind. Sie wurden kodiert gemäß MedDRA Version 20.0, die Einteilung des Schweregrads folgte der NCI-CTCAE 4.03 Folgende UE wurden berichtet: - Gesamtraten ○ UE ○ SUE ○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ○ UE, die zum Therapieabbruch der Studienmedikation führen - Häufige UE ○ UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten ○ SUE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten

Studie	Operationalisierung
	○ Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm auftraten UESI ^a: ○ Hautausschlag ○ Sturz ○ Krampfanfall ○ Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen Die Darstellung erfolgt jeweils für jegliche UESI, schwerwiegende UESI und schwere UESI (CTCAE-Grad ≥ 3). <u>Statistische Analysen:</u> Die Analyse basiert auf der Safety Population. Zur Analyse der UE wurde eine TTE-Analyse durchgeführt, um die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den Studienarmen zu berücksichtigen. Es wurde das Hazard Ratio (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable, stratifiziert nach Gleason-Score bei Diagnosestellung (≤ 7 Monate vs. >7 Monate), geografischer Region (Nord-Amerika/EU vs. andere Länder) sowie nach Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein)
a: Es handelt sich hierbei um alle UESI, welche in beiden Studien in hinreichend ähnlicher oder gleicher Operationalisierung vorliegen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 4-91: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCTs für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ARANOTE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
TITAN						
UE, UESI & UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE & schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	ja	ja	ja	nein	Hoch
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

ARANOTE

Das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet. Patienten wurden im Analyseset der unerwünschten Ereignisse entsprechend ihrer Behandlung zugeordnet (SAF). Der Großteil der Patienten wurde entsprechend der Randomisierung behandelt, weswegen von einer adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips ausgegangen wird. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet.

TITAN

Das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Endpunkterheber waren verblindet und das ITT wurde adäquat umgesetzt, da alle behandelten Patienten in die Analysen eingingen. Es gibt für die Endpunkte UE, UESI & UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN analog der Einschätzung des IQWiG für die Endpunkte UE, UESI & UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als niedrig bewertet [89].

Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) führt das IQWiG an, dass es möglicherweise hohe und zwischen den Therapiearmen differenzielle Anteile an unvollständig

beobachteten Patienten aufgrund von Therapieabbruch (Apalutamid + ADT: 34%, Placebo + ADT: 54%) gibt. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN analog der Einschätzung des IQWiG für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch bewertet [89].

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

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Indirekter Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN							
Gesamtraten UE							
UE	405/445 (91,0)	199/221 (90,0)	0,99 [0,83; 1,17]	507/524 (96,8)	509/527 (96,6)	1,22 [1,08; 1,39]	0,81 [0,65; 1,00] 0,0538
SUE	105/445 (23,6)	52/221 (23,5)	0,90 [0,64; 1,25]	104/524 (19,8)	107/527 (20,3)	0,91 [0,70; 1,20]	0,99 [0,64; 1,52] 0,9498
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	158/445 (35,5)	79/221 (35,7)	0,90 [0,69; 1,18]	223/524 (42,6)	222/527 (42,1)	0,99 [0,83; 1,20]	0,91 [0,65; 1,27] 0,5772
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	27/445 (6,1)	20/221 (9,0)	0,58 [0,32; 1,03]	42/524 (8,0)	28/527 (5,3)	1,41 [0,87; 2,27]	0,41 [0,19; 0,87] 0,0195
UE von besonderem Interesse							
Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	18/445 (4,0)	5/221 (2,3)	1,47 [0,55; 3,97]	33/524 (6,3)	24/527 (4,6)	1,18 [0,70; 2,00]	1,25 [0,41; 3,84] 0,7005
Schwerwiegende Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	6/445 (1,3)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 6,46 [0,37; 114,22]	8/524 (1,5)	5/527 (0,9)	1,30 [0,42; 3,99] RR [95%-KI]: ^a 1,61 [0,53; 4,89]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 4,02 [0,18; 87,33] 0,3761

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Schwere Knochenbrüche unter Ausschluss von pathologischen Brüchen	7/445 (1,6)	1/221 (0,5)	2,75 [0,34; 22,36]	7/524 (1,3)	4/527 (0,8)	1,47 [0,43; 5,02]	1,87 [0,16; 21,23] 0,6137
Sturz	6/445 (1,3)	2/221 (0,9)	1,35 [0,27; 6,70]	39/524 (7,4)	37/527 (7,0)	0,90 [0,57; 1,42]	1,50 [0,28; 7,94] 0,6332
Schwerwiegender Sturz	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)	RR [95%-KI]: ^b 0,17 [0,01; 4,05]	2/524 (0,4)	1/527 (0,2)	1,99 [0,18; 21,97] RR [95%-KI]: ^a 2,01 [0,18; 22,12]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,08 [0,00; 4,48] 0,2208
Schwerer Sturz	0/445 (0,0)	1/221 (0,5)	RR [95%-KI]: ^b 0,17 [0,01; 4,05]	4/524 (0,8)	4/527 (0,8)	0,89 [0,22; 3,57] RR [95%-KI]: ^a 1,01 [0,25; 4,00]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,16 [0,01; 5,36] 0,3101
Hautausschlag	19/445 (4,3)	8/221 (3,6)	1,09 [0,48; 2,50]	142/524 (27,1)	45/527 (8,5)	3,53 [2,53; 4,94]	0,31 [0,13; 0,76] 0,0100
Schwerwiegender Hautausschlag	0/445 (0,0)	0/221 (0,0)	NB	2/524 (0,4)	0/527 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 5,03 [0,24; 104,49]	NB
Schwerer Hautausschlag	4/445 (0,9)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 4,47 [0,24; 82,74]	33/524 (6,3)	3/527 (0,6)	11,28 [3,46; 36,79] RR [95%-KI]: ^a 11,06 [3,41; 35,85]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,40 [0,02; 9,39] 0,5727
Krampfanfall	0/445 (0,0)	0/221 (0,0)	NB	3/524 (0,6)	2/527 (0,4)	1,18 [0,20; 7,11]	NB
Schwerwiegender Krampfanfall	0/445 (0,0)	0/221 (0,0)	NB	1/524 (0,2)	1/527 (0,2)	0,70 [0,04; 11,27]	NB

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Schwerer Krampfanfall	0/445 (0,0)	0/221 (0,0)	NB	1/524 (0,2)	0/527 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 3,02 [0,12; 73,89]	NB
a: In mindestens einer der Einzelstudien kann aufgrund der Ereigniszahlen kein HR berechnet werden; daher wird sowohl für die Einzelstudien als auch für den indirekten Vergleich das RR dargestellt. b: Aufgrund der zu geringen Ereigniszahlen lässt sich kein HR berechnen. Stattdessen wird RR dargestellt. HR <1 bzw. RR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher der beiden RCTs ARANOTE und TITAN zeigte hinsichtlich der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 6,1% vs. 9,0%, TITAN: 8,0% vs. 5,3%, HR [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,87], p-Wert: 0,0195). Für andere Kategorien bei Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich des UE von besonderem Interesse Hautausschlag zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 4,3% vs. 3,6%, TITAN: 27,1% vs. 8,5%, HR [95%-KI]: 0,31 [0,13; 0,76], p-Wert: 0,0100). Für andere UE von besonderem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die Kaplan-Meier-Kurven für die Studie ARANOTE finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.7 (Gesamtraten) und im Anhang 4-G (häufige UE und UESI). Die Kaplan-Meier-Kurven für die Studie TITAN können den nachfolgenden Abbildungen (Gesamtraten) und Anhang 4-G (häufige UE und UESI, sofern vorliegend) entnommen werden.

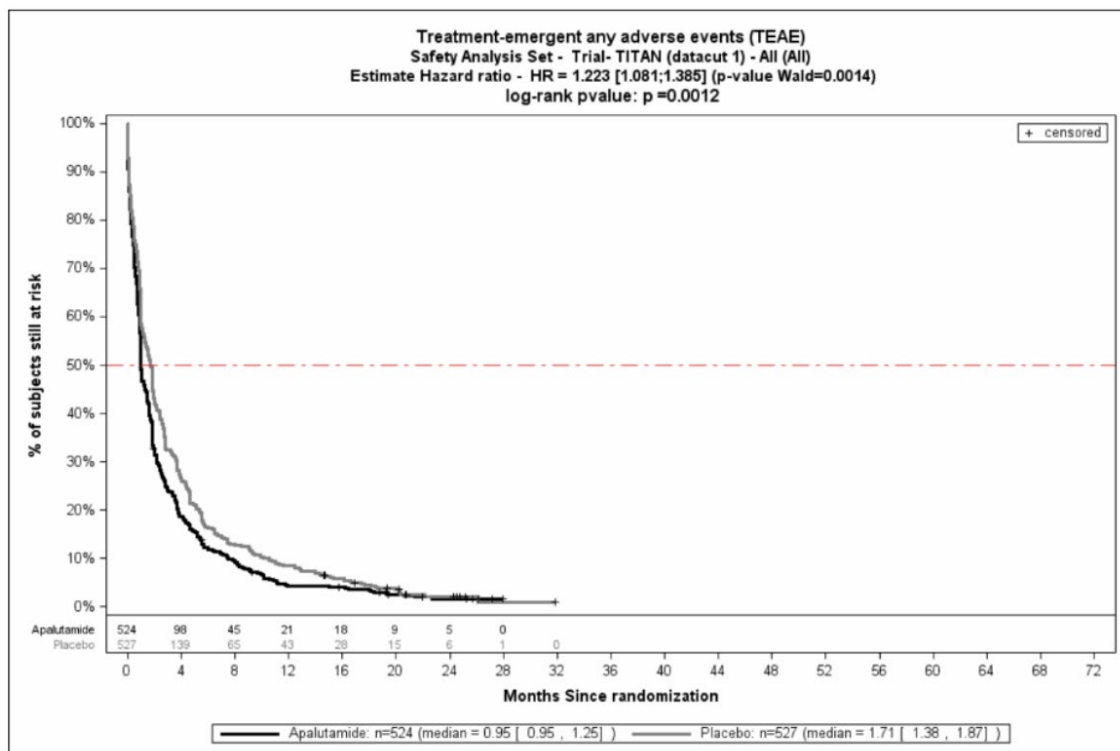


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für UE (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

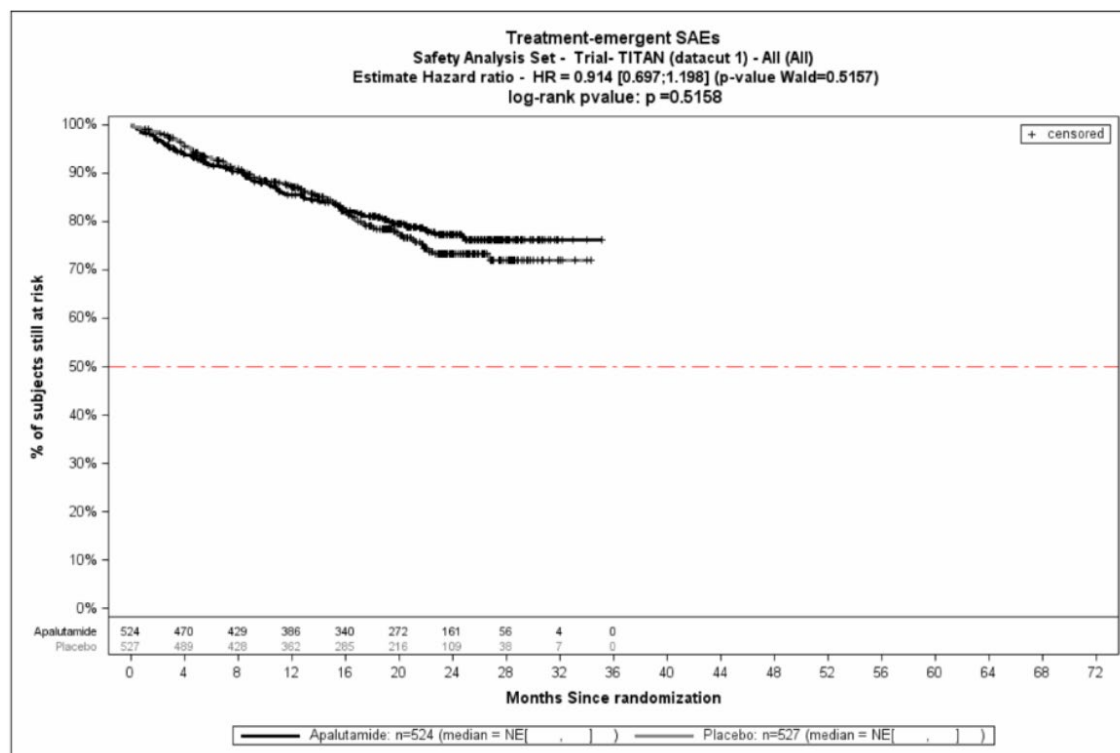
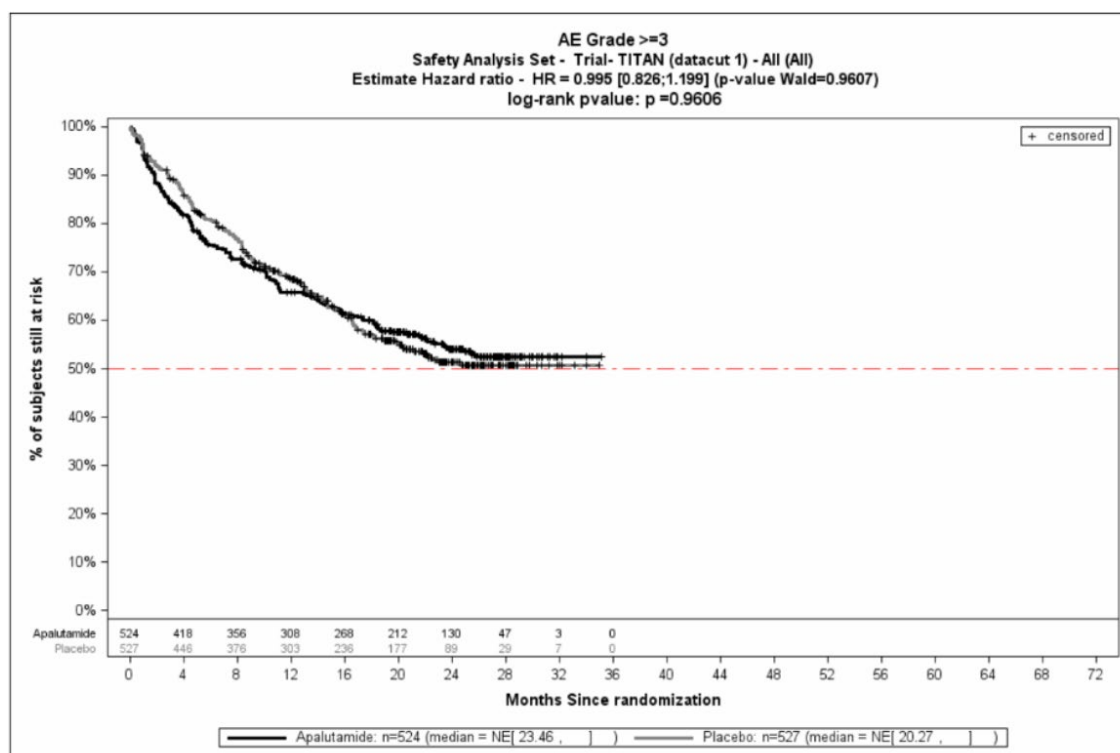


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve für SUE (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

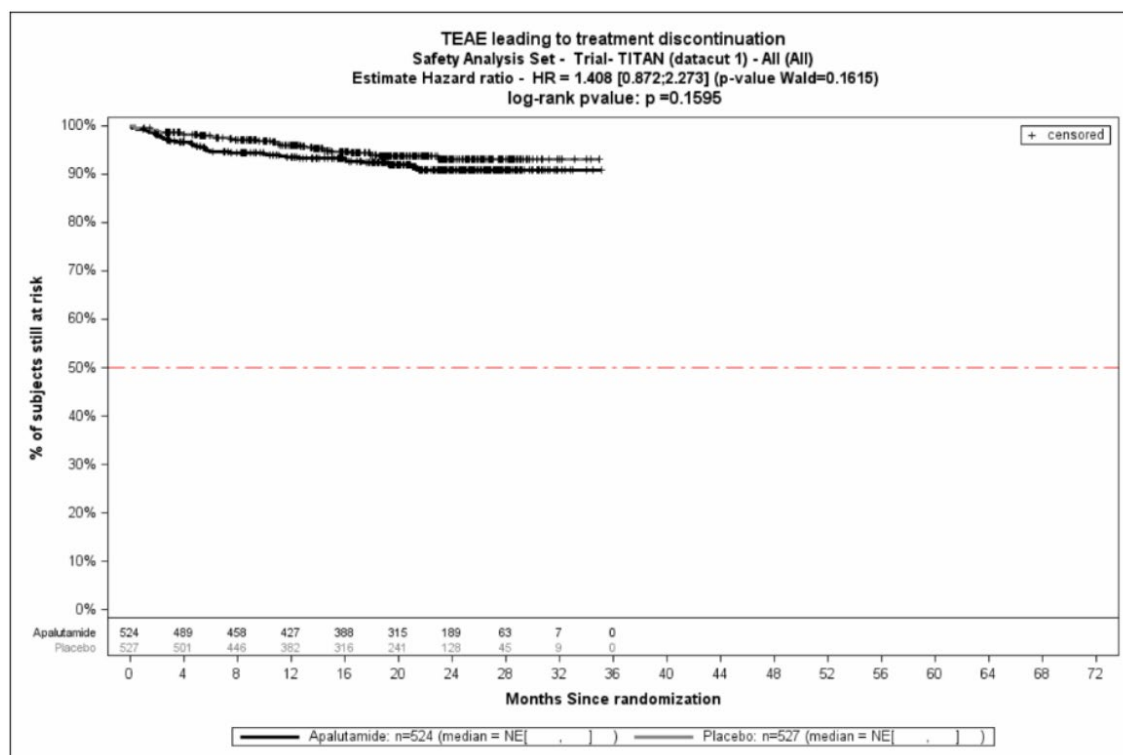


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten (Studie TITAN)

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [88]

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

Tabelle 4-93: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse getrennt nach SOC und PT aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Indirekter Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN							
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt (SOC)	180/445 (40,4)	90/221 (40,7)	0,90 [0,70; 1,16]	287/524 (54,8)	307/527 (58,3)	0,88 [0,75; 1,04]	1,03 [0,76; 1,39] 0,8610
Arthralgie	55/445 (12,4)	25/221 (11,3)	0,98 [0,61; 1,57]	91/524 (17,4)	78/527 (14,8)	1,11 [0,82; 1,50]	0,88 [0,50; 1,54] 0,6554
Rückenschmerzen	43/445 (9,7)	23/221 (10,4)	0,81 [0,49; 1,35]	91/524 (17,4)	102/527 (19,4)	0,84 [0,64; 1,12]	0,97 [0,54; 1,74] 0,9148
Knochenschmerzen	33/445 (7,4)	27/221 (12,2)	0,54 [0,32; 0,90]	34/524 (6,5)	53/527 (10,1)	0,60 [0,39; 0,92]	0,90 [0,46; 1,75] 0,7558
Schmerz in einer Extremität	38/445 (8,5)	20/221 (9,0)	0,85 [0,49; 1,46]	64/524 (12,2)	67/527 (12,7)	0,89 [0,63; 1,25]	0,96 [0,50; 1,81] 0,8893
Muskuläre Schwäche	5/445 (1,1)	6/221 (2,7)	0,38 [0,12; 1,26]	14/524 (2,7)	12/527 (2,3)	1,08 [0,50; 2,33]	0,36 [0,09; 1,47] 0,1527
Wirbelsäulenschmerz	7/445 (1,6)	4/221 (1,8)	0,78 [0,23; 2,67]	11/524 (2,1)	11/527 (2,1)	0,97 [0,42; 2,24]	0,81 [0,18; 3,56] 0,7751
Nackenschmerzen	8/445 (1,8)	2/221 (0,9)	1,70 [0,36; 8,01]	9/524 (1,7)	10/527 (1,9)	0,82 [0,33; 2,02]	2,07 [0,34; 12,45] 0,4271
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	5/445 (1,1)	4/221 (1,8)	0,53 [0,14; 2,00]	35/524 (6,7)	41/527 (7,8)	0,81 [0,52; 1,27]	0,66 [0,16; 2,66] 0,5581
Myalgie	7/445 (1,6)	2/221 (0,9)	1,43 [0,30; 6,91]	9/524 (1,7)	19/527 (3,6)	0,44 [0,20; 0,98]	3,25 [0,56; 19,02] 0,1907

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Pathologische Fraktur	5/445 (1,1)	3/221 (1,4)	0,73 [0,17; 3,07]	12/524 (2,3)	8/527 (1,5)	1,42 [0,58; 3,48]	0,52 [0,10; 2,80] 0,4431
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	4/445 (0,9)	2/221 (0,9)	0,87 [0,16; 4,74]	16/524 (3,1)	15/527 (2,8)	0,97 [0,48; 1,96]	0,89 [0,14; 5,62] 0,9035
Leistenschmerzen	2/445 (0,4)	3/221 (1,4)	0,28 [0,05; 1,69]	11/524 (2,1)	7/527 (1,3)	1,43 [0,55; 3,70]	0,20 [0,03; 1,49] 0,1158
Muskelspasmen	1/445 (0,2)	3/221 (1,4)	0,15 [0,02; 1,48]	16/524 (3,1)	10/527 (1,9)	1,49 [0,68; 3,29]	0,10 [0,01; 1,13] 0,0631
Untersuchungen							
Gesamt (SOC)	149/445 (33,5)	73/221 (33,0)	0,89 [0,67; 1,18]	141/524 (26,9)	187/527 (35,5)	0,69 [0,55; 0,85]	1,29 [0,91; 1,83] 0,1511
Aspartataminotransferase erhöht	43/445 (9,7)	17/221 (7,7)	1,12 [0,64; 1,97]	17/524 (3,2)	42/527 (8,0)	0,39 [0,22; 0,68]	2,87 [1,30; 6,34] 0,0089
Alaninaminotransferase erhöht	40/445 (9,0)	18/221 (8,1)	1,02 [0,59; 1,79]	24/524 (4,6)	40/527 (7,6)	0,59 [0,35; 0,97]	1,74 [0,82; 3,66] 0,1480
Gewicht erhöht	33/445 (7,4)	17/221 (7,7)	0,88 [0,49; 1,58]	54/524 (10,3)	89/527 (16,9)	0,55 [0,39; 0,77]	1,60 [0,81; 3,14] 0,1725
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	30/445 (6,7)	13/221 (5,9)	0,97 [0,51; 1,87]	16/524 (3,1)	28/527 (5,3)	0,55 [0,30; 1,03]	1,77 [0,72; 4,38] 0,2160
Kreatinin im Blut erhöht	21/445 (4,7)	15/221 (6,8)	0,59 [0,31; 1,15]	4/524 (0,8)	10/527 (1,9)	0,37 [0,12; 1,18]	1,60 [0,42; 6,10] 0,4887
Gewicht erniedrigt	14/445 (3,1)	6/221 (2,7)	0,99 [0,38; 2,59]	34/524 (6,5)	27/527 (5,1)	1,19 [0,72; 1,98]	0,84 [0,28; 2,47] 0,7447

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt (SOC)	152/445 (34,2)	57/221 (25,8)	1,16 [0,86; 1,58]	182/524 (34,7)	191/527 (36,2)	0,89 [0,72; 1,08]	1,31 [0,91; 1,88] 0,1442
Harnwegsinfektion	52/445 (11,7)	17/221 (7,7)	1,31 [0,76; 2,27]	27/524 (5,2)	22/527 (4,2)	1,18 [0,67; 2,07]	1,11 [0,51; 2,44] 0,7909
Pneumonie	16/445 (3,6)	2/221 (0,9)	3,29 [0,76; 14,35]	12/524 (2,3)	14/527 (2,7)	0,79 [0,36; 1,70]	4,17 [0,79; 21,91] 0,0916
Infektion der oberen Atemwege	12/445 (2,7)	2/221 (0,9)	2,52 [0,56; 11,28]	34/524 (6,5)	28/527 (5,3)	1,13 [0,69; 1,87]	2,23 [0,46; 10,84] 0,3196
Herpes zoster	7/445 (1,6)	1/221 (0,5)	3,05 [0,37; 24,80]	7/524 (1,3)	10/527 (1,9)	0,64 [0,24; 1,67]	4,76 [0,47; 47,76] 0,1848
Grippe	6/445 (1,3)	1/221 (0,5)	2,64 [0,32; 22,02]	11/524 (2,1)	23/527 (4,4)	0,45 [0,22; 0,92]	5,88 [0,63; 55,04] 0,1208
Bronchitis	3/445 (0,7)	1/221 (0,5)	1,30 [0,13; 12,52]	15/524 (2,9)	11/527 (2,1)	1,27 [0,58; 2,78]	1,02 [0,09; 11,24] 0,9854
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt (SOC)	106/445 (23,8)	52/221 (23,5)	0,88 [0,63; 1,23]	206/524 (39,3)	199/527 (37,8)	1,01 [0,83; 1,23]	0,87 [0,59; 1,28] 0,4873
Ermüdung	25/445 (5,6)	18/221 (8,1)	0,62 [0,34; 1,13]	103/524 (19,7)	88/527 (16,7)	1,14 [0,86; 1,52]	0,54 [0,28; 1,06] 0,0743
Fieber	20/445 (4,5)	7/221 (3,2)	1,20 [0,51; 2,84]	14/524 (2,7)	16/527 (3,0)	0,80 [0,39; 1,65]	1,50 [0,49; 4,62] 0,4819
Ödem peripher	19/445 (4,3)	7/221 (3,2)	1,21 [0,51; 2,89]	31/524 (5,9)	40/527 (7,6)	0,76 [0,47; 1,21]	1,59 [0,60; 4,27] 0,3538
Asthenie	15/445 (3,4)	9/221 (4,1)	0,71 [0,31; 1,62]	37/524 (7,1)	44/527 (8,3)	0,79 [0,51; 1,22]	0,89 [0,35; 2,28] 0,8120

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Grippeähnliche Erkrankung	5/445 (1,1)	3/221 (1,4)	0,73 [0,17; 3,05]	11/524 (2,1)	15/527 (2,8)	0,67 [0,30; 1,45]	1,08 [0,21; 5,53] 0,9224
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt (SOC)	106/445 (23,8)	49/221 (22,2)	0,96 [0,69; 1,35]	195/524 (37,2)	197/527 (37,4)	0,98 [0,80; 1,19]	0,98 [0,66; 1,45] 0,9274
Obstipation	42/445 (9,4)	16/221 (7,2)	1,18 [0,66; 2,10]	47/524 (9,0)	57/527 (10,8)	0,79 [0,54; 1,16]	1,50 [0,75; 2,99] 0,2546
Diarrhö	15/445 (3,4)	7/221 (3,2)	0,93 [0,38; 2,28]	49/524 (9,4)	32/527 (6,1)	1,50 [0,96; 2,34]	0,62 [0,23; 1,69] 0,3491
Übelkeit	11/445 (2,5)	5/221 (2,3)	0,97 [0,34; 2,81]	36/524 (6,9)	41/527 (7,8)	0,82 [0,52; 1,28]	1,19 [0,38; 3,75] 0,7682
Abdominalschmerz	8/445 (1,8)	5/221 (2,3)	0,65 [0,21; 1,99]	12/524 (2,3)	22/527 (4,2)	0,52 [0,26; 1,05]	1,25 [0,33; 4,68] 0,7428
Schmerzen Oberbauch	7/445 (1,6)	1/221 (0,5)	3,31 [0,41; 26,90]	17/524 (3,2)	11/527 (2,1)	1,46 [0,69; 3,13]	2,27 [0,24; 21,08] 0,4718
Dyspepsie	5/445 (1,1)	3/221 (1,4)	0,79 [0,19; 3,31]	11/524 (2,1)	10/527 (1,9)	1,01 [0,43; 2,39]	0,78 [0,15; 4,17] 0,7753
Erbrechen	5/445 (1,1)	3/221 (1,4)	0,71 [0,17; 2,99]	18/524 (3,4)	21/527 (4,0)	0,83 [0,44; 1,55]	0,86 [0,18; 4,14] 0,8560
Zahnschmerzen	4/445 (0,9)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 4,47 [0,24; 82,74]	9/524 (1,7)	11/527 (2,1)	0,78 [0,32; 1,89] RR [95%-KI]: ^a 0,82 [0,34; 1,97]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 5,44 [0,26; 114,25] 0,2757
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt (SOC)	107/445 (24,0)	46/221 (20,8)	1,02 [0,72; 1,44]	143/524 (27,3)	111/527 (21,1)	1,29 [1,01; 1,66]	0,79 [0,51; 1,21] 0,2731

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Hyperglykämie	27/445 (6,1)	8/221 (3,6)	1,48 [0,67; 3,27]	13/524 (2,5)	9/527 (1,7)	1,38 [0,59; 3,24]	1,07 [0,34; 3,44] 0,9035
Appetit vermindert	14/445 (3,1)	9/221 (4,1)	0,68 [0,29; 1,58]	30/524 (5,7)	27/527 (5,1)	1,05 [0,62; 1,76]	0,65 [0,24; 1,74] 0,3907
Hyponatriämie	11/445 (2,5)	6/221 (2,7)	0,80 [0,30; 2,17]	6/524 (1,1)	17/527 (3,2)	0,33 [0,13; 0,83]	2,42 [0,62; 9,42] 0,2015
Hyperkaliämie	8/445 (1,8)	8/221 (3,6)	0,42 [0,16; 1,12]	39/524 (7,4)	27/527 (5,1)	1,41 [0,86; 2,30]	0,30 [0,10; 0,89] 0,0305
Hypercholesterin- ämie	7/445 (1,6)	3/221 (1,4)	0,98 [0,25; 3,80]	24/524 (4,6)	4/527 (0,8)	5,35 [1,86; 15,44]	0,18 [0,03; 1,02] 0,0529
Hypokalzämie	6/445 (1,3)	4/221 (1,8)	0,63 [0,18; 2,23]	6/524 (1,1)	10/527 (1,9)	0,55 [0,20; 1,52]	1,14 [0,23; 5,80] 0,8722
Hypertriglyzeridämie	6/445 (1,3)	2/221 (0,9)	1,33 [0,27; 6,60]	18/524 (3,4)	7/527 (1,3)	2,23 [0,93; 5,36]	0,60 [0,10; 3,70] 0,5793
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt (SOC)	105/445 (23,6)	43/221 (19,5)	1,09 [0,77; 1,56]	84/524 (16,0)	100/527 (19,0)	0,79 [0,59; 1,06]	1,38 [0,87; 2,19] 0,1693
Anämie	91/445 (20,4)	39/221 (17,6)	1,03 [0,71; 1,51]	48/524 (9,2)	71/527 (13,5)	0,62 [0,43; 0,89]	1,67 [0,99; 2,81] 0,0544
Thrombozytopenie	10/445 (2,2)	3/221 (1,4)	1,44 [0,39; 5,24]	11/524 (2,1)	15/527 (2,8)	0,71 [0,32; 1,54]	2,03 [0,45; 9,14] 0,3585
Leukopenie	7/445 (1,6)	3/221 (1,4)	1,01 [0,26; 3,93]	26/524 (5,0)	19/527 (3,6)	1,33 [0,74; 2,41]	0,76 [0,17; 3,35] 0,7183
Neutropenie	6/445 (1,3)	4/221 (1,8)	0,61 [0,17; 2,17]	14/524 (2,7)	14/527 (2,7)	0,94 [0,45; 1,97]	0,65 [0,15; 2,82] 0,5637

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt (SOC)	98/445 (22,0)	39/221 (17,6)	1,14 [0,79; 1,65]	116/524 (22,1)	118/527 (22,4)	0,94 [0,72; 1,21]	1,21 [0,77; 1,90] 0,3992
Hämaturie	22/445 (4,9)	10/221 (4,5)	0,94 [0,44; 1,99]	21/524 (4,0)	16/527 (3,0)	1,23 [0,64; 2,36]	0,76 [0,28; 2,06] 0,5953
Dysurie	14/445 (3,1)	7/221 (3,2)	0,93 [0,37; 2,30]	32/524 (6,1)	28/527 (5,3)	1,08 [0,65; 1,79]	0,86 [0,30; 2,43] 0,7733
Harnretention	8/445 (1,8)	6/221 (2,7)	0,60 [0,21; 1,72]	13/524 (2,5)	19/527 (3,6)	0,63 [0,31; 1,27]	0,95 [0,27; 3,38] 0,9336
Pollakisurie	11/445 (2,5)	2/221 (0,9)	2,58 [0,57; 11,67]	18/524 (3,4)	19/527 (3,6)	0,92 [0,48; 1,76]	2,81 [0,54; 14,49] 0,2172
Nykturie	5/445 (1,1)	3/221 (1,4)	0,80 [0,19; 3,34]	12/524 (2,3)	13/527 (2,5)	0,90 [0,41; 1,98]	0,89 [0,17; 4,55] 0,8856
Harninkontinenz	8/445 (1,8)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 8,45 [0,49; 145,77]	11/524 (2,1)	6/527 (1,1)	1,75 [0,65; 4,74] RR [95%-KI]: ^a 1,84 [0,69; 4,95]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 4,58 [0,23; 93,37] 0,3221
Hydronephrose	3/445 (0,7)	3/221 (1,4)	0,46 [0,09; 2,28]	5/524 (1,0)	10/527 (1,9)	0,44 [0,15; 1,28]	1,05 [0,15; 7,16] 0,9637
Gefäßerkrankungen							
Gesamt (SOC)	89/445 (20,0)	34/221 (15,4)	1,24 [0,84; 1,84]	195/524 (37,2)	161/527 (30,6)	1,26 [1,02; 1,55]	0,99 [0,63; 1,54] 0,9487
Hitzewallung	41/445 (9,2)	16/221 (7,2)	1,23 [0,69; 2,20]	119/524 (22,7)	86/527 (16,3)	1,42 [1,08; 1,88]	0,87 [0,46; 1,65] 0,6690
Hypertonie	38/445 (8,5)	19/221 (8,6)	0,86 [0,49; 1,49]	93/524 (17,7)	82/527 (15,6)	1,11 [0,82; 1,49]	0,77 [0,41; 1,44] 0,4183

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt (SOC)	60/445 (13,5)	34/221 (15,4)	0,78 [0,51; 1,19]	130/524 (24,8)	128/527 (24,3)	0,97 [0,76; 1,24]	0,81 [0,49; 1,31] 0,3844
Schwindelgefühl	9/445 (2,0)	4/221 (1,8)	0,90 [0,28; 2,92]	15/524 (2,9)	32/527 (6,1)	0,44 [0,24; 0,81]	2,04 [0,54; 7,71] 0,2935
Parästhesie	2/445 (0,4)	3/221 (1,4)	0,30 [0,05; 1,82]	10/524 (1,9)	14/527 (2,7)	0,69 [0,31; 1,56]	0,44 [0,06; 3,15] 0,4133
Geschmacksstörung	2/445 (0,4)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 2,49 [0,12; 51,56]	17/524 (3,2)	3/527 (0,6)	5,64 [1,65; 19,25] RR [95%-KI]: ^a 5,70 [1,68; 19,33]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,44 [0,02; 11,46] 0,6189
Herzerkrankungen							
Gesamt (SOC)	59/445 (13,3)	20/221 (9,0)	1,29 [0,78; 2,15]	41/524 (7,8)	27/527 (5,1)	1,40 [0,86; 2,28]	0,92 [0,46; 1,87] 0,8273
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt (SOC)	58/445 (13,0)	18/221 (8,1)	1,41 [0,83; 2,40]	98/524 (18,7)	91/527 (17,3)	0,99 [0,74; 1,31]	1,42 [0,78; 2,59] 0,2492
Husten	21/445 (4,7)	7/221 (3,2)	1,31 [0,56; 3,09]	32/524 (6,1)	30/527 (5,7)	1,01 [0,61; 1,66]	1,30 [0,48; 3,49] 0,6075
Dyspnoe	7/445 (1,6)	4/221 (1,8)	0,76 [0,22; 2,59]	13/524 (2,5)	16/527 (3,0)	0,75 [0,36; 1,56]	1,01 [0,24; 4,23] 0,9899
Schmerzen im Oropharynx	5/445 (1,1)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 5,47 [0,30; 98,46]	11/524 (2,1)	7/527 (1,3)	1,45 [0,56; 3,74] RR [95%-KI]: ^a 1,58 [0,62; 4,05]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 3,46 [0,17; 72,31] 0,4234

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Epistaxis	2/445 (0,4)	1/221 (0,5)	0,90 [0,08; 9,97]	11/524 (2,1)	3/527 (0,6)	3,62 [1,01; 12,98]	0,25 [0,02; 3,79] 0,3168
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt (SOC)	42/445 (9,4)	19/221 (8,6)	1,02 [0,59; 1,75]	207/524 (39,5)	93/527 (17,6)	2,54 [1,98; 3,24]	0,40 [0,22; 0,73] 0,0026
Ausschlag	11/445 (2,5)	5/221 (2,3)	0,99 [0,34; 2,84]	80/524 (15,3)	19/527 (3,6)	4,38 [2,66; 7,23]	0,23 [0,07; 0,73] 0,0126
Pruritus	8/445 (1,8)	5/221 (2,3)	0,70 [0,23; 2,15]	56/524 (10,7)	24/527 (4,6)	2,30 [1,43; 3,72]	0,31 [0,09; 1,03] 0,0566
Eczem	4/445 (0,9)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 4,47 [0,24; 82,74]	11/524 (2,1)	8/527 (1,5)	1,28 [0,52; 3,19] RR [95%-KI]: ^a 1,38 [0,56; 3,41]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 3,24 [0,15; 68,58] 0,4510
Trockene Haut	3/445 (0,7)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 3,48 [0,18; 67,08]	17/524 (3,2)	8/527 (1,5)	2,01 [0,87; 4,66] RR [95%-KI]: ^a 2,14 [0,93; 4,91]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 1,63 [0,08; 35,20] 0,7558
Ausschlag makulo- papulös	3/445 (0,7)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 3,48 [0,18; 67,08]	17/524 (3,2)	5/527 (0,9)	3,42 [1,26; 9,28] RR [95%-KI]: ^a 3,42 [1,27; 9,20]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 1,02 [0,04; 23,05] 0,9912
Alopezie	1/445 (0,2)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 1,49 [0,06; 36,47]	12/524 (2,3)	3/527 (0,6)	3,92 [1,11; 13,89] RR [95%-KI]: ^a 4,02 [1,14; 14,17]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,37 [0,01; 11,51] 0,5714
Psychiatrische Erkrankungen							
Gesamt (SOC)	39/445 (8,8)	14/221 (6,3)	1,27 [0,69; 2,34]	56/524 (10,7)	48/527 (9,1)	1,14 [0,77; 1,67]	1,11 [0,54; 2,29] 0,7726

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Schlaflosigkeit	28/445 (6,3)	6/221 (2,7)	2,16 [0,89; 5,21]	24/524 (4,6)	31/527 (5,9)	0,75 [0,44; 1,28]	2,88 [1,03; 8,07] 0,0447
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt (SOC)	34/445 (7,6)	18/221 (8,1)	0,79 [0,45; 1,40]	88/524 (16,8)	81/527 (15,4)	0,95 [0,70; 1,28]	0,83 [0,44; 1,59] 0,5804
Rippenfraktur	6/445 (1,3)	3/221 (1,4)	0,88 [0,22; 3,52]	12/524 (2,3)	12/527 (2,3)	0,85 [0,38; 1,90]	1,03 [0,21; 5,13] 0,9695
Sturz	5/445 (1,1)	2/221 (0,9)	1,11 [0,21; 5,71]	39/524 (7,4)	37/527 (7,0)	0,90 [0,57; 1,42]	1,23 [0,22; 6,75] 0,8128
Kontusion	1/445 (0,2)	1/221 (0,5)	0,41 [0,03; 6,70]	7/524 (1,3)	10/527 (1,9)	0,59 [0,23; 1,57]	0,70 [0,04; 13,43] 0,8145
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
Gesamt (SOC)	31/445 (7,0)	13/221 (5,9)	1,06 [0,55; 2,03]	48/524 (9,2)	41/527 (7,8)	1,12 [0,74; 1,70]	0,95 [0,44; 2,05] 0,8893
Beckenschmerz	8/445 (1,8)	5/221 (2,3)	0,68 [0,22; 2,07]	8/524 (1,5)	13/527 (2,5)	0,59 [0,24; 1,42]	1,15 [0,28; 4,76] 0,8500
Erektionsstörung	5/445 (1,1)	3/221 (1,4)	0,79 [0,19; 3,30]	10/524 (1,9)	8/527 (1,5)	1,24 [0,49; 3,14]	0,64 [0,12; 3,51] 0,6041
Leber- und Gallenerkrankungen							
Gesamt (SOC)	25/445 (5,6)	1/221 (0,5)	11,04 [1,50; 81,53]	10/524 (1,9)	15/527 (2,8)	0,62 [0,28; 1,38]	17,81 [2,07; 153,42] 0,0088
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt (SOC)	18/445 (4,0)	7/221 (3,2)	1,09 [0,46; 2,62]	35/524 (6,7)	27/527 (5,1)	1,25 [0,75; 2,06]	0,88 [0,32; 2,40] 0,7962

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Augenerkrankungen							
Gesamt (SOC)	16/445 (3,6)	5/221 (2,3)	1,42 [0,52; 3,88]	29/524 (5,5)	31/527 (5,9)	0,86 [0,52; 1,42]	1,65 [0,54; 5,08] 0,3821
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamt (SOC)	6/445 (1,3)	1/221 (0,5)	2,41 [0,29; 20,05]	19/524 (3,6)	18/527 (3,4)	0,98 [0,51; 1,86]	2,45 [0,27; 22,49] 0,4269
Endokrine Erkrankungen							
Gesamt (SOC)	2/445 (0,4)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 2,49 [0,12; 51,56]	22/524 (4,2)	11/527 (2,1)	1,87 [0,91; 3,86] RR [95%-KI]: ^a 2,01 [0,99; 4,11]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 1,24 [0,05; 27,85] 0,8940
a: In mindestens einer der Einzelstudien kann aufgrund der Ereigniszahlen kein HR berechnet werden; daher wird sowohl für die Einzelstudien als auch für den indirekten Vergleich das RR dargestellt.							
b: Aufgrund der zu geringen Ereigniszahlen lässt sich kein HR berechnen. Stattdessen wird RR dargestellt.							
HR <1 bzw. RR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT.							
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigte hinsichtlich der häufigen UE nach SOC und PT (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) folgende statistisch signifikanten Unterschiede:

- SOC/PT Untersuchungen/Aspartataminotransferase erhöht (ARANOTE: 9,7% vs. 7,7%, TITAN: 3,2% vs. 8,0%, HR [95%-KI]: 2,87 [1,30; 6,34], p-Wert: 0,0089), zuungunsten von Darolutamid + ADT,
- SOC/PT Stoffwechsel- und Ernährungsstörung/Hyperkaliämie (ARANOTE: 1,8% vs. 3,6%, TITAN: 7,4% vs. 5,1%, HR [95%-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0305), zugunsten von Darolutamid + ADT,
- SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (ARANOTE: 9,4% vs. 8,6%, TITAN: 39,5% vs. 17,6%, HR [95%-KI]: 0,40 [0,22; 0,73], p-Wert: 0,0026), zugunsten von Darolutamid + ADT,
- SOC/PT Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes/Ausschlag (ARANOTE: 2,5% vs. 2,3%, TITAN: 15,3% vs. 3,6%, HR [95%-KI]: 0,23, [0,07; 0,73], p-Wert: 0,0126), zugunsten von Darolutamid + ADT,
- SOC/PT Psychiatrische Erkrankungen/Schlaflosigkeit (ARANOTE: 6,3% vs. 2,7%, TITAN: 4,6% vs. 5,9%, HR [95%-KI]: 2,88 [1,03; 8,07], p-Wert: 0,0447), zuungunsten von Darolutamid + ADT,
- SOC Leber- und Gallenerkrankungen (ARANOTE: 5,6% vs. 0,5%, TITAN: 1,9% vs. 2,8%, HR [95%-KI]: 17,81 [2,07; 153,42], p-Wert: 0,0088), zuungunsten von Darolutamid + ADT.

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

Tabelle 4-94: Ergebnisse für häufige schwerwiegende UE getrennt nach SOC und PT aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Indirekter Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN							
SUE							
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	33/445 (7,4)	10/221 (4,5)	1,42 [0,70; 2,88]	21/524 (4,0)	24/527 (4,6)	0,80 [0,44; 1,44]	1,77 [0,70; 4,45] 0,2242
Herzerkrankungen							
Gesamt	16/445 (3,6)	7/221 (3,2)	1,01 [0,41; 2,45]	19/524 (3,6)	7/527 (1,3)	2,44 [1,02; 5,81]	0,41 [0,12; 1,43] 0,1628
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt	15/445 (3,4)	8/221 (3,6)	0,83 [0,35; 1,95]	20/524 (3,8)	25/527 (4,7)	0,73 [0,41; 1,32]	1,13 [0,40; 3,22] 0,8140
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt	13/445 (2,9)	5/221 (2,3)	1,12 [0,40; 3,15]	10/524 (1,9)	14/527 (2,7)	0,63 [0,28; 1,42]	1,78 [0,48; 6,62] 0,3904
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt	11/445 (2,5)	6/221 (2,7)	0,85 [0,31; 2,29]	9/524 (1,7)	18/527 (3,4)	0,45 [0,20; 1,01]	1,88 [0,52; 6,78] 0,3350
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt	9/445 (2,0)	3/221 (1,4)	1,26 [0,34; 4,68]	10/524 (1,9)	8/527 (1,5)	1,06 [0,42; 2,71]	1,19 [0,24; 5,97] 0,8298

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	6/445 (1,3)	6/221 (2,7)	0,42 [0,14; 1,31]	10/524 (1,9)	10/527 (1,9)	0,91 [0,38; 2,20]	0,46 [0,11; 1,95] 0,2943
HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigte hinsichtlich der häufigen SUE nach SOC und PT (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

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

Tabelle 4-95: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) getrennt nach SOC und PT aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Indirekter Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN							
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)							
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt	28/445 (6,3)	12/221 (5,4)	1,03 [0,52; 2,03]	30/524 (5,7)	45/527 (8,5)	0,61 [0,38; 0,96]	1,69 [0,75; 3,81] 0,2081
Rückenschmerzen	5/445 (1,1)	2/221 (0,9)	1,09 [0,21; 5,61]	12/524 (2,3)	14/527 (2,7)	0,76 [0,35; 1,65]	1,43 [0,23; 8,79] 0,6997
Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
Gesamt	31/445 (7,0)	8/221 (3,6)	1,67 [0,77; 3,64]	26/524 (5,0)	28/527 (5,3)	0,86 [0,50; 1,47]	1,94 [0,76; 5,00] 0,1679
Gefäßerkrankungen							
Gesamt	25/445 (5,6)	10/221 (4,5)	1,11 [0,53; 2,31]	45/524 (8,6)	49/527 (9,3)	0,89 [0,59; 1,33]	1,25 [0,54; 2,88] 0,6061
Hypertonie	19/445 (4,3)	8/221 (3,6)	1,04 [0,45; 2,37]	44/524 (8,4)	48/527 (9,1)	0,89 [0,59; 1,34]	1,16 [0,46; 2,93] 0,7486
Untersuchungen							
Gesamt	23/445 (5,2)	8/221 (3,6)	1,22 [0,55; 2,74]	18/524 (3,4)	34/527 (6,5)	0,49 [0,28; 0,88]	2,50 [0,92; 6,77] 0,0714
Gewicht erhöht	4/445 (0,9)	1/221 (0,5)	1,63 [0,18; 14,68]	6/524 (1,1)	10/527 (1,9)	0,54 [0,19; 1,47]	3,03 [0,27; 33,79] 0,3684

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0/445 (0,0)	3/221 (1,4)	RR [95%-KI]: ^b 0,07 [0,00; 1,37]	2/524 (0,4)	13/527 (2,5)	0,15 [0,03; 0,69] RR [95%-KI]: ^a 0,15 [0,04; 0,68]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,46 [0,02; 12,57] 0,6448
Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
Gesamt	20/445 (4,5)	8/221 (3,6)	1,10 [0,49; 2,50]	23/524 (4,4)	22/527 (4,2)	0,95 [0,53; 1,70]	1,16 [0,42; 3,17] 0,7722
Harnretention	2/445 (0,4)	1/221 (0,5)	0,95 [0,09; 10,44]	4/524 (0,8)	10/527 (1,9)	0,36 [0,11; 1,15]	2,63 [0,18; 37,84] 0,4776
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt	17/445 (3,8)	10/221 (4,5)	0,73 [0,34; 1,60]	14/524 (2,7)	22/527 (4,2)	0,57 [0,29; 1,12]	1,29 [0,46; 3,62] 0,6335
Anämie	14/445 (3,1)	8/221 (3,6)	0,76 [0,32; 1,81]	9/524 (1,7)	17/527 (3,2)	0,47 [0,21; 1,06]	1,62 [0,49; 5,32] 0,4290
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt	12/445 (2,7)	10/221 (4,5)	0,52 [0,22; 1,20]	23/524 (4,4)	19/527 (3,6)	1,09 [0,59; 2,01]	0,48 [0,17; 1,35] 0,1618
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt	11/445 (2,5)	9/221 (4,1)	0,49 [0,20; 1,18]	23/524 (4,4)	23/527 (4,4)	0,91 [0,51; 1,62]	0,53 [0,19; 1,53] 0,2430
Herzerkrankungen							
Gesamt	12/445 (2,7)	5/221 (2,3)	1,05 [0,37; 2,99]	18/524 (3,4)	8/527 (1,5)	2,04 [0,89; 4,70]	0,52 [0,14; 1,97] 0,3324

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

Endpunkt	Ergebnisse der Studie ARANOTE			Ergebnisse der Studie TITAN			Behandlungseffekt des ITC HR [95%-KI], p-Wert
	Ereignisraten Darolutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt ARANOTE HR [95%-KI]	Ereignisraten Apalutamid n/N (%)	Ereignisraten Placebo n/N (%)	Behandlungseffekt TITAN HR [95%-KI]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt	11/445 (2,5)	5/221 (2,3)	0,96 [0,33; 2,77]	27/524 (5,2)	26/527 (4,9)	0,98 [0,57; 1,69]	0,98 [0,30; 3,23] 0,9738
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
Gesamt	5/445 (1,1)	9/221 (4,1)	0,24 [0,08; 0,72]	10/524 (1,9)	8/527 (1,5)	1,17 [0,46; 2,95]	0,21 [0,05; 0,86] 0,0307
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt	9/445 (2,0)	5/221 (2,3)	0,76 [0,26; 2,28]	11/524 (2,1)	11/527 (2,1)	0,86 [0,37; 1,99]	0,89 [0,22; 3,53] 0,8667
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt	5/445 (1,1)	6/221 (2,7)	0,34 [0,10; 1,13]	9/524 (1,7)	10/527 (1,9)	0,80 [0,33; 1,98]	0,43 [0,10; 1,91] 0,2673
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt	4/445 (0,9)	0/221 (0,0)	RR [95%-KI]: ^b 4,47 [0,24; 82,74]	37/524 (7,1)	4/527 (0,8)	9,48 [3,38; 26,61] RR [95%-KI]: ^a 9,30 [3,34; 25,91]	RR [95%-KI], p-Wert: ^a 0,48 [0,02; 10,59] 0,6427

a: In mindestens einer der Einzelstudien kann aufgrund der Ereigniszahlen kein HR berechnet werden; daher wird sowohl für die Einzelstudien als auch für den indirekten Vergleich das RR dargestellt.

b: Aufgrund der zu geringen Ereigniszahlen lässt sich kein HR berechnen. Stattdessen wird RR dargestellt.

HR <1 bzw. RR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigte hinsichtlich der häufigen schweren UE nach SOC und PT (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) in der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 1,1% vs. 4,1%, TITAN: 1,9% vs. 1,5%, HR [95%-KI], 0,21 [0,05; 0,86], p-Wert: 0,0307).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Homogenität der Ergebnisse

Da für den adjustierten indirekten Vergleich nur die RCT ARANOTE und die RCT TITAN identifiziert und herangezogen wurden, ist eine Metaanalyse und die damit verbundene Prüfung der Homogenität für den adjustierten indirekten Vergleich nicht sinnvoll.

Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz

Da keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT für die Patientenpopulation vorliegen, kann keine Konsistenzprüfung der direkten und adjustierten indirekten Evidenz vorgenommen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.

4.3.2.1.3.6 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCTs

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Subgruppen

Folgende Subgruppenanalysen waren in den Studien ARANOTE und TITAN gleich definiert und werden in diesem Dossier für die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte betrachtet.

- Viszerale Metastasen: ja vs. nein
- Abstammung: weiß vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. andere
- PSA zu Baseline: <Median vs. ≥Median
- ECOG-PS zu Baseline: 0 vs. 1
- High-volume Prostatakarzinom: ja vs. nein

In der Studie TITAN gab es abweichende Trennpunkte bzgl. der Subgruppen Alter und geografische Region. Diese Subgruppenanalysen werden in diesem Dossier ebenfalls für die verfügbaren patientenrelevanten Endpunkte betrachtet.

- Alter (ergänzende Trennpunkte): <65 Jahre vs. 65-74 Jahre vs. ≥75 Jahre
- Geografische Region (ergänzende Trennpunkte): Europa und nordamerikanischer Raum vs. Rest der Welt

Tabelle 4-96: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	High-volume Prostatakarzinom
Mortalität							
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität/Symptomatik							
Symptomatische skelettale Ereignisse ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
BPI-SF	○	○	○	○	○	○	○
Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-P ^a	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Verträglichkeit und Sicherheit							
UE ^b	○	○	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. a: Die Subgruppenanalyse konnte aufgrund der Datenverfügbarkeit nicht durchgeführt werden. b: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten betrachtet. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-97 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-97: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Endpunkt	Alter (ergänzende Trennpunkte)	Geografische Region (ergänzende Trennpunkte)	Viszerale Metastasen	Abstammung	PSA zu Baseline	ECOG-PS zu Baseline	High-volume Prostatakarzinom
Mortalität							
Gesamtüberleben	0,4287	0,5630	0,4449	0,7895	0,6306	0,9932	0,8266
Morbidität							
BPI-SF-bestätigte Verbesserung des stärksten Schmerzes (BPI-SF-Item 3) um 2 Punkte	0,6414	0,2325	0,3940	0,8479	0,2142	0,1135	0,6079
Sicherheit							
UE	0,0306	0,4503	0,5588	0,0894	0,1348	0,0996	0,4953
SUE	0,2577	0,6004	0,3834	0,5554	0,9511	0,9984	0,3079
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,3816	0,6418	0,5925	0,5030	0,5132	0,4211	0,9562
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,6018	0,0981	0,6742	0,2336	0,6002	0,1807	0,1623
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden alle Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein statistisch signifikanter Interaktionstest ergab. Alle durchgeführten Subgruppenanalysen inklusive Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenkategorien interagierender Subgruppen sind in Anhang 4-G zu finden.

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Gesamtraten UE aus indirektem Vergleich der Studie ARANOTE gegen die Studie TITAN

Subgruppen- kategorie	Studie ARANOTE			Studie TITAN			Darolutamid + ADT vs Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert
	Darolutamid + ADT Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + ADT Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI]	Apalutamid + ADT Patienten mit Ereignis n/N (%)	Placebo + ADT Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95%-KI]	
UE							
Alter (ergänzende Trennpunkte) - statistisch signifikante Interaktion, p-Wert: 0,0306							
<65	106/117 (90,6)	54/64 (84,4)	0,98 [0,70; 1,36]	141/148 (95,3)	177/182 (97,3)	1,08 [0,86; 1,35]	0,91 [0,61; 1,35] 0,6259
65-74	172/193 (89,1)	87/95 (91,6)	0,82 [0,63; 1,06]	233/243 (95,9)	220/232 (94,8)	1,37 [1,14; 1,66]	0,60 [0,43; 0,82] 0,0017
≥75	127/135 (94,1)	58/62 (93,5)	1,27 [0,93; 1,74]	133/133 (100,0)	112/113 (99,1)	1,08 [0,83; 1,41]	1,18 [0,78; 1,78] 0,4329
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Für die Gesamtrate UE ist das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Alter (ergänzende Trennpunkte) ($p=0,0306$) statistisch signifikant. In den Subgruppenkategorien <65 Jahre und ≥ 75 Jahre zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In der Subgruppenkategorie 65-74 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,60 [0,43; 0,82], p -Wert: 0,0017) der dem Haupteffekt gleichgerichtet ist. Aufgrund der generell eingeschränkten Interpretierbarkeit der Gesamtrate UE ist diese Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Diese statistisch signifikante Interaktion liegt nur in der Subgruppenanalyse des indirekten Vergleichs vor, während in beiden Einzelstudien die Interaktion für diese Subgruppenanalyse nicht statistisch signifikant ist. Eine Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für alle Subgruppenkategorien dieser Subgruppe ist aus diesem Grund nicht möglich.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche

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).

Tabelle 4-99: Liste der eingeschlossenen Studien – RCTs für adjustierte indirekte Vergleiche

Studien- bezeichnung	Quelle			
	Studienberichte	Zusatzauswertungen	Registereinträge	Publikationen
ARANOTE 21140	ja [36, 37]	ja [42]	ja [38, 39]	ja [40]
TITAN	nein	nein	ja [73, 76]	ja [11, 43-52, 88-92]

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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 4-100: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von der ZVT gegenüber einer konventionellen ADT in Kombination mit Apalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit mHSPC konnte

keine direkt vergleichende RCT identifiziert werden. Daher erfolgt der Nachweis zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Darolutamid + ADT gegenüber der Vergleichstherapie Apalutamid + ADT in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet mHSPC auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs von Darolutamid gegen Apalutamid. Nachfolgend wird die Aussagekraft der direkt vergleichenden Studie sowie der indirekt vergleichenden Studie beschrieben sowie abschließend eine zusammenfassende Aussage über die Ergebnissicherheit getroffen.

Evidenzklassifizierung

Durch eine ausführliche systematische Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die Vollständigkeit des Studienpools bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.2.1.1).

Für Darolutamid liegt die Studie ARANOTE von BAYER vor. Die Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelt verblindete klinische Phase-III-Studie, die Darolutamid + ADT zur Behandlung erwachsener Männer mit einem mHSPC gegenüber Placebo + ADT vergleicht. Es wurden jeweils 446 Patienten auf den Darolutamid-Arm und 223 Patienten auf den Placebo-Arm randomisiert. Die Phase-III-Studie ARANOTE entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib [104].

Für Apalutamid liegt die Studie TITAN von Janssen-Cilag vor. Die Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelt verblindete klinische Phase-III-Studie, die Apalutamid + ADT zur Behandlung erwachsener Männer mit einem mHSPC gegenüber Placebo + ADT vergleicht. Es wurden jeweils 525 Patienten auf den Apalutamid-Arm und 527 Patienten auf den Placebo-Arm randomisiert. Die Phase-III-Studie TITAN entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib [104].

Studienqualität/Verzerrungspotenzial

In der Studie ARANOTE wurde eine computergenerierte Randomisierungsliste erstellt und die Randomisierungsnummer verwendet, um die Probanden einem Studienarm zuzuordnen. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie ARANOTE auf Studienebene als niedrig bewertet.

In der Studie TITAN ist die Randomisierung zentralisiert erfolgt und wurde durch ein IWRS unterstützt. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Sowohl Patienten als auch behandelnde Personen waren verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial, analog der Einschätzung des IQWiG, der Studie TITAN auf Studienebene als niedrig bewertet [89].

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte sind valide und patientenrelevant, sie wurden adäquat unter Verwendung des ITT-Prinzips ausgewertet. Es ergeben sich keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung. Für die Studie ARANOTE ergeben sich zusätzlich keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte, so dass auch auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte niedrig bewertet wird. In der Studie TITAN führt das IQWiG für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) an, dass es möglicherweise hohe und zwischen den Therapiearmen differenzielle Anteile an unvollständig beobachteten Patienten aufgrund von Therapieabbruch (Apalutamid + ADT: 34%, Placebo + ADT: 54%) gibt. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie TITAN analog der Einschätzung des IQWiG für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als hoch bewertet [89]. Für alle weiteren Endpunkte ergeben sich keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte. Somit wird das Verzerrungspotenzial der Studie für diese Endpunkte als niedrig bewertet.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)

Auf Basis der Studien mit hoher Ergebnissicherheit, die in den adjustierten Vergleich eingehen, wird für die Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Darolutamid + ADT erfolgte auf Basis der multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie ARANOTE, in der Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT verglichen wurde. Insgesamt wurden 669 Patienten mit mHSPC in die Studie eingeschlossen. Da für das zu bewertende Arzneimittel keine mit der vom G-BA festgelegten ZVT direkt vergleichende Studie vorliegt, wurde zur Bewertung des Zusatznutzens von Darolutamid + ADT ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT-Option Apalutamid + ADT anhand der TITAN-Studie durchgeführt. TITAN ist eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der Apalutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT verglichen und 1.052 Patienten mit mHSPC eingeschlossen wurden.

Das Verzerrungspotenzial, sowohl der ARANOTE-Studie als auch der TITAN-Studie und der jeweils betrachteten Endpunkte, wird mit Ausnahme von SUE sowie schweren UE bei der TITAN-Studie, als niedrig eingestuft. Aufgrund des Verzerrungspotenzials, das durch die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs potenziell besteht, wird jedoch hinsichtlich der Aussagesicherheit der Ergebnisse auf Basis des indirekten Vergleichs maximal ein „Anhaltspunkt“ abgeleitet (siehe auch Abschnitt 4.4.1).

Beim mHSPC handelt es sich um eine unheilbare Erkrankung. Die Prognose verschlechtert sich mit Fortschreiten der Erkrankung in das metastasierte Stadium, so dass die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei nur noch 54% liegt [41]. Das Auftreten von Fernmetastasen stellt für Patienten mit Prostatakarzinom einen entscheidenden Einschnitt dar, da ab diesem Stadium keine Heilung mehr möglich ist [5]. Hauptziele der Therapie des mHSPC sind die Verzögerung des Progresses in das Endstadium der Erkrankung, der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Vermeidung von Komplikationen [5]. Eine besondere Bedeutung kommt demnach der Verhinderung bzw. Verzögerung der weiteren Ausbreitung des Prostatakarzinoms sowie der Verzögerung der Krankheitsprogression zur Kastrationsresistenz zu, da das kastrationsresistente Stadium als finales Stadium der Erkrankung mit einer schlechten Prognose, der Verminderung von Lebensqualität, morbiditätsbezogenen Komplikationen sowie noch geringeren Überlebenszeiten einhergeht [105-107].

Für Darolutamid konnte gezeigt werden, dass die Gabe des Wirkstoffes zusätzlich zur ehemals als Standardtherapie betrachteten Kombination ADT + Docetaxel die Wirksamkeit verbessert, die Lebensqualität erhält und eine mit dem Kontrollarm vergleichbare Verträglichkeit aufweist. In der ARASENS-Studie, in der mit dem Komparator ADT + Docetaxel gegen eine Kombinationstherapie getestet wurde (in den Studien zu allen anderen Therapieoptionen im mHSPC wurde jeweils gegen eine ADT-Monotherapie verglichen [8, 9, 11]), wurde eine starke Wirksamkeit und eine gute Verträglichkeit für Darolutamid gezeigt [108]. Darolutamid stand als wirksame und verträgliche Therapieoption bislang jedoch nur für Patienten mit mHSPC zur

Verfügung, die für eine Chemotherapie geeignet sind. Mit der Zulassungserweiterung für die Kombination Darolutamid + ADT für Patienten mit mHSPC steht Darolutamid nun auch für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, als weitere Therapieoption zur Verfügung.

Im Folgenden wird die Bewertung des medizinischen Nutzens von Darolutamid + ADT sowie des Zusatznutzens gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT beschrieben. Eine Übersicht der Ergebnisse in den Kategorien Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität ist in Tabelle 4-106 zu finden.

Tabelle 4-106: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Mortalität, Morbidität/Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Studien ARANOTE, TITAN sowie adjustierter indirekter Vergleich der beiden Studien)

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Mortalität			
Gesamtmortalität ^a	0,81 [0,59; 1,12]	0,67 [0,51; 0,89]	Zusatznutzen nicht belegt
	1,21 [0,79; 1,86], 0,3753		
Morbidität/Symptomatik			
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis ^a	0,83 [0,45; 1,53]	0,80 [0,56; 1,15]	Zusatznutzen nicht belegt
	1,03 [0,51; 2,11], 0,9303		
Schmerz gemessen anhand des BPI-SF ^a			
Zeit bis zur ersten Verbesserung ^b des stärksten Schmerzes	1,22 [0,88; 1,69]	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Zeit bis zur bestätigten Verbesserung ^b des stärksten Schmerzes	1,39 [0,94; 2,07]	1,40 [1,01; 1,93]	
	1,00 [0,60; 1,66], 0,9862		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des stärksten Schmerzes	0,68 [0,53; 0,87]	-	
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes	0,77 [0,54; 1,11]	0,86 [0,69; 1,07]	
	0,90 [0,59; 1,37], 0,6204		

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Zeit bis zur ersten Verbesserung ^b der Schmerzbeeinträchtigung	1,23 [0,82; 1,84]	0,92 [0,60; 1,41]	Zusatznutzen nicht belegt
	1,33 [0,74; 2,40], 0,3391		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung	0,64 [0,49; 0,83]	0,84 [0,63; 1,11]	
	0,76 [0,52; 1,12], 0,1614		
Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren ^a			
Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren	0,69 [0,36; 1,33]	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a			
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verbesserung ^b um mindestens 23,4 Punkte	1,24 [0,86; 1,78]	-	Zusatznutzen nicht belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verbesserung ^b um mindestens 10 Punkte	1,08 [0,86; 1,35]	0,88 [0,72; 1,08]	
	1,23 [0,90; 1,66], 0,1879		
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 23,4 Punkte	0,66 [0,50; 0,87]	-	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
FACT-P Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte	0,76 [0,61; 0,93]	1,02 [0,85; 1,22]	
	0,74 [0,56; 0,98], 0,0345		
a: Schwerwiegendes bzw. schweres Symptom b: Für die Zeit bis zur Verbesserung bzw. bestätigten Verbesserung bedeutet ein HR >1 einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT (Ausgenommen Zeit bis zur Verbesserung von FACT-P bzw. BPI-SF). Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Mortalität

Gesamtüberleben

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT verstarben 23,1% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT verstarben 26,9% der Patienten, das mediane Gesamtüberleben wurde ebenfalls nicht erreicht. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,81 [0,59; 1,12], p-Wert: 0,2014).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Im adjustierten indirekten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Fazit der Endpunktkategorie Mortalität

In der ARANOTE-Studie war unter Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu einer alleinigen ADT ein geringerer Anteil der Patienten verstorben. Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs zeigte sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Darolutamid + ADT und einer Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT. In der Endpunktkategorie Mortalität ergibt sich somit für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen**.

Morbidität

Symptomatische skelettale Ereignisse

Symptomatische skelettale Ereignisse wie eine Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome, symptomatische Knochenfrakturen oder tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Eingriffe haben einen direkten Einfluss auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Patienten [13, 14] und führen darüber hinaus in vielen Fällen zu weiteren Beeinträchtigungen und dadurch zu zusätzlich notwendigen Arztkontakten sowie Hospitalisierungen. Zudem korreliert das Auftreten skelettaler Komplikationen eng mit dem Überleben von Patienten mit Prostatakarzinom [15, 16]. Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse wurde vom G-BA bereits in den vorangegangenen Zusatznutzenverfahren zu Darolutamid in den Indikationen nmCRPC und mHSPC akzeptiert [17, 18].

In der ARANOTE-Studie wurden unter dem kombinierten Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse folgende patientenrelevante Einzelkomponenten erhoben:

- Durchführung einer EBRT zur Linderung von Skelettsymptomen
- Neue symptomatische pathologische Knochenbrüche

- Auftreten einer Rückenmarkskompression
- Tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriff

Die symptomatischen skelettalen Ereignisse, die durch die Einzelkomponenten erfasst werden, sind in der Regel auf Knochenmetastasen zurückzuführen.

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT trat mindestens ein symptomatisches skelettales Ereignis bei 6,3% der Patienten auf und unter Placebo + ADT bei 7,2% der Patienten. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis zeigte sich ein numerischer Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,83 [0,45; 1,53], p-Wert: 0,5416).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis kein statistisch signifikanter Unterschied. Somit ergibt sich für den Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Schmerz gemessen anhand des BPI-SF

Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen hat in der palliativen Situation einen sehr hohen Stellenwert. Besonders häufig treten Schmerzen beim Prostatakarzinom durch Metastasen, insbesondere im Skelettsystem, auf und führen zu einem hohen Leidensdruck und damit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität [20, 21]. So zeigen mehr als 70% der Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung häufig mittlere oder starke Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen [5, 22]. Da es durch die Schmerzprogression zu einem hohen Leidensdruck und damit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen kann, wird die Schmerzprogression als ein schweres Symptom angesehen. Eine Verzögerung des Eintretens bzw. der Intensivierung von Schmerzen und somit der Krankheitsprogression wird als unmittelbar relevant für den Patienten angesehen.

In der ARANOTE-Studie wurde Schmerz mithilfe des validierten BPI-SF-Fragebogens erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Analysen zum stärksten Schmerz (Item 3 des BPI-SF) sowie zur Schmerzbeeinträchtigung (Items 9a-9g des BPI-SF) vorgelegt. Es wurde jeweils die Zeit bis zur ersten Verbesserung bzw. die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, und für den stärksten Schmerz darüber hinaus die Zeit bis zur bestätigten Verbesserung bzw. Verschlechterung betrachtet. Auswertungen des BPI-SF zur Abbildung der Schmerzprogression wurden bereits bei anderen Verfahren zum Prostatakarzinom beschrieben und vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [17, 23, 24], darunter auch Verfahren im Anwendungsgebiet mHSPC [18]. Dabei wurde eine Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn um mindestens 2 Punkte sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG als valider Schwellenwert für die Auswertung mittels Responderanalysen bewertet [17, 18, 23-28].

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT trat eine Verschlechterung des stärksten Schmerzes bei 35,7% der Patienten auf und unter Placebo + ADT bei 46,2% der Patienten. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des stärksten Schmerzes um mindestens 2 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,68 [0,53; 0,87], p-Wert: 0,0021). Eine Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung trat unter Darolutamid + ADT bei 29,6% der Patienten auf, unter Placebo + ADT bei 40,8%. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung um mindestens 2 Punkte zeigte sich dabei ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,64 [0,49; 0,83], p-Wert: 0,0009). Für die Zeit bis zur ersten bzw. bestätigten Verbesserung des stärksten Schmerzes sowie der Schmerzbeeinträchtigung zeigten sich jeweils numerische Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT, ebenso wie für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT zeigten sich für die Analysen des stärksten Schmerzes sowie der Schmerzbeeinträchtigung keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Zeit bis zur Verbesserung der Schmerzbeeinträchtigung (HR [95%-KI]: 1,33 [0,74; 2,40], p-Wert: 0,3391), die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des stärksten Schmerzes (HR [95%-KI]: 0,90 [0,59; 1,37], p-Wert: 0,6204) sowie für die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung (HR [95%-KI]: 0,76 [0,52; 1,12], p-Wert: 0,1614) zeigten sich jeweils numerische Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Für die Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes standen auf Seiten der ZVT Apalutamid + ADT keine geeigneten Daten zur Verfügung. Somit ergibt sich für den Endpunkt Schmerz gemessen anhand des BPI-SF **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren

Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren können im Therapieverlauf zur Linderung von Symptomen oder aufgrund von Anzeichen oder Befunden, die auf eine Krankheitsprogression hindeuten, erforderlich sein. Eine Verzögerung der Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren ist für den Patienten von hoher Relevanz, da invasive Verfahren, wie z. B. eine Blasenkatheterisierung, auch mit Risiken wie bspw. Infektionen oder Verletzungen der Harnröhre für den Patienten verbunden sind [29]. Zudem können bestimmte Verfahren mit einem Krankenhausaufenthalt oder auch einem direkten Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten verbunden sein. Der Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren wurde entsprechend vom G-BA bereits in einem vorangegangenen Zusatznutzenverfahren zu Darolutamid in der Indikation nmCRPC als patientenrelevant akzeptiert [17].

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Unter Darolutamid + ADT trat mindestens ein prostatakarzinomspezifisches invasives Verfahren bei 4,9% der Patienten auf, unter Placebo + ADT bei 6,7% der Patienten. Für die Zeit bis zum ersten prostatakarzinomspezifischen invasiven Verfahren zeigte sich ein numerischer Vorteil für Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,69 [0,36; 1,33], p-Wert: 0,2633).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Da für den Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren keine vergleichbaren Daten aus der TITAN-Studie zur Verfügung standen, konnte für diesen Endpunkt kein indirekter Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT durchgeführt werden.

Therapeutische Effizienz (ergänzende Endpunkte)

Die folgenden weiteren Endpunkte der Kategorie Morbidität/Symptomatik werden im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellt und sollen zusätzliche Informationen zur therapeutischen Effizienz von Darolutamid + ADT liefern:

- rPFS
- Zeit bis zur PSA-Progression
- Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom
- PFS2
- Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden systemischen Krebstherapie bei Prostatakarzinom
- PSA unterhalb der Nachweisgrenze

Für diese Endpunkte werden ausschließlich Ergebnisse der ARANOTE-Studie betrachtet, ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT wurde nicht durchgeführt.

In der ARANOTE-Studie bestätigte sich die therapeutische Effizienz der Kombination Darolutamid + ADT mit ausschließlich statistisch signifikanten Vorteilen im Vergleich zur alleinigen ADT über sämtliche Endpunkte hinweg.

So trat unter Darolutamid + ADT bei 28,7% der Patienten mindestens ein radiologischer Progress auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat ein radiologischer Progress bei 42,2% der Patienten auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 24,97 Monate (HR [95%-KI]: 0,54 [0,41; 0,71], p-Wert: <0,0001). Noch deutlicher war der beobachtete Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich einer PSA-Progression: Unter Darolutamid + ADT traten bei 20,9% der Patienten eine PSA-Progression auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Unter Placebo + ADT trat dagegen bei 48,4% der Patienten eine PSA-Progression auf, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 16,75 Monate (HR [95%-KI]: 0,31 [0,23; 0,40], p-Wert: <0,0001).

Von besonderer Bedeutung für Patienten mit mHSPC ist die Verzögerungen der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Diese war unter Darolutamid + ADT bei 34,5% der Patienten zu beobachten, die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde nicht erreicht. Dagegen erlitten unter Placebo + ADT 64,1% der Patienten eine Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom, die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug lediglich 13,80 Monate (HR [95%-KI]: 0,40 [0,32; 0,51], p-Wert: <0,0001).

Hinsichtlich PFS2 (also der Zeit bis zur klinischen, biochemischen oder radiologischen Krankheitsprogression während der ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie für das Prostatakarzinom oder bis zum Tod jeglicher Ursache) trat unter Darolutamid + ADT bei 8,1% der Patienten mindestens ein Ereignis auf, während die Rate unter Placebo + ADT 12,6% betrug (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36; 0,97], p-Wert: 0,0346). Unter Darolutamid + ADT erhielten 15,2% der Patienten mindestens eine nachfolgende Krebstherapie für das Prostatakarzinom, unter Placebo + ADT betrug der Anteil 33,2% (HR [95%-KI]: 0,40 [0,29; 0,56], p-Wert: <0,0001).

Die Überlegenheit der Behandlung mit Darolutamid + ADT zeigte sich auch anhand der Anteile der Patienten, die einen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze erreichten. Dieser betrug unter Darolutamid + ADT 62,6%. Unter Placebo + ADT erreichten lediglich 18,5% der Patienten einen PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze (RR [95%-KI]: 3,04 [2,29; 4,05], p-Wert: <0,0001).

In Anbetracht der besonderen Bedeutung, die bei der Therapie des mHSPC der Verhinderung bzw. Verzögerung der weiteren Ausbreitung des Prostatakarzinoms sowie der Verzögerung der Krankheitsprogression zur Kastrationsresistenz zukommt, lässt sich auf Basis der gezeigten Ergebnisse zur Krankheitsprogression eine deutlich verbesserte therapeutische Effizienz der Kombination Darolutamid + ADT im Vergleich zu einer alleinigen ADT ableiten, was den medizinischen Nutzen von Darolutamid unterstreicht.

Fazit der Endpunktkategorie Morbidität

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigten sich in der ARANOTE-Studie für Darolutamid + ADT im Vergleich zu Placebo + ADT statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes sowie der Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung. Die Wirksamkeit von Darolutamid hinsichtlich der Verlangsamung der symptomatischen Progression zeigte sich darüber hinaus anhand von numerischen Vorteilen im kombinierten Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse sowie im Endpunkt prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren. Die Überlegenheit von Darolutamid + ADT gegenüber einer alleinigen ADT in der Kategorie Morbidität wird darüber hinaus durch die statistisch signifikanten Vorteile in den ergänzend dargestellten Endpunkten zur therapeutischen Effizienz untermauert, die insbesondere eine statistisch signifikante Verzögerung der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom zeigten.

Auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs mit der ZVT Apalutamid + ADT konnten in der Endpunktkategorie Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den

Behandlungen festgestellt werden. Somit ergibt sich für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT in der Endpunktkategorie Morbidität **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen**. Dabei standen für die Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes auf Seiten der ZVT Apalutamid + ADT keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich zur Verfügung. Die positiven Effekte der Behandlung mit Darolutamid + ADT hinsichtlich der Verzögerung der symptomatischen Progression bei Patienten mit mHSPC schlugen sich allerdings in signifikanten Vorteilen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nieder.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-P

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten. Patienten mit mHSPC leiden unter häufigen Symptomen, wie Schmerzen, Fatigue, Gewichtsverlust, Angst, Depressionen und organbezogenen Symptomen. In dieser palliativen Behandlungssituation besitzt eine Therapie, die dem Patienten eine verbesserte oder möglichst langfristig erhaltene Lebensqualität gewährleistet, einen sehr hohen Stellenwert [5]. Der FACT-P-Fragebogen ist ein weltweit routinemäßig eingesetztes und mehrfach validiertes Instrument zur patientenberichteten Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Behandlung des Prostatakarzinoms unterziehen [30]. Auswertungen des FACT-P zur Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden bereits bei anderen Verfahren zum Prostatakarzinom beschrieben und vom G-BA als patientenrelevant anerkannt [17, 23, 24]. Bezüglich der Auswertung mittels Responderanalysen wurden in diesen Verfahren jeweils vom G-BA sowie vom IQWiG für den FACT-P Gesamtscore sowohl eine Veränderung um mindestens 10 Punkte (validierter Schwellenwert) als auch eine Veränderung um mindestens 23,4 Punkte (15% der Skalenspannweite) als für die Nutzenbewertung relevante Schwellenwerte für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bewertet [17, 23-27].

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Für die Zeit bis zur Verbesserung des FACT-P Gesamtscores (um mindestens 10 Punkte sowie um mindestens 23,4 Punkte) zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Darolutamid + ADT, welcher nicht statistisch signifikant ist. Die Betrachtung der Einzelskalen deckten sich weitestgehend mit dieser Beobachtung.

Sowohl für die Schwellenwerte, die sich aus 15% der Skalenspannweite ergeben, als auch für die validierten Schwellenwerte zeigten sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des FACT-P statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber einer alleinigen ADT.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores um mindestens 23,4 Punkte wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Der statistisch signifikante Unterschied zeigte dabei einen deutlichen Vorteil zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,66 [0,50; 0,87], p-Wert: 0,0034). Der Vorteil der Behandlung zeigte sich konsistent über alle Teilskalen, von denen der Behandlungsunterschied

bei der Zeit bis zur Verschlechterung des FWB (um mindestens 4,2 Punkte) auch statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,77 [0,61; 0,98], p-Wert: 0,0355).

Die Ergebnisse der validierten Schwellenwerte bestätigen diese statistisch signifikanten Vorteile: Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens 10 Punkte lag bei 16,59 Monaten unter Darolutamid + ADT bzw. bei 11,50 Monaten unter Placebo + ADT. Dabei war der Behandlungsunterschied statistisch signifikant zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,76 [0,61; 0,93], p-Wert: 0,0090). Der Vorteil der Behandlung zeigte sich konsistent über alle Teilskalen, von denen der Behandlungsunterschied bei der Zeit bis zur Verschlechterung des SWB sowie der Zeit bis zur Verschlechterung des FWB (um jeweils mindestens 3 Punkte) auch statistisch signifikant war (HR [95%-KI]: 0,80 [0,65; 0,99], p-Wert: 0,0401; bzw. 0,78 [0,63; 0,96], p-Wert: 0,0185).

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Da für die Responseschwelle von 23,4 Punkten für den FACT-P Gesamtscore (sowie für die entsprechenden Schwellenwerte für die Teilskalen des FACT-P) keine vergleichbaren Daten aus der TITAN-Studie zur Verfügung standen, konnten nur anhand der Responderanalysen auf Basis des validierten Schwellenwertes von 10 Punkten (und den entsprechenden Schwellenwerten für die Teilskalen des FACT-P) ein adjustierter indirekter Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT durchgeführt werden.

Anhand des adjustierten indirekten Vergleichs der Behandlung mit Darolutamid + ADT und der Behandlung mit der ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung im FACT-P Gesamtscore um mindestens 10 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Behandlung mit Darolutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98], p-Wert: 0,0345). Hinsichtlich der Teilskalen zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung in der PCS um mindestens 3 Punkte ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Darolutamid + ADT gegenüber Apalutamid + ADT (HR [95%-KI]: 0,73 [0,56; 0,95], p-Wert: 0,0207). Für die Zeit bis zur Verschlechterung in den übrigen Teilskalen sowie für die Zeit bis zur Verbesserung im FACT-P Gesamtscore und Teilskalen zeigten sich jeweils numerische Vorteile für die Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zu Apalutamid + ADT.

Somit ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-P auf Basis der Effektgrößen des adjustierten indirekten Vergleichs ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Fazit der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt einer hohen Lebensqualität ist für die mHSPC-Patienten von besonderer Bedeutung. Unter der zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT wurde im Vergleich zu einer alleinigen ADT die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit mHSPC statistisch signifikant verlangsamt.

Ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich auch im adjustierten indirekten Vergleich

gegen die ZVT Apalutamid + ADT. Dabei ist anhand der Ergebnisse für die Teilskalen des FACT-P ersichtlich, dass Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid insbesondere die Verschlechterung der prostatakarzinomspezifischen Beeinträchtigungen der Patienten effektiver mindert. Demnach ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Sicherheit und Verträglichkeit

Eine Übersicht der Ergebnisse in der Kategorie Sicherheit ist in Tabelle 4-107 zu finden.

Tabelle 4-107: Übersicht der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens für Verträglichkeit und Sicherheit (Studien ARANOTE, TITAN sowie adjustierter indirekter Vergleich der beiden Studien)

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Gesamtraten UE			
UE	0,99 [0,83; 1,17]	1,22 [1,08; 1,39]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	0,81 [0,65; 1,00], 0,0538		
SUE	0,90 [0,64; 1,25]	0,91 [0,70; 1,20]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	0,99 [0,64; 1,52], 0,9498		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	0,90 [0,69; 1,18]	0,99 [0,83; 1,20]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	0,91 [0,65; 1,27], 0,5772		
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,58 [0,32; 1,03]	1,41 [0,87; 2,27]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	0,41 [0,19; 0,87], 0,0195		
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,99 [0,83; 1,17]	-	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,88 [0,63; 1,23]	-	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,90 [0,68; 1,17]	-	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Gesamtraten UESI (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Hautausschlag	1,09 [0,48; 2,50]	3,53 [2,53; 4,94]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	0,31 [0,13; 0,76], 0,0100		
Schwerwiegende UESI (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen sowie im indirekten Vergleich zwischen den RCTs.			Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
Schwere UESI (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen sowie im indirekten Vergleich zwischen den RCTs.			Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
Häufige UE jeglichen Schweregrads, getrennt nach SOC und PT (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Knochenschmerzen (PT)	0,54 [0,32; 0,90]	0,60 [0,39; 0,92]	Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt ^a
	0,90 [0,46; 1,75], 0,7558		
Aspartataminotransferase erhöht (PT)	1,12 [0,64; 1,97]	0,39 [0,22; 0,68]	
	2,87 [1,30; 6,34], 0,0089		
Bilirubin im Blut erhöht (PT)	4,13 [0,96; 17,74]	-	
	Aufgrund des fehlenden Ergebnisses in der RCT TITAN ist der adjustierte indirekte Vergleich nicht berechenbar		
Hyperkaliämie (PT)	0,42 [0,16; 1,12]	1,41 [0,86; 2,30]	
	0,30 [0,10; 0,89], 0,0305		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	1,02 [0,59; 1,75]	2,54 [1,98; 3,24]	
	0,40 [0,22; 0,73], 0,0026		
Ausschlag (PT)	0,99 [0,34; 2,84]	4,38 [2,66; 7,23]	
	0,23 [0,07; 0,73], 0,0126		
Schlaflosigkeit (PT)	2,16 [0,89; 5,21]	0,75 [0,44; 1,28]	
	2,88 [1,03; 8,07], 0,0447		
Leber- und Gallenerkrankungen (SOC)	11,04 [1,50; 81,53]	0,62 [0,28; 1,38]	
	17,81 [2,07; 153,42], 0,0088		

Endpunkt	ARANOTE Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	TITAN Apalutamid + ADT vs. Placebo + ADT HR [95%-KI]	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Adjustierter indirekter Vergleich Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT HR [95%-KI], p-Wert		
Häufige SUE, getrennt nach SOC und PT (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen sowie im indirekten Vergleich zwischen den RCTs.			Kein Zusatznutzen oder Schaden belegt
Häufige schwere UE, getrennt nach SOC und PT (statistisch signifikant im direkten Vergleich der RCT ARANOTE oder im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0,24 [0,08; 0,72]	HR: 1,17 [0,46; 2,95]	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
	0,21 [0,05; 0,86], 0,0307		
a: Es liegen bezüglich häufiger UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene im adjustierten indirekten Vergleich von Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT Vor- und Nachteile der Behandlung mit Darolutamid + ADT in einem soweit ausgeglichenen Maße vor, dass insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT abgeleitet werden kann.			
Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT			
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Gesamtraten UE

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zu ADT kam es bei den Patienten im Darolutamid + ADT-Studienarm bei den Gesamtraten zu keinem signifikant gehäuftem Auftreten von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo. Auch bei der Gesamtrate der UE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), SUE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse), schweren UE (mit/ohne erkrankungsbezogene Ereignisse) und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, traten unerwünschte sowie schwerwiegend unerwünschte Ereignisse im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Placebo nicht statistisch signifikant häufiger auf. Das vergleichbare Nebenwirkungsprofil der Kombination unterstreicht das etablierte Sicherheitsprofil von Darolutamid. Die Kombination Darolutamid + ADT verlangsamt somit effektiv die Krankheitsprogression, mindert die Verschlechterung der Schmerzsymptomatik und erhält die Lebensqualität der Patienten, ohne die Verträglichkeit der Behandlung klinisch relevant zu beeinträchtigen.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Der adjustierte indirekte Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT zeigte hinsichtlich der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, einen statistisch signifikanten Vorteil für Darolutamid + ADT (ARANOTE: 6,1% vs. 9,0%, TITAN: 8,0% vs. 5,3%, HR [95%-KI]: 0,41 [0,19; 0,87], p-Wert: 0,0195). Für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, besteht damit aufgrund

der Effektgröße ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Bei den Gesamtraten der UE (HR [95%-KI]: 0,81 [0,65; 1,00], p-Wert: 0,0538) zeigte sich im indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT. Hinsichtlich der Gesamtrate der SUE sowie der schweren UE bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungen. Somit gibt es bei diesen Gesamtraten **keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Hinsichtlich der Gesamtraten an UESI war in der ARANOTE-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen Darolutamid + ADT und Placebo + ADT zu beobachten.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT zeigte sich für das UESI Hautausschlag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 4,3% vs. 3,6%, TITAN: 27,1% vs. 8,5%, HR [95%-KI]: 0,31 [0,13; 0,76], p-Wert: 0,0100). Für das UESI Hautausschlag besteht damit aufgrund der Effektgröße ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Hinsichtlich der übrigen UESI (jeglichen Schweregrads, schwerwiegende UESI sowie schwere UESI), war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zu beobachten. Für die übrigen UESI gibt es somit **keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Häufige UE getrennt nach SOC und PT

ARANOTE-Studie: Darolutamid + ADT vs. Placebo + ADT

Für die häufigen UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich für den direkten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber Placebo + ADT in der ARANOTE-Studie folgende statistisch signifikante Effekte.

UE nach SOC/PT mit Effekten zugunsten von Darolutamid + ADT (vs. Placebo + ADT):

- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen/Knochenschmerzen (7,4% vs. 12,2%, HR [95%-KI]: 0,54 [0,32; 0,90], p-Wert: 0,0160)

UE nach SOC/PT mit Effekten zuungunsten von Darolutamid + ADT (vs. Placebo + ADT):

- Untersuchungen/Bilirubin im Blut erhöht (4,3% vs. 0,9%, HR [95%-KI]: 4,13 [0,96; 17,74], p-Wert: 0,0385)

- Leber- und Gallenerkrankungen
(5,6% vs. 0,5%, HR [95%-KI]: 11,04 [1,50; 81,53], p-Wert: 0,0031)

Die UE der PT Knochenschmerzen waren sowohl unter Darolutamid + ADT als auch unter Placebo + ADT größtenteils von CTCAE-Grad 1 oder 2 (73% bzw. 89%); alle übrigen UE waren von Grad 3, UE von Grad 4 oder 5 traten in beiden Studienarmen nicht auf. Bezüglich UE des PT Bilirubin im Blut erhöht waren die beobachteten Ereignisse fast ausschließlich von CTCAE-Grad 1 oder 2 (95% bzw. 100%); das übrige unter Darolutamid + ADT aufgetretene UE war von Grad 3, UE von Grad 4 oder 5 traten in beiden Studienarmen nicht auf. Auch hinsichtlich UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen waren die Ereignisse, die unter Darolutamid + ADT auftraten, mit einem Anteil von 88% größtenteils von CTCAE-Grad 1 oder 2, unter Placebo + ADT trat 1 Ereignis von Grad 1 auf; alle übrigen UE waren von Grad 3, UE von Grad 4 oder 5 traten auch hier in beiden Studienarmen nicht auf. Die UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen verteilten sich dabei auf eine Vielzahl unterschiedlicher PT, mit jeweils weniger als 10 Ereignissen pro Behandlungsarm. Auch in vergangenen Studien mit Darolutamid gab es keine relevanten Effekte in dieser SOC. In der ARASENS-Studie mit mHSPC-Patienten bestand zwischen den Behandlungsarmen Darolutamid + ADT + Docetaxel und Placebo + ADT + Docetaxel kein statistisch signifikanter Unterschied (4,3% vs. 4,8%) [109], ebenso wie in der ARAMIS-Studie, in der Darolutamid + ADT mit Placebo + ADT bei Patienten mit nmCRPC verglichen wurde (5,2% vs. 3,2%) [110]. Generell sind bezüglich UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen auch seit der Markteinführung von Darolutamid im Jahr 2020 im Versorgungsalltag keine Sicherheitssignale aufgetreten.

Hinsichtlich der häufigen SUE sowie häufigen schweren UE auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich in der ARANOTE-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Insgesamt zeigen auch die Ergebnisse zu häufigen UE in der ARANOTE-Studie, dass das Sicherheitsprofil von Darolutamid mit Placebo vergleichbar ist und unterstreichen somit die bereits etablierte gute Verträglichkeit von Darolutamid.

Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT: Darolutamid + ADT vs. Apalutamid + ADT

Im adjustierten indirekten Vergleich der Behandlung mit Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT ergaben sich für häufige UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) folgende statistisch signifikante Effekte.

UE nach SOC/PT mit Effekten zugunsten von Darolutamid + ADT (vs. Apalutamid + ADT):

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörung/Hyperkaliämie
(ARANOTE: 1,8% vs. 3,6%, TITAN: 7,4% vs. 5,1%, HR [95%-KI]: 0,30 [0,10; 0,89], p-Wert: 0,0305)

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
(ARANOTE: 9,4% vs. 8,6%, TITAN: 39,5% vs. 17,6%, HR [95%-KI]: 0,40 [0,22; 0,73], p-Wert: 0,0026)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes/Ausschlag
(ARANOTE: 2,5% vs. 2,3%, TITAN: 15,3% vs. 3,6%, HR [95%-KI]: 0,23 [0,07; 0,73], p-Wert: 0,0126)

UE nach SOC/PT mit Effekten zuungunsten von Darolutamid + ADT (vs. Apalutamid + ADT):

- Untersuchungen/Aspartataminotransferase erhöht
(ARANOTE: 9,7% vs. 7,7%, TITAN: 3,2% vs. 8,0%, HR [95%-KI]: 2,87 [1,30; 6,34], p-Wert: 0,0089)
- Leber- und Gallenerkrankungen
(ARANOTE: 5,6% vs. 0,5%, TITAN: 1,9% vs. 2,8%, HR [95%-KI]: 17,81 [2,07; 153,42], p-Wert: 0,0088)

Hinsichtlich des nicht-schwerwiegenden PT Schlaflosigkeit zeigte sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Darolutamid, jedoch ist das Ausmaß des Effekts nicht ausreichend, um einen Zusatznutzen oder Schaden abzuleiten.

Insgesamt stehen sich in der Betrachtung der UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene im indirekten Vergleich mit der ZVT Apalutamid + ADT Effekte zugunsten und zuungunsten von Darolutamid + ADT gegenüber. Neben einem Vorteil in der PT Hyperkaliämie bestehen für die Behandlung mit Darolutamid + ADT Vorteile in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bzw. dem PT Ausschlag, die jeweils den Zusatznutzen gegenüber Apalutamid + ADT, der hinsichtlich des UESI Hautschlag besteht, untermauern. Da diese Ergebnisse zu Hauterkrankungen möglicherweise zumindest zu einem Teil auf demselben Effekt beruhen, können die Vorteile in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes an dieser Stelle nur eingeschränkt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Auf der anderen Seite ist nicht auszuschließen, dass die beobachteten Effekte hinsichtlich der SOC/PT Untersuchungen/Aspartataminotransferase erhöht und der SOC Leber- und Gallenerkrankungen in einem direkten Zusammenhang stehen, somit können auch diese Ergebnisse nicht jeweils für sich genommen zur Ableitung eines möglichen Schadens herangezogen werden. Es liegen also bezüglich häufiger UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene im adjustierten indirekten Vergleich von Darolutamid + ADT gegen die ZVT Apalutamid + ADT Vor- und Nachteile der Behandlung mit Darolutamid + ADT in einem soweit ausgeglichenen Maße vor, dass insgesamt **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT abgeleitet werden kann.

Für häufige SUE auf SOC- und PT-Ebene (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergaben sich im adjustierten indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen. Somit

ergibt sich auch für häufige SUE auf SOC- und PT-Ebene **keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Schaden** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Für häufige schwere UE nach SOC und PT (aufgetreten bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1% der Patienten in einem Studienarm) ergab sich im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Darolutamid + ADT (ARANOTE: 1,1% vs. 4,1%, TITAN: 1,9% vs. 1,5%, HR [95%-KI]: 0,21 [0,05; 0,86], p-Wert: 0,0307). Für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts besteht damit aufgrund der Effektgröße ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Fazit der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit

Trotz einer zusätzlichen Gabe von Darolutamid zur ADT erhöht sich das Gesamtrisiko von UE gegenüber einer alleinigen ADT nicht. Auf Ebene der Gesamtraten sowie auf der Ebene der UESI waren in der ARANOTE-Studie die beiden Studienarme Darolutamid + ADT und Placebo + ADT hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit vergleichbar. Für die häufigen UE jeglichen Schweregrads auf SOC- und PT-Ebene zeigten sich wenige statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten (PT Knochenschmerzen) als auch zuungunsten (PT Bilirubin im Blut erhöht, SOC Leber- und Gallenerkrankungen) der Behandlung mit Darolutamid + ADT. Hinsichtlich der häufigen SUE sowie häufigen schweren UE auf SOC- und PT-Ebene ergaben sich in der ARANOTE-Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Insgesamt bestätigte sich das sehr gute Sicherheitsprofil von Darolutamid, das mit Placebo vergleichbar ist.

Im adjustierten indirekten Vergleich gegen die ZVT Apalutamid + ADT ergab sich sowohl für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als auch für das UESI Hautausschlag jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT. Daraus lässt sich ableiten, dass für Patienten mit mHSPC die Behandlung mit Darolutamid deutlich verträglicher ist als mit der ZVT Apalutamid, und unerwünschte Hauterkrankungen im Vergleich zur ZVT effektiv reduziert werden. Letzteres zeigte sich auch anhand statistisch signifikanter Vorteile bei häufigen UE jeglichen Schweregrads in der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes bzw. dem PT Ausschlag. Für häufige schwere UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zeigte sich im indirekten Vergleich zwar keine statistische Signifikanz für den Unterschied zwischen den Behandlungen, jedoch ein deutlicher numerischer Vorteil für Darolutamid + ADT (ARANOTE: 0,9% vs. 0,0%, TITAN: 7,1 vs. 0,8%, RR [95%-KI]: 0,48 [0,02; 10,59], p-Wert: 0,6427), der die bessere Verträglichkeit von Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid unterstreicht. Darüber hinaus zeigte sich für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT.

Insgesamt besteht somit in der Endpunktkategorie Sicherheit und Verträglichkeit ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Gesamtfazit zum Ausmaß des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens

Beim mHSPC handelt es sich um eine unheilbare Erkrankung, die entsprechend mit einem hohen therapeutischen Bedarf verbunden ist. Hauptziele der Therapie des mHSPC sind die Verzögerung des Progresses in das Endstadium der Erkrankung, der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die Vermeidung von Komplikationen [5], wobei die Beeinträchtigung der Lebensqualität sowie Komplikationen im Erkrankungsverlauf sowohl durch die Erkrankung selbst auch durch Nebenwirkungen der Therapie verursacht werden können. Somit besteht insbesondere ein Bedarf an Behandlungsoptionen, die eine hohe Wirksamkeit ebenso wie eine gute Verträglichkeit aufweisen.

In der ARANOTE-Studie führte die Behandlung mit Darolutamid + ADT bei Patienten mit mHSPC im Vergleich zu Placebo + ADT zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und dabei auch zu einer signifikanten Einschränkung der Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Gleichzeitig wird die Verschlechterung der Schmerzsymptomatik verlangsamt und die Lebensqualität der Patienten effektiver erhalten. Das Sicherheitsprofil von Darolutamid bestätigte sich dabei als sehr gut und sogar mit Placebo vergleichbar.

Im adjustierten indirekten Vergleich der Studien ARANOTE und TITAN zeigten sich in den Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Behandlung mit Darolutamid + ADT im Vergleich zur ZVT Apalutamid + ADT. Hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT. Dabei ist anhand der Ergebnisse für die Teilskalen des FACT-P ersichtlich, dass Darolutamid im Vergleich zur ZVT Apalutamid insbesondere die Verschlechterung der prostatakarzinomspezifischen Beeinträchtigungen der Patienten effektiver mindert. Demnach ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, die gerade für Patienten mit mHSPC bei der Therapieentscheidung eine wichtige Rolle spielt [10], ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT.

Die sehr gute Verträglichkeit von Darolutamid zeigte sich auch im Vergleich zu Apalutamid. Sowohl für die Gesamtrate der UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, als auch für das UESI Hautausschlag ergab sich aus dem adjustierten indirekten Vergleich jeweils ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT. Daraus lässt sich ableiten, dass für Patienten mit mHSPC die Behandlung mit Darolutamid deutlich verträglicher ist als mit der ZVT Apalutamid, und unerwünschte Hauterkrankungen im Vergleich zur ZVT effektiv reduziert werden. Darüber hinaus zeigte sich für schwere UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT im Vergleich zur ZVT.

In der Gesamtschau der statistisch signifikanten positiven Effekte in patientenrelevanten Endpunkten der Bereiche gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT.

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Männer mit mHSPC	Beträchtlich
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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 den Nachweis des Zusatznutzens von Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT liegen im vorliegenden Anwendungsgebiet keine direkt vergleichenden Studien vor. Im Rahmen der systematischen Literatur- und Studienregisterrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel Darolutamid + ADT wurde die ARANOTE-Studie identifiziert. Diese RCT untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid + ADT im direkten Vergleich zu Placebo + ADT. Um einen Vergleich gegen die ZVT zu ermöglichen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. durchgeführt [35]. Adjustiert wurde basierend auf dem Brückenkompator Placebo + ADT.

Mittels systematischer Literatur- und Studienregisterrecherche konnte die RCT TITAN identifiziert werden, die Apalutamid + ADT gegen Placebo + ADT vergleicht. Die Charakteristika der ARANOTE-Studie und der TITAN-Studie für adjustierte indirekte Vergleiche sind in Tabelle 4-66 bis Tabelle 4-70 dargestellt. Beide Studien sind multinationale,

multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase-III-Studien mit einer medianen Beobachtungsdauer von jeweils 23,3 bzw. 22,7 Monaten. Das Studiendesign der Studien ARANOTE und TITAN ist nahezu identisch. Trotz der Unterschiede in den Stratifizierungsfaktoren sind die Merkmale sowohl innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien gleich verteilt. Eine Vergleichbarkeit im Studiendesign der Studien ARANOTE und TITAN ist somit gegeben. Die Studien weisen hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika eine weitestgehend vergleichbare Verteilung auf und wurden somit für hinreichend ähnlich für einen adjustierten indirekten Vergleich befunden (vgl. Abschnitt 4.3.2.1.2).

Bedingt durch die homogene Verteilung der demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht. Somit ist der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich geeignet, um verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen von Darolutamid + ADT gegenüber der ZVT Apalutamid + ADT zu treffen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁶, Molenberghs 2010¹⁷). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁸) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁹) 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.

Nicht zutreffend.

¹⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁷ 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.

¹⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

¹⁹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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. Bayer AG. Fachinformation NUBEQA® 300 mg Filmtabletten, Stand der Information: Juli 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4497/2020-10-15_AM-RL-XII_Darolutamid_D-543_BAnz.pdf. [Zugriff am: 03.07.2025]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6173/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.07.2025]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung vom 04. November 2024) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-187 Darolutamid zur Behandlung des Prostatakarzinoms. 2024.
5. Leitlinienprogramm Onkologie; Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 8.0, Stand: Juli 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_8/LL_Prostatakarzinom_Langversion_8.0.pdf. [Zugriff am: 15.07.2025]
6. Sanford MT, Greene KL, Carroll PR. The argument for palliative care in prostate cancer. *Translational andrology and urology*. 2013;2(4):278-80.
7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
8. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(4):352-60.
9. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37(32):2974-86.
10. Cattrini C, Castro E, Lozano R, Zanardi E, Rubagotti A, Boccardo F, et al. Current Treatment Options for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers*. 2019;11(9):1355.

11. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13-24.
12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 4. März 2025 (BGBl. 2025 I Nr. 75) geändert worden ist. 2025.
13. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology.* 2005;16(4):579-84.
14. Kinnane N. Burden of bone disease. *European Journal of Oncology Nursing.* 2007;11:S28-S31.
15. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2007;15(7):869-76.
16. Nørgaard M, Jensen A, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol.* 2010;184(1):162-7.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Darolutamid (nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6934/2020-10-15_AM-RL-XII_Darolutamid_D-543_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.07.2025]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Darolutamid (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Docetaxel und Androgendeprivationstherapie). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.07.2025]
19. Kumar SP. Utilization of brief pain inventory as an assessment tool for pain in patients with cancer: a focused review. *Indian J Palliat Care.* 2011;17(2):108-15.
20. von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *European Journal of Cancer.* 2017;71:80-94.
21. Bader P, Ehtle D, Fonteyne V, Livadas K, De Meerleer G, Paez Borda A, et al. Prostate cancer pain management: EAU guidelines on pain management. *World J Urol.* 2012;30(5):677-86.
22. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research.* 2006;12(20):6243s-9s.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neubewertung nach Fristablauf:nicht-metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9782/2023-09-21_AM-RL-XII_Darolutamid_D-928_TrG.pdf

- [ba.de/downloads/40-268-7015/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7015/2020-11-05_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-541_TrG.pdf). [Zugriff am: 03.07.2025]
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, kastrationsresistent, Chemotherapie nicht klinisch indiziert, Kombination mit Abirateron und/oder Prednison). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9616/2023-07-06_AM-RL-XII_Olaparib_D-900_TrG.pdf. [Zugriff am: 02.07.2025]
 25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Darolutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3712/2020-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Darolutamid_D-543.pdf. [Zugriff am: 03.07.2025]
 26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3724/2020-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-541.pdf. [Zugriff am: 03.07.2025]
 27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Olaparib (Prostatakarzinom), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6342/2023_01_15_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib-D-900.pdf. [Zugriff am: 03.07.2025]
 28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Darolutamid (Prostatakarzinom), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6523/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Darolutamid-D-928.pdf. [Zugriff am: 03.07.2024]
 29. Sökeland J, Brühl P, Hertle L, Piechota H. Katheterdrainage der Harnblase heute. Dtsch Arztebl International. 2000;97(4):168.
 30. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology. 1997;50(6):920-8.
 31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf. [Zugriff am: 03.07.2025]
 32. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health. 2009;12(1):124-9.
 33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2785/2018-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid_D-411.pdf. [Zugriff am: 03.07.2025]
 34. Beaumont JL, Butt Z, Li R, Cella D. Meaningful differences and validity for the NCCN/FACT-P Symptom Index: An analysis of the ALSYMPCA data. Cancer. 2019;125(11):1877-85.

35. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.
36. Bayer AG. Clinical Study Report, B002412, BAY 1841788 / 21140, A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (ARANOTE). 2024.
37. Bayer AG. Clinical Study Report Addendum, B003843, BAY 1841788 / 21140, A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) (ARANOTE). 2025.
38. ClinicalTrials.gov. NCT04736199: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Darolutamide in Addition to Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Men With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Letztes Update: 27. April 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04736199?term=aranote&rank=1>. [Zugriff am: 03.07.2025]
39. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2020-003093-48: A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003093-48>. [Zugriff am: 03.07.2025]
40. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(36):4271-81.
41. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 19.06.2025]
42. Bayer AG. Zusatzanalysen der Studie ARANOTE, Stand: August 2025.
43. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1518-30.
44. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira de Santana Gomes AJ, Chung BH, et al. Apalutamide plus Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Analysis of Pain and Fatigue in the Phase 3 TITAN Study. *J Urol.* 2021;206(4):914-23.
45. Merseburger AS, Suttman H. TITAN-Studie – Evaluation von Apalutamid bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom. *Aktuelle Urol.* 2021;52(02):155-60.
46. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(20):2294-303.
47. Uemura H, Arai G, Uemura H, Suzuki H, Iijima K, Nishimura K, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer in the Japanese population: A subgroup

- analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 TITAN study. *Int J Urol.* 2021;28(3):280-7.
48. Uemura H, Arai G, Uemura H, Suzuki H, Aoyama J, Hatayama T, et al. Safety and efficacy of apalutamide in Japanese patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Final report for the Japanese subpopulation analysis of the randomized, placebo-controlled, phase III TITAN study. *Int J Urol.* 2022;29(6):533-40.
49. Chung BH, Huang J, Ye ZQ, He DL, Uemura H, Arai G, et al. Apalutamide for patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer in East Asia: a subgroup analysis of the TITAN trial. *Asian J Androl.* 2022;24(2):161-6.
50. Chung BH, Huang J, Uemura H, Choi YD, Ye ZQ, Suzuki H, et al. Apalutamide for metastatic castration-sensitive prostate cancer: final analysis of the Asian subpopulation in the TITAN trial. *Asian J Androl.* 2023;25(6):653-61.
51. Merseburger AS, Agarwal N, Bhaumik A, Lefresne F, Karsh LI, Pereira de Santana Gomes AJ, et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. *Eur J Cancer.* 2023;193:113290.
52. Shen J, Chowdhury S, Agarwal N, Karsh LI, Oudard S, Gartrell BA, et al. Apalutamide efficacy, safety and wellbeing in older patients with advanced prostate cancer from Phase 3 randomised clinical studies TITAN and SPARTAN. *Br J Cancer.* 2024;130(1):73-81.
53. Fukuokaya W, Mori K, Yanagisawa T, Urabe F, Rajwa P, Briganti A, et al. Tumor burden and heterogenous treatment effect of apalutamide in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Cancer.* 2025;131(7):e35819.
54. Fukuokaya W, Yanagisawa T, Mori K, Urabe F, Rajwa P, Briganti A, et al. Radiographic Progression Without Corresponding Prostate-specific Antigen Progression in Patients with Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Receiving Apalutamide: Secondary Analysis of the TITAN Trial. *Eur Urol Oncol.* 2025;8(2):263-9.
55. Ye DW, Uemura H, Chung BH, Suzuki H, Mundle S, Bhaumik A, et al. Prostate-specific antigen kinetics in Asian patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with apalutamide in the TITAN trial: A post hoc analysis. *Int J Urol.* 2025;32(2):164-72.
56. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, Alekseev B, Iguchi T, Szmulewitz RZ, et al. Effect of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy on Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: An Analysis of the ARCHES Randomised, Placebo-controlled, Phase 3 Study. *Eur Urol.* 2020;78(4):603-14.
57. Armstrong AJ, Shore ND, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, et al. Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Pattern of Metastatic Spread: ARCHES Post Hoc Analyses. *J Urol.* 2021;205(5):1361-71.
58. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(15):1616-22.
59. Azad AA, Armstrong AJ, Alcaraz A, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Efficacy of enzalutamide in subgroups of men with metastatic hormone-sensitive

- prostate cancer based on prior therapy, disease volume, and risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022;25(2):274-82.
60. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad AA, Villers A, Alekseev B, Petrylak DP, et al. The Efficacy of Enzalutamide plus Androgen Deprivation Therapy in Oligometastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Post Hoc Analysis of ARCHES. *Eur Urol.* 2023;84(2):229-41.
61. Stenzl A, Szmulewitz RZ, Petrylak D, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. The impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, risk, and symptom subgroups. *Prostate.* 2022;82(13):1237-47.
62. Iguchi T, Kimura G, Fukasawa S, Suzuki H, Uemura H, Nishimura K, et al. Enzalutamide with androgen deprivation therapy in Japanese men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the phase III ARCHES study. *Int J Urol.* 2021;28(7):765-73.
63. Gomez-Veiga F, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Azad AA, Iguchi T, Villers A, et al. Clinical Outcomes of Enzalutamide in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in Patients Aged <75 and ≥75 Years: ARCHES Post Hoc Analysis. *Eur Urol Oncol.* 2024;7(4):860-9.
64. Sharifi N, Azad AA, Patel M, Hearn JWD, Wozniak M, Zohren F, et al. HSD3B1 genotype and outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer with androgen deprivation therapy and enzalutamide: ARCHES. *Cell Rep Med.* 2024;5(8):101644.
65. Azad AA, Petrylak DP, Iguchi T, Shore ND, Villers A, Gomez-Veiga F, et al. Enzalutamide and Prostate-Specific Antigen Levels in Metastatic Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the ARCHES Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2025;8(5):e258751.
66. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):194-206.
67. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686-700.
68. Feyerabend S, Saad F, Perualila NJ, Van Sanden S, Diels J, Ito T, et al. Adjusting Overall Survival Estimates for Treatment Switching in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer: Results from the LATITUDE Study. *Target Oncol.* 2019;14(6):681-8.
69. Fukasawa S, Suzuki H, Kawaguchi K, Noguchi H, Enjo K, Tran N, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: a subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study. *Jpn J Clin Oncol.* 2018;48(11):1012-21.
70. Suzuki H, Shin T, Fukasawa S, Hashine K, Kitani S, Ohtake N, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: final subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(7):810-20.

71. Baciarello G, Özgüroğlu M, Mundle S, Leitz G, Richarz U, Hu P, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: A post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. *Eur J Cancer*. 2022;162:56-64.
72. Koroki Y, Taguri M, Matsubara N, Fizazi K. Estimation of Overall Survival with Subsequent Treatment Effect by Applying Inverse Probability of Censoring Weighting in the LATITUDE Study. *Eur Urol Open Sci*. 2022;36:51-8.
73. ClinicalTrials.gov. NCT02489318: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Letztes Update: 22. Juni 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02489318>. [Zugriff am: 03.07.2025]
74. Aragon Pharmaceuticals, Inc. Clinical Protocol. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). TITAN. AMENDMENT 5. 2020.
75. Aragon Pharmaceuticals, Inc. Statistical Analysis Plan. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). 2019.
76. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2015-000735-32: A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000735-32>. [Zugriff am: 03.07.2025]
77. Janssen Research & Development, LLC. Study Synopsis TITAN. A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). 10. April 2019.
78. ClinicalTrials.gov. NCT02677896: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Letztes Update: 13. Juni 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02677896>. [Zugriff am: 03.07.2025]
79. Astellas Pharma Global Development, Inc (APGD). STATISTICAL ANALYSIS PLAN FOR OPEN LABEL EXTENSION, Version 1.0. ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. 2021.
80. Astellas Pharma Global Development, Inc (APGD). Protocol 9785-CL-0335, Version 5.1. ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). 2022.
81. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2015-003869-28: ARCHES: A Multinational, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in

- Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003869-28>. [Zugriff am: 02.06.2025]
82. ClinicalTrials.gov. NCT04076059: China ARCHES: A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Chinese Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Letztes Update: 25. Mai 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04076059>. [Zugriff am: 03.07.2025]
83. Astellas Pharma China, Inc (ACN). Protocol 9785-CL-0336, Version 5.0. China ARCHES: A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Chinese Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). 2023.
84. Astellas Pharma China, Inc (ACN). STATISTICAL ANALYSIS PLAN Version 1.0. China ARCHES: A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Chinese Patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). 2022.
85. ClinicalTrials.gov. NCT01715285: A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (mHNP). Letztes Update: 04. Februar 2025. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01715285>. [Zugriff am: 03.07.2025]
86. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2012-002940-26: A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low-dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High-Risk, Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (mHNP). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002940-26>. [Zugriff am: 03.07.2025]
87. Janssen Research & Development, LLC. Study Synopsis LATITUDE. A Randomized, Double-blind, Comparative Study of Abiraterone Acetate Plus Low dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Subjects With High Risk, Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer (mHNP). 13. März 2017.
88. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Apalutamid (Erleada®). Modul 4 A. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3560/2020-02-24_Modul4A_Apalutamid.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Apalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3561/2020-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Apalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-20. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3746/2020-08-20_Addendum-IQWiG_Apalutamid_D-532.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]

91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4425/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Apalutamid (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes, hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6793/2020-08-20_AM-RL-XII_Apalutamid_D-532_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.07.2025]
93. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Enzalutamid (Xtandi™). Modul 4A. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4774/2021_05_27_Modul4A_Enzalutamid.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
94. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Enzalutamid (Xtandi™). Modul 4B. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4775/2021_05_27_Modul4B_Enzalutamid.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
95. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4776/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Enzalutamid-D-691.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
96. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A21-77. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5019/2021-11-19_Addendum-IQWiG_Enzalutamid_D-691.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5129/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Enzalutamid (Neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, metastasiert, hormonsensitiv, Kombination mit Androgenentzugstherapie). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8038/2021-11-19_AM-RL-XII_Enzalutamid_D-691_TrG.pdf. [Zugriff am: 03.07.2025]
99. Janssen-Cilag GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Abirateronacetat (Zytiga®). Modul 4 A. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2219/2017-12-13_Modul4A_Abirateronacetat.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]

100. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
101. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Addendum zum Auftrag A17-64. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2344/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat_nAWG_D-337_Addendum.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3360/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_BAnz.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
103. 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 – Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5049/2018-06-07_AM-RL-XII_Abirateronacetat-nAWG_D-337_TrG.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
104. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024. Stand: 29. Mai 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf. [Zugriff am: 03.07.2025]
105. Sharifi N, Dahut WL, Steinberg SM, Figg WD, Tarasoff C, Arlen P, et al. A retrospective study of the time to clinical endpoints for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2005;96(7):985-9.
106. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018(10):CD012816.
107. Karantanos T, Corn PG, Thompson TC. Prostate cancer progression after androgen deprivation therapy: mechanisms of castrate resistance and novel therapeutic approaches. *Oncogene.* 2013;32(49):5501-11.
108. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1132-42.
109. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Darolutamid (Nubeqa®). Modul 4 A. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6520/2023_03_24_Modul4A_Darolutamid.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]
110. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Darolutamid (NUBEQA®). Modul 4 A. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3705/2020-05-01_Modul4A_Darolutamid.pdf. [Zugriff am: 20.06.2025]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁰ 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 RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.06.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 May 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategyminimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp prostate tumor/ or exp prostate cancer/ or exp prostate adenocarcinoma/ or exp castration sensitive prostate cancer/	339.841
2	prosta*.mp.	760.428
3	(cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*).mp.	7.927.831
4	2 and 3	452.803
5	(mCSPC or mHSPC or CSPC or HSPC).mp.	7.800
6	1 or 4 or 5	459.235
7	(Darolutamid? or NUBEQA or ODM-201 or ODM201 or ODM 201).mp.	1.602
8	1297538-32-9.rn.	1.356
9	7 or 8	1.602
10	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.703.835
11	6 and 9 and 10	543

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 29, 2025 [ppezv]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.06.2025	
Zeitsegment	1946 to May 29, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategyminimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Prostatic Neoplasms/	159.071
2	prosta*.mp.	442.590
3	(cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*).mp.	5.389.899
4	2 and 3	254.526
5	(mCSPC or mHSPC or CSPC or HSPC).mp.	3.395
6	1 or 4 or 5	256.883
7	(Darolutamid? or NUBEQA or ODM-201 or ODM201 or ODM 201 or 1297538-32-9).mp.	426

8	randomi#ed.mp. or randomi#ed controlled trial.pt. or placebo.mp.	1.257.963
9	6 and 7 and 8	141

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2025 [cctz]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.06.2025	
Zeitsegment	April 2025	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Prostatic Neoplasms/	8.982
2	prosta*.mp.	38.246
3	(cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*).mp.	290.123
4	2 and 3	20.564
5	(mCSPC or mHSPC or CSPC or HSPC).mp.	575
6	1 or 4 or 5	20.621
7	(Darolutamid? or NUBEQA or ODM-201 or ODM201 or ODM 201 or 1297538-32-9).mp.	316
8	6 and 7	306

Anhang 4-A2: Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche mit Darolutamid + ADT als zu bewertendes Arzneimittel sowie Darolutamid + ADT + Docetaxel als ZVT erfolgte jeweils anhand der Suchstrategien, die unter Anhang 4-A1 aufgeführt sind. Die Suchstrategien für die Suchen nach RCTs für indirekte Vergleiche mit den ZVT-Optionen Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT sind im Folgenden beschrieben:

Datenbankname	Embase Classic+Embase [emczd]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.06.2025	
Zeitsegment	1947 to 2025 May 30	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategyminimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp prostate tumor/ or exp prostate cancer/ or exp prostate adenocarcinoma/ or exp castration sensitive prostate cancer/	339.841
2	prosta*.mp.	760.428
3	(cancer* or carcino* or tumo?r* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*).mp.	7.927.831

4	2 and 3	452.803
5	(mCSPC or mHSPC or CSPC or HSPC).mp.	7.800
6	1 or 4 or 5	459.235
7	exp apalutamide/	2.480
8	(Apalutamid? or Erleada or ARN-509 or ARN509 or JNJ-56021927 or JNJ56021927).mp.	2.636
9	956104-40-8.rn.	2.208
10	7 or 8 or 9	2.636
11	exp enzalutamide/	12.364
12	(Enzalutamid? or Xtandi or MDV-3100 or MDV3100).mp.	13.048
13	915087-33-1.rn.	10.917
14	11 or 12 or 13	13.048
15	exp abiraterone acetate/	4.469
16	(Abirateron* or Zytiga or Abiratas or Abretone or Abirapro or cb-7630 or cb7630).mp.	12.700
17	154229-18-2.rn.	3.628
18	15 or 16 or 17	12.700
19	(Prednis* or Dehydrocortison? or Cortancyl or Panafcort or Deltasone or Encorton? or Enkortolon or Kortancyl or Liquid Pred or Meticorten or Pronisone or Ultracorten or Apo-Prednisone or Cortan or Cutason or Decortin or Dacortin or Decortisyl or Orasone or Panasol or Predni Tablinen or Prednidib or Predniment or Rectodelt or Sterapred or Winpred or Metacortandralon? or Deltahydrocortison? or Hydrocortison? or Predate or Predonine).mp.	595.642
20	(53-03-2 or 50-24-8).rn.	363.961
21	19 or 20	595.642
22	18 and 21	3.989
23	10 or 14 or 22	15.774
24	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.703.835
25	6 and 23 and 24	3.301

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 29, 2025 [ppezv]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.06.2025	
Zeitsegment	1946 to May 29, 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategyminimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Prostatic Neoplasms/	159.071
2	prosta*.mp.	442.590

3	(cancer* or carcino* or tumor* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*).mp.	5.389.899
4	2 and 3	254.526
5	(mCSPC or mHSPC or CSPC or HSPC).mp.	3.395
6	1 or 4 or 5	256.883
7	(Apalutamid? or Erleada or ARN-509 or ARN509 or JNJ-56021927 or JNJ56021927 or 956104-40-8).mp.	703
8	(Enzalutamid? or Xtandi or MDV-3100 or MDV3100 or 915087-33-1).mp.	3.816
9	exp Abiraterone Acetate/	783
10	(Abirateron* or Zytiga or Abiratas or Abretone or Abirapro or cb-7630 or cb7630 or 154229-18-2).mp	3.692
11	9 or 10	3.692
12	(Prednis* or Dehydrocortison? or Cortancyl or Panafcort or Deltasone or Encorton? or Enkortolon or Kortancyl or Liquid Pred or Meticorten or Pronisone or Ultracorten or Apo-Prednisone or Cortan or Cutason or Decortin or Dacortin or Decortisyl or Orasone or Panasol or Predni Tablinen or Prednidib or Predniment or Rectodelt or Sterapred or Winpred or Metacortandralon? or Deltahydrocortison? or Hydrocortison? or Predate or Predonine or 53-03-2 or 50-24-8).mp.	193.130
13	11 and 12	738
14	7 or 8 or 13	4.618
15	randomi#ed.mp. or randomi#ed controlled trial.pt. or placebo.mp.	1.257.963
16	6 and 14 and 15	833

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2025 [cctz]	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.06.2025	
Zeitsegment	April 2025	
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Prostatic Neoplasms/	8.982
2	prosta*.mp.	38.246
3	(cancer* or carcino* or tumor* or neoplas* or malignan* or adenocarcino*).mp.	290.123
4	2 and 3	20.564
5	(mCSPC or mHSPC or CSPC or HSPC).mp.	575
6	1 or 4 or 5	20.621
7	(Apalutamid? or Erleada or ARN-509 or ARN509 or JNJ-56021927 or JNJ56021927 or 956104-40-8).mp.	382
8	(Enzalutamid? or Xtandi or MDV-3100 or MDV3100 or 915087-33-1).mp.	1.218
9	exp Abiraterone Acetate/	244
10	(Abirateron* or Zytiga or Abiratas or Abretone or Abirapro or cb-7630 or cb7630 or 154229-18-2).mp	1.360

11	9 or 10	1.360
12	exp Prednisone/ or exp Prednisolone/	10.170
13	(Prednis* or Dehydrocortison? or Cortancyl or Panafcort or Deltasone or Encorton? or Enkortolon or Kortancyl or Liquid Pred or Meticorten or Pronisone or Ultracorten or Apo-Prednisone or Cortan or Cutason or Decortin or Dacortin or Decortisyl or Orasone or Panasol or Predni Tablinen or Prednidib or Predniment or Rectodelt or Sterapred or Winpred or Metacortandralon? or Deltahydrocortison? or Hydrocortison? or Predate or Predonine or 53-03-2 or 50-24-8).mp.	28.760
14	12 or 13	30.617
15	11 and 14	731
16	7 or 8 or 15	1.956
17	6 and 16	1.870

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	02.06.2025	
Suchstrategie	Intervention/treatment:	Darolutamid OR Darolutamide OR NUBEQA ORODM-201 OR ODM201 OR “ODM 201” OR 1297538-32-9
Treffer	114	

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	02.06.2025	
Suchstrategie	Darolutamid? OR NUBEQA OR ODM-201 OR ODM201 OR "ODM 201" OR 1297538-32-9	
Treffer	34	

Anhang 4-B2: Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche mit Darolutamid + ADT als zu bewertendes Arzneimittel sowie Darolutamid + ADT + Docetaxel als ZVT erfolgte jeweils anhand der Suchstrategien, die unter Anhang 4-B1 aufgeführt sind. Die Suchstrategien für die Suchen nach RCTs für indirekte Vergleiche mit den ZVT-Optionen Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT sind im Folgenden beschrieben:

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	02.06.2025	
Suchstrategie	Intervention/treatment:	Apalutamid OR Apalutamide OR Erleada OR ARN-509 OR "ARN 509" OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR "JNJ 56021927" OR JNJ56021927 OR 956104-40-8 OR Enzalutamid OR Enzalutamide OR Xtandi OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR MDV3100 OR 915087-33-1 OR ((Abirateron OR Abiraterone OR Abirateronacetat OR Zytiga OR Abiratas OR Abretone OR Abirapro OR cb-7630 OR "cb 7630" OR cb7630 OR 124249-18-2) AND (Prednison OR Prednisone OR Prednisolon OR Prednisolone OR Dehydrocortison OR Dehydrocortisone OR Cortancyl OR Panafcort OR Deltasone OR Encorton OR Encortone OR Enkortolon OR Kortancyl OR "Liquid Pred" OR Meticorten OR Pronisone OR Ultracorten OR Apo-Prednisone OR Cortan OR Cutason OR Decortin OR Dacortin OR Decortisyl OR Orasone OR Panasol OR "Predni Tablinen" OR Prednidib OR Predniment OR Rectodelt OR Sterapred OR Winpred OR Metacortandralon OR Metacortandralone OR Deltahydrocortison OR Deltahydrocortisone OR Hydrocortison OR Hydrocortisone OR Predate OR Predonine OR 53-03-2 OR 50-24-8))
Treffer	664	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.06.2025
Suchstrategie	Apalutamid? OR Erleada OR ARN-509 OR "ARN 509" OR ARN509 OR JNJ-56021927 OR "JNJ 56021927" OR JNJ56021927 OR 956104-40-8 OR Enzalutamid? OR Xtandi OR MDV-3100 OR "MDV 3100" OR MDV3100 OR 915087-33-1 OR ((Abirateron* OR Zytiga OR Abiratas OR Abretone OR Abirapro OR cb-7630 OR "cb 7630" OR cb7630 OR 124249-18-2) AND (Prednis* OR Dehydrocortison? OR Cortancyl OR Panafcort OR Deltasone OR Encorton? OR Enkortolon OR Kortancyl OR "Liquid Pred" OR Meticorten OR Pronisone OR Ultracorten OR Apo-Prednisone OR Cortan OR Cutason OR Decortin OR Dacortin OR Decortisyl OR Orasone OR Panasol OR "Predni Tablinen" OR Prednidib OR Predniment OR Rectodelt OR Sterapred OR Winpred OR Metacortandralon? OR Deltahydrocortison? OR Hydrocortison? OR Predate OR Predonine OR 53-03-2 OR 50-24-8))
Treffer	440

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 RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Anonymous, (et al.), 2020, Darolutamide, Australian Prescriber. 43(5) (pp 173).	A1 andere Population
2.	Drago J.Z, Gonen M, Thanarajasingam G, Sacks C.A, Morris M.J, Kantoff P.W, Stopsack K.H, (et al.), 2021, Inferences about drug safety in phase III trials in oncology: Examples from advanced prostate cancer, Journal of the National Cancer Institute. 113(5) (pp 553-561).	A1 andere Population

Anhang 4-C2: Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche

RCTs mit Darolutamid + ADT für adjustierte indirekte Vergleiche mit der ZVT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Anonymous, (et al.), 2020, Darolutamide, Australian Prescriber. 43(5) (pp 173).	A1 andere Population
2.	Drago J.Z, Gonen M, Thanarajasingam G, Sacks C.A, Morris M.J, Kantoff P.W, Stopsack K.H, (et al.), 2021, Inferences about drug safety in phase III trials in oncology: Examples from advanced prostate cancer, Journal of the National Cancer Institute. 113(5) (pp 553-561).	A1 andere Population

RCTs mit der ZVT für adjustierte indirekte Vergleiche

Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	2021, Final Analysis Results From TITAN: a Phase III Study of Apalutamide Versus Placebo in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer Receiving Androgen Deprivation Therapy, Clinical advances in hematology & oncology. 19(4):13-14	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
2.	Arai G, Uemura H, Suzuki H, Aoyama J, Hatayama T, Ito M, Lefresne F, McCarthy S, Mundle S, He J, Chi K.N, (et al.), 2022, Safety and efficacy of apalutamide in Japanese patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Final report for the Japanese subpopulation analysis of the randomized, placebo-controlled, phase III TITAN study, International Journal of Urology. 29(6) (pp 533-540).	A7 anderer Publikationstyp
3.	Arai G, Uemura H, Suzuki H, Iijima K, Nishimura K, Fujii K, Hatayama T, Aoyama J, Deprince K, Lopez-Gitlitz A, McCarthy S, Larsen J.S, Li J, Chi K.N, (et al.), 2021, Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer in the Japanese population: A subgroup analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 TITAN study, International Journal of Urology. 28(3) (pp 280-287).	A7 anderer Publikationstyp
4.	Chowdhury S, Bjartell A, Agarwal N, Chung B.H, Given R.W, Pereira de Santana Gomes A.J, Merseburger A.S, Ozguroglu M, Juarez Soto A, Uemura H, Ye D, Brookman-May S.D, Londhe A, Bhaumik A, Mundle S.D, Larsen J.S, McCarthy S.A, Chi K.N, (et al.), 2023, Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer, Annals of Oncology. 34(5) (pp 477-485).	A4 andere Endpunkte
5.	Matsubara N, Chi K.N, Ozguroglu M, Rodriguez-Antolin A, Feyerabend S, Fein L, Alekseev B.Y, Sulur G, Protheroe A, Li S, Mundle S, De Porre P, Tran N, Fizazi K, (et al.), 2020, Correlation of Prostate-specific Antigen Kinetics with Overall Survival and Radiological Progression-free Survival in Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer Treated with Abiraterone Acetate plus Prednisone or Placebos Added to Androgen Deprivation Therapy: Post Hoc Analysis of Phase 3 LATITUDE Study, European Urology. 77(4) (pp 494-500).	A4 andere Endpunkte
6.	Matsubara N, Chi KN, Ozguroglu M, Rodriguez Antolin A, Feyerabend S, Fein L, Alekseev BY, Sulur G, Protheroe A, Li S, Mundle SD, De Porre P, Tran N, Fazazi K, (et al.), 2018, LATITUDE study: PSA response characteristics and correlation with overall survival (OS) and radiological progression-free survival (rPFS) in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) receiving ADT+abiraterone acetate and prednisone (AAP) or placebo (PBO), Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology. , 29.	A7 anderer Publikationstyp
7.	Merseburger A.S, Agarwal N, Bhaumik A, Lefresne F, Karsh L.I, de Santana Gomes A.J.P, Soto A.J, Given R.W, Brookman-May S.D, Mundle S.D, McCarthy S.A, Uemura H, Chowdhury S, Chi K.N, Bjartell A, (et al.), 2024, Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: a subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study, Onkourologiya. 20(1) (pp 79-93).	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
8.	Merseburger AS, Agarwal N, Bjartell A, Uemura H, Soto AJ, Bhaumik A, Bohm J, Tran N, Krochmann N, Nematian-Samani M, Mundle SD, Brookman-May SD, Lopez-Gitlitz A, McCarthy SA, Chi K, Chowdhury S, (et al.), 2024, Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen (TITAN) study: ultralow prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen-deprivation therapy, BJU International, 134(6):982-991	A1 andere Population
9.	Roy S, Morgan S.C, Wallis C.J.D, Sun Y, Spratt D.E, Malone J, Grimes S, Mukherjee D, Kishan A.U, Saad F, Malone S, (et al.), 2023, Association of dynamic change in patient-reported pain with survival in metastatic castrate sensitive prostate cancer-exploratory analysis of LATITUDE study, Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 26(1) (pp 96-104).	A4 andere Endpunkte
10.	Roy S, Saad F, Malone S, Agarwal N, Mohamad O, Morgan S.C, Malone J, Swami U, Jia A.Y, Gebrael G, Mendiratta P, Brown J.R, Rao S.K, Sun Y, Wallis C.J.D, Chi K.N, Chowdhury S, Kishan A.U, Spratt D.E, (et al.), 2024, Effect of Prior Prostate Directed Local Therapy on Response to Apalutamide in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Secondary Analysis of the TITAN Study, European Urology. 85(4) (pp 398-400), , 85(4)	A7 anderer Publikationstyp
11.	Roy S, Sun Y, Chi K.N, Ong M, Malone S, Wallis C.J.D, Kishan A.U, Malone J, Swami U, Gebrael G, Brown J.R, Jia A.Y, Morgan S.C, Saad F, Chowdhury S, Agarwal N, Spratt D.E, (et al.), 2024, Early Prostate-Specific Antigen Response by 6 Months Is Predictive of Treatment Effect in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: An Exploratory Analysis of the TITAN Trial, Journal of Urology. 212(5) (pp 672-681).	A4 andere Endpunkte
12.	Roy S, Sun Y, Wallis C.J.D, Kishan A.U, Morgan S.C, Spratt D.E, Malone S, Saad F, (et al.), 2023, Prognostic Role of Dynamic Changes in Serological Markers in Metastatic Hormone Naïve Prostate Cancer, Cancers. 15(17) (no pagination).	A4 andere Endpunkte
13.	Sharifi N, Diaz R, Lin HM, Roberts E, Horvath LG, Martin A, Stockler MR, Yip S, Subhash VV, Portman N, Davis ID, Sweeney CJ, (et al.), 2024, Survival of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and adrenal-permissive HSD3B1 inheritance, Journal of clinical investigation. , 134(18).	A3 andere Vergleichstherapie
14.	Small E.J, Chi K.N, Chowdhury S, Bevans K.B, Bhaumik A, Saad F, Chung B.H, Karsh L.I, Oudard S, De Porre P, Brookman-May S.D, McCarthy S.A, Mundle S.D, Uemura H, Smith M.R, Agarwal N, (et al.), 2024, Post Hoc Analysis of Rapid and Deep Prostate-specific Antigen Decline and Patient-reported Health-related Quality of Life in SPARTAN and TITAN Patients with Advanced Prostate Cancer, European Urology Oncology. 7(4) (pp 844-852).	A4 andere Endpunkte
15.	T'jolllyn H, Ackaert O, Chien C, Lopez-Gitlitz A, McCarthy S, Ruixo C.P, Karsh L, Chi K, Chowdhury S, Ruixo J.-J.P, Agarwal N, (et al.), 2022, Efficacy and safety exposure-response relationships of apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: results from the phase 3 TITAN study, Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 89(5) (pp 629-641).	A4 andere Endpunkte

Darolutamid + ADT + Docetaxel

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Anonymous, (et al.), 2020, Darolutamide, Australian Prescriber. 43(5) (pp 173).	A1 andere Population
2.	Drago J.Z, Gonen M, Thanarajasingam G, Sacks C.A, Morris M.J, Kantoff P.W, Stopsack K.H, (et al.), 2021, Inferences about drug safety in phase III trials in oncology: Examples from advanced prostate cancer, Journal of the National Cancer Institute. 113(5) (pp 553-561).	A1 andere Population

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge 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 RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	114	114 (Nr. 1 – 114)	0
EU-CTR	34	34 (Nr. 115 – 148)	0
Summe	148	148	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01317641	Safety and Pharmacokinetics of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Multiple Dose Escalation Study With a Randomised Phase II Expansion Component. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01317641	A1 andere Population
2.	NCT01429064	Safety and Tolerability of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Extension Study to Study 3104001. ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01429064	A5 anderer Studientyp
3.	NCT01784757	A Bioavailability Study of ODM-201 Formulations With a Safety and Tolerability Extension Component in Subjects With Metastatic Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01784757	A1 andere Population
4.	NCT02200614	A Multinational, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201) in Men With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02200614	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
5.	NCT02363855	An Open Label Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BAY 1841788 in Japanese Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02363855	A5 anderer Studientyp
6.	NCT02418650	A Two-Part Open-Label, Single-Centre Mass Balance, Pharmacokinetics, Biotransformation and Absolute Bioavailability Study of ODM-201 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02418650	A5 anderer Studientyp
7.	NCT02671097	A Phase 1, Open Label, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of BAY1841788 (ODM-201) on Drug Transporters Using Rosuvastatin as Probe Substrate and to Assess Pharmacokinetics and Safety of BAY1841788 in Female and Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02671097	A5 anderer Studientyp
8.	NCT02799602	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study of Darolutamide (ODM-201) Versus Placebo in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02799602	A2 andere Intervention
9.	NCT02894385	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of BAY 1841788 (ODM-201) in Male Subjects With Hepatic Impairment, Renal Impairment and Normal Hepatic and Renal Function. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02894385	A5 anderer Studientyp
10.	NCT02933801	ODM-201 Maintenance Therapy in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Novel Hormonal Agents and Non-progressive Disease After Subsequent Treatment With a Taxane: A Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02933801	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT02972060	A Phase 2 Randomized Open-Label Study of Oral Darolutamide (ODM-201) vs. Androgen Deprivation Therapy (ADT) With LHRH Agonists or Antagonist in Men With Hormone Naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02972060	A2 andere Intervention
12.	NCT03004534	A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201). ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03004534	A5 anderer Studientyp
13.	NCT03048110	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of a Probe CYP3A4 Inhibitor and Inducer on the Pharmacokinetics of BAY1841788 (ODM 201) in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03048110	A5 anderer Studientyp
14.	NCT03237416	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of Darolutamide (ODM-201) on the Pharmacokinetics of a Probe Substrate of CYP3A4 and P-gp in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03237416	A5 anderer Studientyp
15.	NCT03314324	A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03314324	A1 andere Population
16.	NCT03383679	A Randomized Phase 2 Study in Patients With Triple-negative Androgen Receptor Positive Locally Recurrent (Unresectable) or Metastatic Breast Cancer Treated With Darolutamide or Capecitabine. ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03383679	A1 andere Population
17.	NCT03385655	Prostate Cancer Biomarker Enrichment and Treatment Selection (PC-BETS) Study. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03385655	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18.	NCT03551782	An Open-label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-63723283, a PD-1 Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03551782	A5 anderer Studientyp
19.	NCT03568656	An Open-label Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCS1477 as Monotherapy and in Combination, in Patients With Advanced Solid/Metastatic Tumours.. ClinicalTrials.gov. 7-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03568656	A5 anderer Studientyp
20.	NCT03704519	A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Open-label, Three Period Crossover Study to Investigate the Effect of Darolutamide and Enzalutamide on Cerebral Blood Flow in Healthy Male Volunteers.. ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03704519	A1 andere Population
21.	NCT03724747	A Phase 1, Open-label, First-in-human, Multi-center, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate, BAY 2315497 Injection Alone, and in Combination With Darolutamide (BAY 1841788), in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03724747	A5 anderer Studientyp
22.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03878524	A5 anderer Studientyp
23.	NCT03903835	ProBio: An Outcome-adaptive and Randomized Multi-arm Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03903835	A2 andere Intervention
24.	NCT04025372	INTREPID (INTERmediate Risk Erection Preservation Trial): A Randomized Trial of Radiation Therapy and Darolutamide for Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04025372	A2 andere Intervention
25.	NCT04070209	The Role of Therapeutic Layering of Stereotactic Body Radiotherapy on Darolutamide in the Management of Oligoprogressive Castration Resistant Prostate Cancer: a Pilot Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04070209	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
26.	NCT04104893	A Phase 2 Study of a Checkpoint Inhibitor in Men With Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04104893	A5 anderer Studientyp
27.	NCT04122976	Darolutamide Observational Study in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04122976	A5 anderer Studientyp
28.	NCT04136353	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate (ANZUP1801): A Randomised Phase 3 Double-blind, Placebo-controlled Trial of Adding Darolutamide to Androgen Deprivation Therapy and Definitive or Salvage Radiation in Very High Risk, Clinically Localised Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04136353	A2 andere Intervention
29.	NCT04157088	A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2b Study to Evaluate Physical Function, Including Balance and Daily Activity, in Participants With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Darolutamide or Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04157088	A1 andere Population
30.	NCT04176081	A Prospective, Randomized, Open-label, Multi-centre, Phase II Trial Evaluating IDC/SCtLAP1 as a Biomarker for Prediction of Response to Intensified Combined Modality Treatment. ClinicalTrials.gov. 7-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04176081	A2 andere Intervention
31.	NCT04237584	ESCALATE, A Phase III Randomized Study Comparing Enzalutamide or Darolutamide With Radium-223 vs Enzalutamide or Darolutamide With Placebo and the Effect Upon Symptomatic Skeletal Event-Free Survival for mCRPC Patients. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04237584	A1 andere Population
32.	NCT04319783	Darolutamide + Consolidation Radiotherapy in Advanced Prostate Cancer Detected by PSMA. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04319783	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
33.	NCT04335682	A Randomized Phase II Study of Androgen Receptor Directed Therapy on COGNITIVE Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide (ARACOG). ClinicalTrials.gov. 8-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04335682	A1 andere Population
34.	NCT04464226	An Open-label, Single Arm, Roll-over Study to Provide Continued Treatment With Darolutamide in Participants Who Were Enrolled in Previous Bayer Sponsored Studies. ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04464226	A5 anderer Studientyp
35.	NCT04484818	A Phase III Double Blinded Study of Early Intervention After RADICAL ProstaTectomy With Androgen Deprivation Therapy With or Without Darolutamide vs. Placebo in Men at Highest Risk of Prostate Cancer Metastasis by Genomic Stratification (ERADICATE). ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04484818	A1 andere Population
36.	NCT04495179	A Phase II, Open-label, Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination With Durvalumab and in Combination With Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC). ClinicalTrials.gov. 8-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04495179	A5 anderer Studientyp
37.	NCT04558866	Extreme Bipolar Androgen Therapy With Darolutamide and Testosterone Cypionate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (ExBAT Trial). ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04558866	A5 anderer Studientyp
38.	NCT04641078	Stereotactic Body Radiotherapy With or Without Darolutamide for OligoRecurrent Prostate Cancer: a Randomized Phase II Trial (DART). ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04641078	A2 andere Intervention
39.	NCT04729114	Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of Intramuscular PRL-02 Depot in Patients With Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04729114	A5 anderer Studientyp
40.	NCT04736199	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Darolutamide in Addition to Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Men With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04736199	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
41.	NCT04737109	A Single Arm, Phase I/II Trial of Neoadjuvant Androgen Deprivation, Darolutamide, and Ipatasertib in Men With Localized, High Risk Prostate Cancer Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GU19-404. ClinicalTrials.gov. 7-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04737109	A5 anderer Studientyp
42.	NCT04916613	A Double-blind Randomised Phase III Trial Evaluating the Efficacy of ADT +/- Darolutamide in de Novo Metastatic Prostate Cancer Patients With Vulnerable Functional Ability and Not Elected for Docetaxel or Androgen Receptor Targeted Agents. ClinicalTrials.gov. 4-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04916613	A7 anderer Publikationstyp
43.	NCT04925648	PICAASO / CA180-722: Psma Intensity Can be Altered by Androgen and Phospho-SrC Obstruction. ClinicalTrials.gov. 0-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04925648	A5 anderer Studientyp
44.	NCT05050084	Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE). ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05050084	A2 andere Intervention
45.	NCT05059236	Open-label Study of Androgen Receptor Inhibition With dArolutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Using an External Control Arm. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05059236	A5 anderer Studientyp
46.	NCT05116475	Evaluation of dAroLutamide Addition to anDrogen Deprivation Therapy and radIation Therapy in Newly Diagnosed Prostate Cancer With Pelvic Lymph Nodes Metastases. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05116475	A2 andere Intervention
47.	NCT05171387	A Single-arm, Open-label Phase 2 Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Chinese Participants With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05171387	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
48.	NCT05202301	Medication Adherence and Discontinuation Among Patients With Prostate Cancer Who Initiated Second Generation Androgen Receptor Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05202301	A5 anderer Studientyp
49.	NCT05209243	Phase III Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Standard of Care in Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05209243	A2 andere Intervention
50.	NCT05249712	Medical Ethics Committee of Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05249712	A5 anderer Studientyp
51.	NCT05272709	CURATE: A Cancer Research UK Phase I/II, Dose Escalation and Expansion Trial of TT-702, A Selective Adenosine A2BR Antagonist, Given Orally as a Monotherapy Agent and in Combination, in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05272709	A5 anderer Studientyp
52.	NCT05346848	A Randomized Non-comparative Phase II Multicentric Trial on Short Term Darolutamide (ODM-201) Concomitant to Radiation Therapy for Patients With Intermediate Unfavorable Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05346848	A2 andere Intervention
53.	NCT05348876	A Single-arm, Open-label Phase 4 Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy for Participants in India With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05348876	A5 anderer Studientyp
54.	NCT05362149	DEAR: Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide in the Real-world for Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05362149	A1 andere Population
55.	NCT05367440	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination With New Hormonal Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05367440	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
56.	NCT05413421	An Open-Label, Phase 1/1b Study of ORIC-944 As a Single Agent or in Combination with an Androgen Receptor Pathway Inhibitor in Patients with Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05413421	A5 anderer Studientyp
57.	NCT05519449	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of JANX007 in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05519449	A1 andere Population
58.	NCT05526248	A 2-stage, Lead-in and Randomized, Phase 2, Open-label Study of Darolutamide Versus Enzalutamide as Monotherapy on Testosterone Levels Change in Men With Hormone-Naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05526248	A2 andere Intervention
59.	NCT05612880	Assessing Physical Function Following Androgen Receptor Signaling Inhibitor Treatment for Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05612880	A5 anderer Studientyp
60.	NCT05617885	A Phase 1/2 Study of Darolutamide and Abemaciclib in High-Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05617885	A1 andere Population
61.	NCT05647564	PET/CT Characterization of Treatment Resistance of AR-targeted Therapies in mCRPC. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05647564	A5 anderer Studientyp
62.	NCT05669664	A Phase 2 Study of Darolutamide in Combination With Leuprolide Acetate in Hormone-Therapy Naïve Recurrent and/or Metastatic Androgen Receptor (AR) Positive Salivary Gland Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05669664	A1 andere Population
63.	NCT05676203	A Randomised, Phase 3 Trial Comparing 3-weekly Docetaxel 75 mg/m ² (in a 3 Week Cycle) Versus 2-weekly Docetaxel 50 mg/m ² (in a 4 Week Cycle) in Combination With Darolutamide + ADT in Patients With mHSPC. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05676203	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
64.	NCT05683964	Understanding the Interaction Between Androgen Receptor Signaling and Prostate-Specific Membrane Antigen Expression. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05683964	A5 anderer Studientyp
65.	NCT05694819	Phase II Study of Darolutamide (ODM-201) in Patients With Androgen Receptor-positive Salivary Gland Carcinoma (Discovery Study). ClinicalTrials.gov. 4-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05694819	A2 andere Intervention
66.	NCT05762536	A Randomized Phase II Trial of Docetaxel or Cabazitaxel With or Without Darolutamide in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05762536	A1 andere Population
67.	NCT05771896	A Phase III Randomized Study Comparing the Combination of Darolutamide With Radium-223 or Placebo and the Effect on Radiological Progression-Free Survival for Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05771896	A2 andere Intervention
68.	NCT05794906	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Darolutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Compared With Placebo Plus ADT in Patients With High-risk Biochemical Recurrence (BCR) of Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05794906	A1 andere Population
69.	NCT05818683	A Phase 1b Study of JNJ-78278343, a T-cell Redirecting Agent Targeting Human Kallikrein 2 (KLK2), in Combination With Either JNJ-63723283 (Cetrelimab), Taxane Chemotherapy, or Androgen Receptor Pathway Inhibitors for Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05818683	A1 andere Population
70.	NCT05826509	SURgery With or Without dARolutamide in High-risk and/or Locally Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05826509	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
71.	NCT05849298	An International Prospective Open-label, Multi-center, Randomized, Non-comparative Phase II Study of Lutetium [177Lu] Vipivotide Tetraxetan (AAA617) Alone and Lutetium [177Lu] Vipivotide Tetraxetan (AAA617) in Combination With Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Patients With PSMA PET Scan Positive Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05849298	A1 andere Population
72.	NCT05900973	A Phase 2 Trial of Darolutamide as a Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Enhancer in Patients With Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05900973	A5 anderer Studientyp
73.	NCT05938270	An Open-label, Randomised, Phase-I, Multi-Centre Study to Investigate the Biological Effects of Saruparib (AZD5305) Alone, Darolutamide Alone, and in Combination Given Prior to Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Prostate Cancer (ASCERTAIN). ClinicalTrials.gov. 9-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05938270	A2 andere Intervention
74.	NCT05974774	Intermittent Androgen Deprivation Therapy in the Era of AR Pathway Inhibitors; a Phase 3 Pragmatic Randomized Trial.. ClinicalTrials.gov. 5-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05974774	A3 andere Vergleichstherapie
75.	NCT05999968	A Phase 1b Study of Abemaciclib Plus Darolutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05999968	A5 anderer Studientyp
76.	NCT06010914	Drug Use Investigation of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06010914	A5 anderer Studientyp
77.	NCT06013475	Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC) - EXTension of the DEAR Real-world Study (NCT05362149). ClinicalTrials.gov. 8-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06013475	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
78.	NCT06029036	A Phase II, Multi-center, Single-arm, Prospective Study of Darolutamide + ADT Prior to Radical Prostatectomy (RP) in High-risk/Very High-risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06029036	A5 anderer Studientyp
79.	NCT06120491	A Randomized, 2-cohort, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Saruparib (AZD5305) in Combination With Physician's Choice New Hormonal Agents in Patients With HRRm and Non-HRRm Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (EvoPAR-Prostate01). ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06120491	A2 andere Intervention
80.	NCT06169124	A Phase II Study of Androgen Receptor (AR) Inhibition by Darolutamide in Combination With Leuprolide Acetate and Exemestane in Recurrent Adult-Type Ovarian Granulosa Cell Tumor. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06169124	A5 anderer Studientyp
81.	NCT06173362	A Pragmatic Phase II Study Evaluating Tolerability in Prostate Cancer Patients Treated With Abiraterone + Prednisone or Darolutamide. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06173362	A5 anderer Studientyp
82.	NCT06177015	Randomized Controlled Study on the Efficacy and Safety of Intermittent Darolutamide Treatment in the Triple Therapy of Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06177015	A2 andere Intervention
83.	NCT06190899	A Phase 1/2, Open-Label, Randomized, Dose Finding and Dose Expansion Study of Gedatolisib in Combination With Darolutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190899	A1 andere Population
84.	NCT06204302	ARI Treatment Use and Outcomes in Non-metastatic Prostate Cancer (nmPC) Patients in the US. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06204302	A1 andere Population
85.	NCT06276465	Combination of Darolutamide and Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer and Oligometastases on Functional Imaging. ClinicalTrials.gov. 0-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06276465	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
86.	NCT06282588	Treatment of High-Risk Prostate Cancer Guided by Novel Diagnostic Radio- and Molecular Tracers (THUNDER): A Two-part Phase 2/ 3 Trial. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06282588	A2 andere Intervention
87.	NCT06306612	Systemic Therapy Combined With Cytoreductive Prostatectomy for the Treatment of de Novo Poly-metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Prospective, Open-label Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06306612	A2 andere Intervention
88.	NCT06320067	Studying Treatments in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Androgen Receptor Signalling Inhibitors (ARSI) for Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug and Radiation Efficacy: A 2nd Multi-arm Multi-stage Randomised Controlled Trial (STAMPEDE2).. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06320067	A2 andere Intervention
89.	NCT06334120	Post-marketing Surveillance Study for Approved Darolutamide Use in Korean Patients. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06334120	A5 anderer Studientyp
90.	NCT06350825	Evaluating the Efficacy and Safety of Cytoreductive Prostatectomy Combined With Triple or Dual Systemic Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06350825	A2 andere Intervention
91.	NCT06378866	Dynamic Investigator Initiated Enterprise (DIVINE) in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06378866	A2 andere Intervention
92.	NCT06401980	Addition of Darolutamide to First Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): a Randomized Open Label Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06401980	A1 andere Population
93.	NCT06430411	Outcomes of Local Treatment for Oligometastatic Prostate Cancer Diagnosed Using PSMA PET Imaging: OLIGOMET Study. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06430411	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
94.	NCT06435702	A Prospective Observational Cohort Study of Efficacy and Safety of Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients With Lymph Node-positive After Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06435702	A5 anderer Studientyp
95.	NCT06446401	Longitudinal Evaluation of Adding Docetaxel to ADT and Novel Hormone Treatment for Patients With High Volume Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer in Order to Assess Relative Effectiveness: the Case of "Triple" Versus "Double" Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06446401	A5 anderer Studientyp
96.	NCT06463457	Comeback From Long course ADT With RELugolix and Darolutamide in Hormone-sensitive Prostate Cancer (CLEARED). ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06463457	A5 anderer Studientyp
97.	NCT06473259	Evaluation of Clinical Outcomes of Chemotherapy or Androgen-receptor Targeting Therapy (Alone or in Combination) or Radiotherapy on the Primary Tumor in Combination With Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Multicenter Observational Study of Patients Undergoing Treatment in Clinical Practice in Italian Hospitals. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06473259	A5 anderer Studientyp
98.	NCT06496581	A Randomized Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Standard of Care +/- 177Lu-PSMA617 in de Novo Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients Having a PSA ≥ 0.2 ng/mL at 6-8 Months After Systemic Treatment Initiation. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06496581	A2 andere Intervention
99.	NCT06498921	Retrospective Observational Study With NUBEQA® (Darolutamide) for the Treatment of Adult Men With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) in Combination With ADT and Docetaxel in BELGIUM. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06498921	A5 anderer Studientyp
100.	NCT06575257	Neoadjuvant ADT +/- Darolutamide Followed by Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: a Randomized, Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06575257	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
101.	NCT06585007	Metastasis-directed Therapy in Oligoprogressive Castration-refractory Prostate Cancer: a Randomized Phase 3 Trial. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06585007	A1 andere Population
102.	NCT06592924	A Randomized Phase III Clinical Trial for the Addition of Docetaxel to Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Patients With Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer and Suboptimal PSA Response. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06592924	A7 anderer Publikationstyp
103.	NCT06594926	Evaluating the Efficacy of Bipolar Androgen Therapy in Extending Metastasis-free Survival in Patients With M0 Castrate-resistant Prostate Cancer With PSA Progression But Not Radiological or Clinical Progression on Darolutamide. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06594926	A5 anderer Studientyp
104.	NCT06625970	A Randomized Phase III Trial With a Factorial Design Evaluating the Efficacy and Safety of Darolutamide and Stereotactic Dose Escalated Radiotherapy in Patients With Localized Prostate Cancer and High-risk Features of Relapse, From the Prostate Cancer Consortium in Europe (PEACE). ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06625970	A2 andere Intervention
105.	NCT06627530	A Randomized Trial of Neoadjuvant Leuprorelin, Darolutamide or Both Prior to Radical Prostatectomy for Intermediate or High-risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06627530	A2 andere Intervention
106.	NCT06631521	Neoadjuvant Darolutamide and Relugolix Combination Preceding Radical Prostatectomy for High Risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase I/Ib Trial. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06631521	A5 anderer Studientyp
107.	NCT06652607	Evaluation of Biochemical Response as Prognostic Factor in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer and Analysis of Baseline Characteristics Between Patients With or Without PSA Value of 0.2 ng/dl. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06652607	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
108.	NCT06660862	DAROSTEP: Evaluating Step Counts as a Biomarker and Its Relationship on Treatment Outcomes in Vulnerable Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer on Darolutamide and Androgen Deprivation Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06660862	A2 andere Intervention
109.	NCT06661122	An Observational Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06661122	A5 anderer Studientyp
110.	NCT06724159	PRINCIS Study ("Public Health Clinical Research Project"): Observational Study of the Effectiveness of Drugs Funded by the National Health System for Genitourinary Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06724159	A5 anderer Studientyp
111.	NCT06734130	A Phase IIA Study of Adaptive Androgen Deprivation and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06734130	A5 anderer Studientyp
112.	NCT06838520	A Prospective Study on the Impact of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Androgen Receptor Pathway Inhibitors (ARPI) on Bone Loss in Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06838520	A2 andere Intervention
113.	NCT06894511	A Phase II, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing the Combination of Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (AAA617) and Androgen Receptor Pathway Inhibitor (ARPI) vs. Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (AAA617) in First-line Treatment of Patients With Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Positive Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06894511	A2 andere Intervention
114.	NCT06992232	Radiotherapy or Radical Prostatectomy Combined With Intense Androgen Deprivation Therapy for Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Multi-center Randomized Controlled Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06992232	A3 andere Vergleichstherapie
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
115.	2013-003820-36	A MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DAROLUTAMIDE (DCM-201) IN MEN WITH HIGH-RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003820-36	A1 andere Population
116.	2015-002590-38	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002590-38	A2 andere Intervention
117.	2016-003996-23	ODM-201 maintenance therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with one novel hormonal agent first line and nonprogressive disease after second line treatment with a taxane A multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase II trial. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003996-23	A1 andere Population
118.	2016-004334-17	A phase 2 Randomized Open-Label Study of Oral darolutamide (ODM-201) vs. androgen deprivation therapy (ADT) with LHRH agonists or antagonist in Men with Hormone Naive Prostate Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004334-17	A2 andere Intervention
119.	2016-004151-79	A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004151-79	A5 anderer Studientyp
120.	2017-002284-18	A randomized phase 2 study in patients with triple-negative, androgen receptor positive locally advanced (unresectable) or metastatic breast cancer treated with darolutamide or capecitabine. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002284-18	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
121.	2019-003618-15	An open-label, single arm, roll-over study to provide continued treatment with darolutamide in participants who were enrolled in previous Bayer-sponsored studies. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003618-15	A5 anderer Studientyp
122.	2020-000209-10	A Phase II, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination with Durvalumab and in Combination with Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000209-10	A5 anderer Studientyp
123.	2020-003093-48	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC).. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003093-48	A3 andere Vergleichstherapie
124.	2020-003663-26	A double-blind randomised phase III trial evaluating the efficacy of ADT +/- darolutamide in de novo metastatic prostate cancer patients with vulnerable functional ability and not elected for docetaxel or androgen receptor targeted agents. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003663-26	A7 anderer Publikationstyp
125.	2021-006289-19	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination with New Hormonal Agents in Patients with Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006289-19	A5 anderer Studientyp
126.	2010-022802-41	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, MULTIPLE DOSE ESCALATION STUDY WITH A RANDOMISED PHASE II EXPANSION COMPONENT. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022802-41	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
127.	2010-022803-24	SAFETY AND TOLERABILITY OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, EXTENSION STUDY TO STUDY 3104001. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022803-24	A1 andere Population
128.	2016-003141-28	ACE: Proof of concept Phase I/II trial of the CXCR2 antagonist AZD5069, administered in combination with enzalutamide, in patients with metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003141-28	A1 andere Population
129.	2017-001606-14	A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001606-14	A1 andere Population
130.	2017-002534-23	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002534-23	A1 andere Population
131.	2018-002249-13	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-209 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER OR ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002249-13	A1 andere Population
132.	2018-002350-78	ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002350-78	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
133.	2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) who have Progressed on a Next Generation Hormonal Agent (NHA) (KEYNOTE-921). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004116-22	A1 andere Population
134.	2019-000476-42	A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000476-42	A1 andere Population
135.	2019-002104-40	A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002104-40	A1 andere Population
136.	2019-004818-34	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate (ANZUP1801). A randomised phase 3 double-blind, placebo-controlled trial of adding darolutamide to androgen deprivation therapy and definitive or salvage radiation in very high risk, clinically localised prostate cancer.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004818-34	A2 andere Intervention
137.	2019-004952-13	Stereotactic body radiotherapy with or without Darolutamide for OligoRecurrent prostate cancer: a randomized phase II trial (DART). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004952-13	A2 andere Intervention
138.	2020-000290-24	CYCLONE 1: A Phase 2 Study of Abemaciclib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Previously Treated with a Novel Hormonal Agent and Taxane-based Chemotherapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000290-24	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
139.	2020-000348-77	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000348-77	A1 andere Population
140.	2020-000823-38	Study on the pharmacokinetic interaction between cabazitaxel and darolutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000823-38	A5 anderer Studientyp
141.	2020-001305-23	A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001305-23	A1 andere Population
142.	2020-003969-19	PSMAfore : A phase III, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing 177Lu-PSMA-617 vs. a Change of androgen receptor-directed therapy in the Treatment of Taxane Naïve Men with Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003969-19	A1 andere Population
143.	2021-002641-15	SPLASH: Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using 177Lu-PNT2002 PSMA Therapy After Second-line Hormonal Treatment. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002641-15	A1 andere Population
144.	2021-003542-21	Evaluation of dAroLutamide Addition to anDrogen Deprivation therapy and radIatioN therapy in newly diagnosed prostate cancer with pelvic lymph nodes metastases. EU-CTR. 2024. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003542-21	A2 andere Intervention
145.	2021-005201-27	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005201-27	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
146.	2022-000082-41	Impact of pitavastatin use in prostate cancer patients treated with new generation androgen therapy: multicenter clinical trial. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000082-41	A2 andere Intervention
147.	2022-002431-53	A RANDOMIZED NON-COMPARATIVE PHASE II MULTICENTRIC TRIAL ON SHORT TERM DAROLUTAMIDE (ODM-201) CONCOMITANT TO RADIATION THERAPY FOR PATIENTS WITH INTERMEDIATE UNFAVORABLE RISK PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2024. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002431-53	A2 andere Intervention
148.	2022-003792-41	A randomized phase II trial of docetaxel or cabazitaxel with or without darolutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003792-41	A1 andere Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche***RCTs mit Darolutamid + ADT für adjustierte indirekte Vergleiche mit der ZVT***

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	114	113 (Nr. 1 – 113)	1
EU-CTR	34	33 (Nr. 114 – 146)	1
Summe	148	146	2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01317641	Safety and Pharmacokinetics of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Multiple Dose Escalation Study With a Randomised Phase II Expansion Component. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01317641	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
2.	NCT01429064	Safety and Tolerability of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Extension Study to Study 3104001. ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01429064	A5 anderer Studientyp
3.	NCT01784757	A Bioavailability Study of ODM-201 Formulations With a Safety and Tolerability Extension Component in Subjects With Metastatic Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01784757	A1 andere Population
4.	NCT02200614	A Multinational, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201) in Men With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02200614	A1 andere Population
5.	NCT02363855	An Open Label Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BAY 1841788 in Japanese Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02363855	A5 anderer Studientyp
6.	NCT02418650	A Two-Part Open-Label, Single-Centre Mass Balance, Pharmacokinetics, Biotransformation and Absolute Bioavailability Study of ODM-201 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02418650	A5 anderer Studientyp
7.	NCT02671097	A Phase 1, Open Label, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of BAY1841788 (ODM-201) on Drug Transporters Using Rosuvastatin as Probe Substrate and to Assess Pharmacokinetics and Safety of BAY1841788 in Female and Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02671097	A5 anderer Studientyp
8.	NCT02799602	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study of Darolutamide (ODM-201) Versus Placebo in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02799602	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
9.	NCT02894385	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of BAY 1841788 (ODM-201) in Male Subjects With Hepatic Impairment, Renal Impairment and Normal Hepatic and Renal Function. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02894385	A5 anderer Studientyp
10.	NCT02933801	ODM-201 Maintenance Therapy in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Novel Hormonal Agents and Non-progressive Disease After Subsequent Treatment With a Taxane: A Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02933801	A1 andere Population
11.	NCT02972060	A Phase 2 Randomized Open-Label Study of Oral Darolutamide (ODM-201) vs. Androgen Deprivation Therapy (ADT) With LHRH Agonists or Antagonist in Men With Hormone Naive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02972060	A2 andere Intervention
12.	NCT03004534	A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201). ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03004534	A5 anderer Studientyp
13.	NCT03048110	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of a Probe CYP3A4 Inhibitor and Inducer on the Pharmacokinetics of BAY1841788 (ODM 201) in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03048110	A5 anderer Studientyp
14.	NCT03237416	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of Darolutamide (ODM-201) on the Pharmacokinetics of a Probe Substrate of CYP3A4 and P-gp in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03237416	A5 anderer Studientyp
15.	NCT03314324	A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03314324	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
16.	NCT03383679	A Randomized Phase 2 Study in Patients With Triple-negative Androgen Receptor Positive Locally Recurrent (Unresectable) or Metastatic Breast Cancer Treated With Darolutamide or Capecitabine. ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03383679	A1 andere Population
17.	NCT03385655	Prostate Cancer Biomarker Enrichment and Treatment Selection (PC-BETS) Study. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03385655	A5 anderer Studientyp
18.	NCT03551782	An Open-label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-63723283, a PD-1 Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03551782	A5 anderer Studientyp
19.	NCT03568656	An Open-label Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCS1477 as Monotherapy and in Combination, in Patients With Advanced Solid/Metastatic Tumours.. ClinicalTrials.gov. 7-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03568656	A5 anderer Studientyp
20.	NCT03704519	A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Open-label, Three Period Crossover Study to Investigate the Effect of Darolutamide and Enzalutamide on Cerebral Blood Flow in Healthy Male Volunteers.. ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03704519	A1 andere Population
21.	NCT03724747	A Phase 1, Open-label, First-in-human, Multi-center, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate, BAY 2315497 Injection Alone, and in Combination With Darolutamide (BAY 1841788), in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03724747	A5 anderer Studientyp
22.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03878524	A5 anderer Studientyp
23.	NCT03903835	ProBio: An Outcome-adaptive and Randomized Multi-arm Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03903835	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
24.	NCT04025372	INTREPId (INTERmediate Risk Erection Preservation Trial): A Randomized Trial of Radiation Therapy and Darolutamide for Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04025372	A2 andere Intervention
25.	NCT04070209	The Role of Therapeutic Layering of Stereotactic Body Radiotherapy on Darolutamide in the Management of Oligoprogressive Castration Resistant Prostate Cancer: a Pilot Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04070209	A5 anderer Studientyp
26.	NCT04104893	A Phase 2 Study of a Checkpoint Inhibitor in Men With Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04104893	A5 anderer Studientyp
27.	NCT04122976	Darolutamide Observational Study in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04122976	A5 anderer Studientyp
28.	NCT04136353	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate (ANZUP1801): A Randomised Phase 3 Double-blind, Placebo-controlled Trial of Adding Darolutamide to Androgen Deprivation Therapy and Definitive or Salvage Radiation in Very High Risk, Clinically Localised Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04136353	A2 andere Intervention
29.	NCT04157088	A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2b Study to Evaluate Physical Function, Including Balance and Daily Activity, in Participants With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Darolutamide or Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04157088	A1 andere Population
30.	NCT04176081	A Prospective, Randomized, Open-label, Multi-centre, Phase II Trial Evaluating IDC/SchLAP1 as a Biomarker for Prediction of Response to Intensified Combined Modality Treatment. ClinicalTrials.gov. 7-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04176081	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
31.	NCT04237584	ESCALATE, A Phase III Randomized Study Comparing Enzalutamide or Darolutamide With Radium-223 vs Enzalutamide or Darolutamide With Placebo and the Effect Upon Symptomatic Skeletal Event-Free Survival for mCRPC Patients. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04237584	A1 andere Population
32.	NCT04319783	Darolutamide + Consolidation Radiotherapy in Advanced Prostate Cancer Detected by PSMA. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04319783	A1 andere Population
33.	NCT04335682	A Randomized Phase II Study of Androgen Receptor Directed Therapy on COGNITIVE Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide (ARACOG). ClinicalTrials.gov. 8-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04335682	A1 andere Population
34.	NCT04464226	An Open-label, Single Arm, Roll-over Study to Provide Continued Treatment With Darolutamide in Participants Who Were Enrolled in Previous Bayer Sponsored Studies. ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04464226	A5 anderer Studientyp
35.	NCT04484818	A Phase III Double Blinded Study of Early Intervention After RADICAL ProstaTEctomy With Androgen Deprivation Therapy With or Without Darolutamide vs. Placebo in Men at Highest Risk of Prostate Cancer Metastasis by Genomic Stratification (ERADICATE). ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04484818	A1 andere Population
36.	NCT04495179	A Phase II, Open-label, Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination With Durvalumab and in Combination With Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC). ClinicalTrials.gov. 8-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04495179	A5 anderer Studientyp
37.	NCT04558866	Extreme Bipolar Androgen Therapy With Darolutamide and Testosterone Cypionate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (ExBAT Trial). ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04558866	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
38.	NCT04641078	Stereotactic Body Radiotherapy With or Without Darolutamide for OligoRecurrent Prostate Cancer: a Randomized Phase II Trial (DART). ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04641078	A2 andere Intervention
39.	NCT04729114	Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of Intramuscular PRL-02 Depot in Patients With Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04729114	A5 anderer Studientyp
40.	NCT04737109	A Single Arm, Phase I/II Trial of Neoadjuvant Androgen Deprivation, Darolutamide, and Ipatasertib in Men With Localized, High Risk Prostate Cancer Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GU19-404. ClinicalTrials.gov. 7-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04737109	A5 anderer Studientyp
41.	NCT04916613	A Double-blind Randomised Phase III Trial Evaluating the Efficacy of ADT +/- Darolutamide in de Novo Metastatic Prostate Cancer Patients With Vulnerable Functional Ability and Not Elected for Docetaxel or Androgen Receptor Targeted Agents. ClinicalTrials.gov. 4-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04916613	A7 anderer Publikationstyp
42.	NCT04925648	PICAASO / CA180-722: Psma Intensity Can be Altered by Androgen and Phospho-SrC Obstruction. ClinicalTrials.gov. 0-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04925648	A5 anderer Studientyp
43.	NCT05050084	Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE). ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05050084	A2 andere Intervention
44.	NCT05059236	Open-label Study of Androgen Receptor Inhibition With dArolutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Using an External Control Arm. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05059236	A5 anderer Studientyp
45.	NCT05116475	Evaluation of dAroLutamide Addition to anDrogen Deprivation Therapy and radiAtion Therapy in Newly Diagnosed Prostate Cancer With Pelvic Lymph Nodes Metastases. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05116475	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
46.	NCT05171387	A Single-arm, Open-label Phase 2 Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Chinese Participants With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05171387	A5 anderer Studientyp
47.	NCT05202301	Medication Adherence and Discontinuation Among Patients With Prostate Cancer Who Initiated Second Generation Androgen Receptor Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05202301	A5 anderer Studientyp
48.	NCT05209243	Phase III Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Standard of Care in Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05209243	A2 andere Intervention
49.	NCT05249712	Medical Ethics Committee of Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05249712	A5 anderer Studientyp
50.	NCT05272709	CURATE: A Cancer Research UK Phase I/II, Dose Escalation and Expansion Trial of TT-702, A Selective Adenosine A2BR Antagonist, Given Orally as a Monotherapy Agent and in Combination, in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05272709	A5 anderer Studientyp
51.	NCT05346848	A Randomized Non-comparative Phase II Multicentric Trial on Short Term Darolutamide (ODM-201) Concomitant to Radiation Therapy for Patients With Intermediate Unfavorable Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05346848	A2 andere Intervention
52.	NCT05348876	A Single-arm, Open-label Phase 4 Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy for Participants in India With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05348876	A5 anderer Studientyp
53.	NCT05362149	DEAR: Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide in the Real-world for Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05362149	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54.	NCT05367440	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination With New Hormonal Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05367440	A5 anderer Studientyp
55.	NCT05413421	An Open-Label, Phase 1/1b Study of ORIC-944 As a Single Agent or in Combination with an Androgen Receptor Pathway Inhibitor in Patients with Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05413421	A5 anderer Studientyp
56.	NCT05519449	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of JANX007 in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05519449	A1 andere Population
57.	NCT05526248	A 2-stage, Lead-in and Randomized, Phase 2, Open-label Study of Darolutamide Versus Enzalutamide as Monotherapy on Testosterone Levels Change in Men With Hormone-Naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05526248	A2 andere Intervention
58.	NCT05612880	Assessing Physical Function Following Androgen Receptor Signaling Inhibitor Treatment for Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05612880	A5 anderer Studientyp
59.	NCT05617885	A Phase 1/2 Study of Darolutamide and Abemaciclib in High-Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05617885	A1 andere Population
60.	NCT05647564	PET/CT Characterization of Treatment Resistance of AR-targeted Therapies in mCRPC. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05647564	A5 anderer Studientyp
61.	NCT05669664	A Phase 2 Study of Darolutamide in Combination With Leuprolide Acetate in Hormone-Therapy Naïve Recurrent and/or Metastatic Androgen Receptor (AR) Positive Salivary Gland Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05669664	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62.	NCT05676203	A Randomised, Phase 3 Trial Comparing 3-weekly Docetaxel 75 mg/m ² (in a 3 Week Cycle) Versus 2-weekly Docetaxel 50 mg/m ² (in a 4 Week Cycle) in Combination With Darolutamide + ADT in Patients With mHSPC. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05676203	A2 andere Intervention
63.	NCT05683964	Understanding the Interaction Between Androgen Receptor Signaling and Prostate-Specific Membrane Antigen Expression. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05683964	A5 anderer Studientyp
64.	NCT05694819	Phase II Study of Darolutamide (ODM-201) in Patients With Androgen Receptor-positive Salivary Gland Carcinoma (Discovery Study). ClinicalTrials.gov. 4-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05694819	A2 andere Intervention
65.	NCT05762536	A Randomized Phase II Trial of Docetaxel or Cabazitaxel With or Without Darolutamide in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05762536	A1 andere Population
66.	NCT05771896	A Phase III Randomized Study Comparing the Combination of Darolutamide With Radium-223 or Placebo and the Effect on Radiological Progression-Free Survival for Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05771896	A2 andere Intervention
67.	NCT05794906	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Darolutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Compared With Placebo Plus ADT in Patients With High-risk Biochemical Recurrence (BCR) of Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05794906	A1 andere Population
68.	NCT05818683	A Phase 1b Study of JNJ-78278343, a T-cell Redirecting Agent Targeting Human Kallikrein 2 (KLK2), in Combination With Either JNJ-63723283 (Cetrelimab), Taxane Chemotherapy, or Androgen Receptor Pathway Inhibitors for Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05818683	A1 andere Population
69.	NCT05826509	SURgery With or Without dARolutamide in High-risk and/or Locally Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05826509	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
70.	NCT05849298	An International Prospective Open-label, Multi-center, Randomized, Non-comparative Phase II Study of Lutetium [177Lu] Vipivotide Tetraxetan (AAA617) Alone and Lutetium [177Lu] Vipivotide Tetraxetan (AAA617) in Combination With Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Patients With PSMA PET Scan Positive Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05849298	A1 andere Population
71.	NCT05900973	A Phase 2 Trial of Darolutamide as a Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Enhancer in Patients With Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05900973	A5 anderer Studientyp
72.	NCT05938270	An Open-label, Randomised, Phase-I, Multi-Centre Study to Investigate the Biological Effects of Saruparib (AZD5305) Alone, Darolutamide Alone, and in Combination Given Prior to Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Prostate Cancer (ASCERTAIN). ClinicalTrials.gov. 9-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05938270	A2 andere Intervention
73.	NCT05974774	Intermittent Androgen Deprivation Therapy in the Era of AR Pathway Inhibitors; a Phase 3 Pragmatic Randomized Trial.. ClinicalTrials.gov. 5-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05974774	A3 andere Vergleichstherapie
74.	NCT05999968	A Phase 1b Study of Abemaciclib Plus Darolutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05999968	A5 anderer Studientyp
75.	NCT06010914	Drug Use Investigation of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06010914	A5 anderer Studientyp
76.	NCT06013475	Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC) - EXTension of the DEAR Real-world Study (NCT05362149). ClinicalTrials.gov. 8-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06013475	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
77.	NCT06029036	A Phase II, Multi-center, Single-arm, Prospective Study of Darolutamide + ADT Prior to Radical Prostatectomy (RP) in High-risk/Very High-risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06029036	A5 anderer Studientyp
78.	NCT06120491	A Randomized, 2-cohort, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Saruparib (AZD5305) in Combination With Physician's Choice New Hormonal Agents in Patients With HRRm and Non-HRRm Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (EvoPAR-Prostate01). ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06120491	A2 andere Intervention
79.	NCT06169124	A Phase II Study of Androgen Receptor (AR) Inhibition by Darolutamide in Combination With Leuprolide Acetate and Exemestane in Recurrent Adult-Type Ovarian Granulosa Cell Tumor. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06169124	A5 anderer Studientyp
80.	NCT06173362	A Pragmatic Phase II Study Evaluating Tolerability in Prostate Cancer Patients Treated With Abiraterone + Prednisone or Darolutamide. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06173362	A5 anderer Studientyp
81.	NCT06177015	Randomized Controlled Study on the Efficacy and Safety of Intermittent Darolutamide Treatment in the Triple Therapy of Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06177015	A2 andere Intervention
82.	NCT06190899	A Phase 1/2, Open-Label, Randomized, Dose Finding and Dose Expansion Study of Gedatolisib in Combination With Darolutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190899	A1 andere Population
83.	NCT06204302	ARI Treatment Use and Outcomes in Non-metastatic Prostate Cancer (nmPC) Patients in the US. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06204302	A1 andere Population
84.	NCT06276465	Combination of Darolutamide and Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer and Oligometastases on Functional Imaging. ClinicalTrials.gov. 0-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06276465	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
85.	NCT06282588	Treatment of High-Risk Prostate Cancer Guided by Novel Diagnostic Radio- and Molecular Tracers (THUNDER): A Two-part Phase 2/ 3 Trial. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06282588	A2 andere Intervention
86.	NCT06306612	Systemic Therapy Combined With Cytoreductive Prostatectomy for the Treatment of de Novo Poly-metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Prospective, Open-label Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06306612	A2 andere Intervention
87.	NCT06320067	Studying Treatments in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Androgen Receptor Signalling Inhibitors (ARSI) for Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug and Radiation Efficacy: A 2nd Multi-arm Multi-stage Randomised Controlled Trial (STAMPEDE2).. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06320067	A2 andere Intervention
88.	NCT06334120	Post-marketing Surveillance Study for Approved Darolutamide Use in Korean Patients. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06334120	A5 anderer Studientyp
89.	NCT06350825	Evaluating the Efficacy and Safety of Cytoreductive Prostatectomy Combined With Triple or Dual Systemic Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06350825	A2 andere Intervention
90.	NCT06378866	Dynamic Investigator Initiated Enterprise (DIVINE) in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06378866	A2 andere Intervention
91.	NCT06401980	Addition of Darolutamide to First Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): a Randomized Open Label Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06401980	A1 andere Population
92.	NCT06430411	Outcomes of Local Treatment for Oligometastatic Prostate Cancer Diagnosed Using PSMA PET Imaging: OLIGOMET Study. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06430411	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
93.	NCT06435702	A Prospective Observational Cohort Study of Efficacy and Safety of Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients With Lymph Node-positive After Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06435702	A5 anderer Studientyp
94.	NCT06446401	Longitudinal Evaluation of Adding Docetaxel to ADT and Novel Hormone Treatment for Patients With High Volume Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer in Order to Assess Relative Effectiveness: the Case of "Triple" Versus "Double" Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06446401	A5 anderer Studientyp
95.	NCT06463457	Comeback From Long course ADT With RELugolix and Darolutamide in Hormone-sensitive Prostate Cancer (CLEARED). ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06463457	A5 anderer Studientyp
96.	NCT06473259	Evaluation of Clinical Outcomes of Chemotherapy or Androgen-receptor Targeting Therapy (Alone or in Combination) or Radiotherapy on the Primary Tumor in Combination With Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Multicenter Observational Study of Patients Undergoing Treatment in Clinical Practice in Italian Hospitals. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06473259	A5 anderer Studientyp
97.	NCT06496581	A Randomized Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Standard of Care +/- 177Lu-PSMA617 in de Novo Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients Having a PSA ≥ 0.2 ng/mL at 6-8 Months After Systemic Treatment Initiation. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06496581	A2 andere Intervention
98.	NCT06498921	Retrospective Observational Study With NUBEQA® (Darolutamide) for the Treatment of Adult Men With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) in Combination With ADT and Docetaxel in BELGIUM. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06498921	A5 anderer Studientyp
99.	NCT06575257	Neoadjuvant ADT +/- Darolutamide Followed by Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: a Randomized, Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06575257	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
100.	NCT06585007	Metastasis-directed Therapy in Oligoprogressive Castration-refractory Prostate Cancer: a Randomized Phase 3 Trial. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06585007	A1 andere Population
101.	NCT06592924	A Randomized Phase III Clinical Trial for the Addition of Docetaxel to Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Patients With Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer and Suboptimal PSA Response. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06592924	A7 anderer Publikationstyp
102.	NCT06594926	Evaluating the Efficacy of Bipolar Androgen Therapy in Extending Metastasis-free Survival in Patients With M0 Castrate-resistant Prostate Cancer With PSA Progression But Not Radiological or Clinical Progression on Darolutamide. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06594926	A5 anderer Studientyp
103.	NCT06625970	A Randomized Phase III Trial With a Factorial Design Evaluating the Efficacy and Safety of Darolutamide and Stereotactic Dose Escalated Radiotherapy in Patients With Localized Prostate Cancer and High-risk Features of Relapse, From the Prostate Cancer Consortium in Europe (PEACE). ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06625970	A2 andere Intervention
104.	NCT06627530	A Randomized Trial of Neoadjuvant Leuprorelin, Darolutamide or Both Prior to Radical Prostatectomy for Intermediate or High-risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06627530	A2 andere Intervention
105.	NCT06631521	Neoadjuvant Darolutamide and Relugolix Combination Preceding Radical Prostatectomy for High Risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase I/Ib Trial. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06631521	A5 anderer Studientyp
106.	NCT06652607	Evaluation of Biochemical Response as Prognostic Factor in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer and Analysis of Baseline Characteristics Between Patients With or Without PSA Value of 0.2 ng/dL. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06652607	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
107.	NCT06660862	DAROSTEP: Evaluating Step Counts as a Biomarker and Its Relationship on Treatment Outcomes in Vulnerable Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer on Darolutamide and Androgen Deprivation Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06660862	A2 andere Intervention
108.	NCT06661122	An Observational Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06661122	A5 anderer Studientyp
109.	NCT06724159	PRINCIS Study ("Public Health Clinical Research Project"): Observational Study of the Effectiveness of Drugs Funded by the National Health System for Genitourinary Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06724159	A5 anderer Studientyp
110.	NCT06734130	A Phase IIA Study of Adaptive Androgen Deprivation and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06734130	A5 anderer Studientyp
111.	NCT06838520	A Prospective Study on the Impact of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Androgen Receptor Pathway Inhibitors (ARPI) on Bone Loss in Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06838520	A2 andere Intervention
112.	NCT06894511	A Phase II, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing the Combination of Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (AAA617) and Androgen Receptor Pathway Inhibitor (ARPI) vs. Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (AAA617) in First-line Treatment of Patients With Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Positive Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06894511	A2 andere Intervention
113.	NCT06992232	Radiotherapy or Radical Prostatectomy Combined With Intense Androgen Deprivation Therapy for Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Multi-center Randomized Controlled Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06992232	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
114.	2013-003820-36	A MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DAROLUTAMIDE (DCM-201) IN MEN WITH HIGH-RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003820-36	A1 andere Population
115.	2015-002590-38	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002590-38	A2 andere Intervention
116.	2016-003996-23	ODM-201 maintenance therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with one novel hormonal agent first line and nonprogressive disease after second line treatment with a taxane A multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase II trial. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003996-23	A1 andere Population
117.	2016-004334-17	A phase 2 Randomized Open-Label Study of Oral darolutamide (ODM-201) vs. androgen deprivation therapy (ADT) with LHRH agonists or antagonist in Men with Hormone Naive Prostate Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004334-17	A2 andere Intervention
118.	2016-004151-79	A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004151-79	A5 anderer Studientyp
119.	2017-002284-18	A randomized phase 2 study in patients with triple-negative, androgen receptor positive locally advanced (unresectable) or metastatic breast cancer treated with darolutamide or capecitabine. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002284-18	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
120.	2019-003618-15	An open-label, single arm, roll-over study to provide continued treatment with darolutamide in participants who were enrolled in previous Bayer-sponsored studies. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003618-15	A5 anderer Studientyp
121.	2020-000209-10	A Phase II, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination with Durvalumab and in Combination with Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000209-10	A5 anderer Studientyp
122.	2020-003663-26	A double-blind randomised phase III trial evaluating the efficacy of ADT +/- darolutamide in de novo metastatic prostate cancer patients with vulnerable functional ability and not elected for docetaxel or androgen receptor targeted agents. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003663-26	A7 anderer Publikationstyp
123.	2021-006289-19	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination with New Hormonal Agents in Patients with Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006289-19	A5 anderer Studientyp
124.	2010-022802-41	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, MULTIPLE DOSE ESCALATION STUDY WITH A RANDOMISED PHASE II EXPANSION COMPONENT. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022802-41	A1 andere Population
125.	2010-022803-24	SAFETY AND TOLERABILITY OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, EXTENSION STUDY TO STUDY 3104001. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022803-24	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
126.	2016-003141-28	ACE: Proof of concept Phase I/II trial of the CXCR2 antagonist AZD5069, administered in combination with enzalutamide, in patients with metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003141-28	A1 andere Population
127.	2017-001606-14	A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001606-14	A1 andere Population
128.	2017-002534-23	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002534-23	A1 andere Population
129.	2018-002249-13	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-209 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER OR ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002249-13	A1 andere Population
130.	2018-002350-78	ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002350-78	A2 andere Intervention
131.	2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) who have Progressed on a Next Generation Hormonal Agent (NHA) (KEYNOTE-921). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004116-22	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132.	2019-000476-42	A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000476-42	A1 andere Population
133.	2019-002104-40	A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002104-40	A1 andere Population
134.	2019-004818-34	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate (ANZUP1801). A randomised phase 3 double-blind, placebo-controlled trial of adding darolutamide to androgen deprivation therapy and definitive or salvage radiation in very high risk, clinically localised prostate cancer.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004818-34	A2 andere Intervention
135.	2019-004952-13	Stereotactic body radiotherapy with or without Darolutamide for OligoRecurrent prostate cancer: a randomized phase II trial (DART). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004952-13	A2 andere Intervention
136.	2020-000290-24	CYCLONE 1: A Phase 2 Study of Abemaciclib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Previously Treated with a Novel Hormonal Agent and Taxane-based Chemotherapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000290-24	A1 andere Population
137.	2020-000348-77	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000348-77	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
138.	2020-000823-38	Study on the pharmacokinetic interaction between cabazitaxel and darolutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000823-38	A5 anderer Studientyp
139.	2020-001305-23	A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001305-23	A1 andere Population
140.	2020-003969-19	PSMAfore : A phase III, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing 177Lu-PSMA-617 vs. a Change of androgen receptor-directed therapy in the Treatment of Taxane Naïve Men with Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003969-19	A1 andere Population
141.	2021-002641-15	SPLASH: Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using 177Lu-PNT2002 PSMA Therapy After Second-line Hormonal Treatment. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002641-15	A1 andere Population
142.	2021-003542-21	Evaluation of dAroLutamide Addition to anDrogen Deprivation therapy and radlation therapy in newly diagnosed prostate cancer with pelvic lymph nodes metastases. EU-CTR. 2024. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003542-21	A2 andere Intervention
143.	2021-005201-27	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005201-27	A1 andere Population
144.	2022-000082-41	Impact of pitavastatin use in prostate cancer patients treated with new generation androgen therapy: multicenter clinical trial. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000082-41	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
145.	2022-002431-53	A RANDOMIZED NON-COMPARATIVE PHASE II MULTICENTRIC TRIAL ON SHORT TERM DAROLUTAMIDE (ODM-201) CONCOMITANT TO RADIATION THERAPY FOR PATIENTS WITH INTERMEDIATE UNFAVORABLE RISK PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2024. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002431-53	A2 andere Intervention
146.	2022-003792-41	A randomized phase II trial of docetaxel or cabazitaxel with or without darolutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003792-41	A1 andere Population

RCTs mit der ZVT für adjustierte indirekte Vergleiche*Apalutamid + ADT, Enzalutamid + ADT und Abirateronacetat + Prednis(ol)on + ADT*

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	664	660 (Nr. 1 – 660)	4
EU-CTR	440	437 (Nr. 661 – 1097)	3
Summe	1.104	1.097	7

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT00268476	STAMPEDE: Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy: A Multi-Stage Multi-Arm Randomised Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 7-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00268476	A3 andere Vergleichstherapie
2.	NCT00473746	Phase I/II Open Label Dose Escalation Study of the 17 α -Hydroxylase/ C17,20-Lyase Inhibitor, Abiraterone Acetate in Hormone Refractory Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00473746	A5 anderer Studientyp
3.	NCT00474383	A Phase II Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients With Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00474383	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
4.	NCT00485303	A Phase II Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) and Prednisone in Patients With Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00485303	A5 anderer Studientyp
5.	NCT00510718	A PHASE 1, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION SAFETY AND PHARMACOKINETIC STUDY OF MDV3100 IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. ClinicalTrials.gov. 7-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00510718	A1 andere Population
6.	NCT00544440	An Observational Study of Continuous Oral Dosing of an Irreversible CYP17 Inhibitor, Abiraterone Acetate (CB7630), in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Evaluating Androgens and Steroid Metabolites in Bone Marrow Plasma. ClinicalTrials.gov. 7-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00544440	A5 anderer Studientyp
7.	NCT00600535	A Pharmacokinetics Study to Assess the Oral Administration of CB7630 (Abiraterone Acetate) Capsule Formulation and Tablet Formulation in Patients With Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00600535	A5 anderer Studientyp
8.	NCT00638690	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00638690	A1 andere Population
9.	NCT00887198	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00887198	A1 andere Population
10.	NCT00910754	A QT/QTc and Multi-dose PK Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00910754	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT00924469	A Phase 2 Open-Label, Randomized, Multi-center Study of Neoadjuvant Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Leuprolide Acetate and Prednisone Versus Leuprolide Acetate Alone in Men With Localized High Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00924469	A2 andere Intervention
12.	NCT00974311	Affirm: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy And Safety Study Of Oral Mdv3100 In Patients With Progressive Castration-resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00974311	A1 andere Population
13.	NCT01017939	An Abiraterone Acetate Plus Prednisone Drug-Drug Interaction Study With Dextromethorphan and Theophylline in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01017939	A5 anderer Studientyp
14.	NCT01023061	Phase II Trial of Radiation With Androgen Deprivation: Abiraterone Acetate, Prednisone and Luteinizing Hormone Releasing Hormone Agonist Prior to Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01023061	A5 anderer Studientyp
15.	NCT01088529	A Randomized, Open-Label, Neoadjuvant Prostate Cancer Trial of Abiraterone Acetate Plus LHRHa Versus LHRHa Alone. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01088529	A2 andere Intervention
16.	NCT01091103	A Study Of Continuous Oral Dosing Of A Novel Antiandrogen Mdv3100, In Castration-resistant Bone Metastatic Prostate Cancer Patients Evaluating The Tumor Micro-environment. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01091103	A5 anderer Studientyp
17.	NCT01171898	An Open-Label, Phase 1/2, Safety, Pharmacokinetic and Proof-of-Concept Study of ARN-509 in Patients With Progressive Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01171898	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
18.	NCT01212991	PREVAIL: A MULTINATIONAL PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ORAL MDV3100 IN CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH PROGRESSIVE METASTATIC PROSTATE CANCER WHO HAVE FAILED ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY. ClinicalTrials.gov. 9-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01212991	A2 andere Intervention
19.	NCT01217697	An Open Label Study of Abiraterone Acetate in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed After Taxane-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 3-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01217697	A1 andere Population
20.	NCT01254864	Maximal Androgen Depletion Followed by Randomization of Maximal Androgen Ablation With Molecular Targeted Therapies. ClinicalTrials.gov. 3-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01254864	A2 andere Intervention
21.	NCT01284920	A Phase I/II, Open-Label, Uncontrolled, Dose-Escalation Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01284920	A5 anderer Studientyp
22.	NCT01288911	A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 Versus Bicalutamide in Castrate Men With Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01288911	A3 andere Vergleichstherapie
23.	NCT01302041	A Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide (MDV3100) in Patients With Hormone-naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01302041	A5 anderer Studientyp
24.	NCT01309672	Abiraterone Acetate Treatment for Prostate Cancer Patients With a PSA of More Than Four Following Initial Androgen Deprivation Therapy Phase II. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01309672	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
25.	NCT01314118	A Multicenter, Open-label, Single-arm, Phase 2 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Subjects With Advanced Prostate Cancer Without Radiographic Evidence of Metastatic Disease. ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01314118	A5 anderer Studientyp
26.	NCT01362374	A Phase Ib, Open-label, Dose-escalation Study of the Safety and Pharmacology of Ipatasertib (GDC-0068) in Combination With Docetaxel, Fluoropyrimidine Plus Oxaliplatin, Paclitaxel, or Enzalutamide in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01362374	A5 anderer Studientyp
27.	NCT01381874	Randomized, Open-Label Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) Plus Prednisone With or Without Exemestane in Postmenopausal Women With ER+ Metastatic Breast Cancer Progressing After Letrozole or Anastrozole Therapy. ClinicalTrials.gov. 8-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01381874	A1 andere Population
28.	NCT01393730	Phase II Trial of Abiraterone Acetate Combined With Dutasteride With Correlative Assessment of Tumor Androgen Levels and Androgen Receptor Sequence and Signaling at Baseline and at Progression. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01393730	A5 anderer Studientyp
29.	NCT01400555	A Phase 1b Safety Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) and Docetaxel in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01400555	A5 anderer Studientyp
30.	NCT01424930	An Open-Label Study to Determine the Short-Term Safety of Continuous Dosing of Abiraterone Acetate and Prednisone in Modified Fasting and Fed States to Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01424930	A5 anderer Studientyp
31.	NCT01485861	A Phase Ib/II Study of Ipatasertib (GDC-0068) or Apitolisib (GDC-0980) With Abiraterone Acetate Versus Abiraterone Acetate in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01485861	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32.	NCT01487863	A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Sipuleucel-T With Concurrent Versus Sequential Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01487863	A1 andere Population
33.	NCT01503229	Open Label Pharmacodynamic Study of Abiraterone Acetate in the Treatment of Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01503229	A5 anderer Studientyp
34.	NCT01511536	A Phase I/II Study of Cabazitaxel Combined With Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Whose Disease Has Progressed After Docetaxel Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01511536	A5 anderer Studientyp
35.	NCT01517802	A Phase 3b Multicenter, Open-label Abiraterone Acetate Long-term Safety Study. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01517802	A5 anderer Studientyp
36.	NCT01534052	A Phase 2 Open-label Extension Study to Assess the Safety of Continued Administration of MDV3100 in Subjects With Prostate Cancer Who Showed Benefit From Prior Exposure to MDV3100. ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01534052	A5 anderer Studientyp
37.	NCT01547299	A Randomized, Open-label, Phase 2 Study Of Mdv3100 As A Neoadjuvant Therapy For Patients Undergoing Prostatectomy For Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01547299	A1 andere Population
38.	NCT01553188	A Phase II Multicenter Study of AMG 386 and Abiraterone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01553188	A1 andere Population
39.	NCT01565928	A PHASE 1B, OPEN-LABEL, SAFETY AND TOLERABILITY STUDY OF ORAL MDV3100 IN COMBINATION WITH DOCETAXEL IN MEN WITH ADVANCED PROSTATE CANCER. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01565928	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
40.	NCT01576172	A Randomized Gene Fusion Stratified Phase 2 Trial of Abiraterone With or Without ABT-888 for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01576172	A1 andere Population
41.	NCT01591122	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01591122	A1 andere Population
42.	NCT01597193	A PHASE 1 OPEN-LABEL, DOSE ESCALATION STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF ENZALUTAMIDE (FORMERLY MDV3100) IN PATIENTS WITH INCURABLE BREAST CANCER. ClinicalTrials.gov. 4-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01597193	A5 anderer Studientyp
43.	NCT01605227	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) Versus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01605227	A1 andere Population
44.	NCT01606982	A Multicenter, Single-arm, Open Label Treatment Protocol to Provide Expanded Access to MDV3100 and Monitor Its Safety in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01606982	A5 anderer Studientyp
45.	NCT01634061	Phase Ib Dose Finding Study of Abiraterone Acetate Plus BEZ235 or BKM120 in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01634061	A5 anderer Studientyp
46.	NCT01637402	A Phase II Study of Increased-Dose Abiraterone Acetate in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 3-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01637402	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
47.	NCT01650194	A Phase 2 Study Determining Safety and Tolerability of Enzalutamide (Formerly MDV3100) in Combination With Abiraterone Acetate in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 7-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01650194	A5 anderer Studientyp
48.	NCT01663415	A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve, Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01663415	A5 anderer Studientyp
49.	NCT01664728	An Expanded Access Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) in Patients With Advanced Prostate Cancer Who Have Completed CB7630 Clinical Study COU-AA-001. ClinicalTrials.gov. 7-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01664728	A5 anderer Studientyp
50.	NCT01664923	STRIVE: A MULTICENTER PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ENZALUTAMIDE VS. BICALUTAMIDE IN MEN WITH PROSTATE CANCER WHO HAVE FAILED PRIMARY ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01664923	A3 andere Vergleichstherapie
51.	NCT01681433	The Pacific Clinical Trial: A Randomized Phase II Study Evaluating OGX-427 in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (MCRPC) Who Have Prostate-Specific Antigen (PSA) Progression While Receiving Abiraterone: Hoosier Oncology Group GU12-159. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01681433	A1 andere Population
52.	NCT01685125	A Randomized Phase II Trial of Dasatinib Plus Abiraterone Compared to Abiraterone Alone for Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Prior to Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01685125	A1 andere Population
53.	NCT01685268	A Study of HSP90 Inhibitor AT13387 Alone or in Combination With Abiraterone Acetate in the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) no Longer Responding to Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01685268	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
54.	NCT01685983	A Phase 2 Open Label Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) and Prednisolone in Patients With Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy.. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01685983	A5 anderer Studientyp
55.	NCT01688492	A Phase 2 Study Combining Ipilimumab With Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Chemotherapy and Immunotherapy-naïve Patients With Progressive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01688492	A5 anderer Studientyp
56.	NCT01692483	Post-marketing Surveillance Study on the Safety and Effectiveness of Abiraterone Acetate Among Adult Filipino Male Patients With Metastatic Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01692483	A5 anderer Studientyp
57.	NCT01695135	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01695135	A1 andere Population
58.	NCT01717053	A Phase II Trial of Abiraterone Acetate, Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation in Men With Unfavorable Risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01717053	A5 anderer Studientyp
59.	NCT01717898	A Multicenter Phase I/II Trial of Abiraterone Acetate + BEZ235 in Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01717898	A5 anderer Studientyp
60.	NCT01735396	A Pilot Study of Abiraterone Acetate in African American/Black Patients With Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01735396	A5 anderer Studientyp
61.	NCT01741753	Phase Ib Study of BKM120 Combined With Abiraterone Acetate for Docetaxel-pretreated, Castrate-resistant, Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01741753	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
62.	NCT01751451	A Phase 2, Randomized, 3-arm Study of Abiraterone Acetate Alone, Abiraterone Acetate Plus Degarelix, a GnRH Antagonist, and Degarelix Alone for Patients With Prostate Cancer With a Rising PSA or a Rising PSA and Nodal Disease Following Definitive Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01751451	A2 andere Intervention
63.	NCT01756638	A Phase II Study of JNJ-212082 (Abiraterone Acetate) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Who Are Chemotherapy-Naïve. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01756638	A5 anderer Studientyp
64.	NCT01780220	Safety and Efficacy of Radiotherapy Combined With a 6-month LH-RH Agonist and Abiraterone Hormone Therapy Treatment in Biochemically-relapsing Prostate Cancer Following Surgery. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01780220	A5 anderer Studientyp
65.	NCT01786265	A Randomized Study of Finite Androgen Ablation vs. Finite Androgen Ablation in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients With Prostate Cancer Who Have PSA Progression After Prostatectomy and/or Radiotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01786265	A1 andere Population
66.	NCT01790126	The Role of Highly Selective Androgen Receptor (AR) Targeted Therapy in Men With Biochemically Relapsed Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01790126	A3 andere Vergleichstherapie
67.	NCT01792687	Phase Ib, Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-tumor Activity of Ascending Doses of ARN-509 in Combination With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01792687	A5 anderer Studientyp
68.	NCT01795703	A Phase II Study of JNJ-212082 (Abiraterone Acetate) in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Who Have Received Docetaxel-based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01795703	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
69.	NCT01814865	Pre-operative Assessment of the Anti-Proliferative Effects and Genomic Alterations of 2 Weeks of Abiraterone Acetate Compared to 2 Weeks of an Aromatase Inhibitor in Post-menopausal Hormone Receptor Positive Operable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01814865	A1 andere Population
70.	NCT01822041	14C-ARN-509 Microdose Absolute Bioavailability and Microtracer Absorption, Metabolism, and Excretion Study in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 3-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01822041	A5 anderer Studientyp
71.	NCT01834209	Open-Label Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01834209	A5 anderer Studientyp
72.	NCT01842321	A Phase II Trial Evaluating the Activity of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With a Molecular Apocrine HER2-negative Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01842321	A5 anderer Studientyp
73.	NCT01845792	Phase II Study of Abiraterone Acetate and Prednisone in Combination With Cabazitaxel, Compared to Cabazitaxel Alone, in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer.. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01845792	A1 andere Population
74.	NCT01848067	A Phase I/II Study of Alisertib in Combination With Abiraterone and Prednisone for Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer After Progression on Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01848067	A5 anderer Studientyp
75.	NCT01867333	A Randomized Phase II Trial Combining Vaccine Therapy With PROSTVAC /TRICOM and Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01867333	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
76.	NCT01867710	A Randomized Phase 2 Study Evaluating Abiraterone Acetate With Different Steroid Regimens for Preventing Symptoms Associated With Mineralocorticoid Excess in Asymptomatic, Chemotherapy-naïve and Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients. ClinicalTrials.gov. 7-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01867710	A1 andere Population
77.	NCT01875250	A Phase II Trial of Enzalutamide in Combination With PSA-TRICOM in Patients With Non-Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01875250	A2 andere Intervention
78.	NCT01884285	A Phase I, Open-label, Multicentre Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Anti-tumour Activity of AZD8186 in Patients With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC), Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (sqNSCLC), Triple Negative Breast Cancer (TNBC) and Patients With Known PTEN-deficient/Mutated or PIK3CB Mutated/ Amplified Advanced Solid Malignancies as Monotherapy and in Combination With Abiraterone Acetate or AZD2014. ClinicalTrials.gov. 7-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01884285	A5 anderer Studientyp
79.	NCT01885949	Phase 2 Combination Trial of Tivozanib and Enzalutamide in Men With Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01885949	A5 anderer Studientyp
80.	NCT01889238	A PHASE 2, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY OF THE CLINICAL ACTIVITY AND SAFETY OF ENZALUTAMIDE IN PATIENTS WITH ADVANCED, ANDROGEN RECEPTOR-POSITIVE, TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. ClinicalTrials.gov. 6-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01889238	A5 anderer Studientyp
81.	NCT01901133	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of MDV3100 in Male Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment and Normal Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01901133	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
82.	NCT01902251	A Phase I, Open-label, Randomized, Parallel, Relative Bioavailability Study Comparing a Capsule and a Tablet Formulation of Enzalutamide Following Multiple Once Daily Doses of 160 mg Enzalutamide in Male Subjects With Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01902251	A5 anderer Studientyp
83.	NCT01911715	A Phase I Open-label Study to Investigate the Mass Balance and Biotransformation of a Single Oral 160 mg (100 µCi) Dose of ¹⁴ C-MDV3100 (ASP9785) in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01911715	A5 anderer Studientyp
84.	NCT01911728	A Phase I Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of MDV3100 (ASP9785) on the Pharmacokinetics of Substrates for CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 in Patients With Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01911728	A5 anderer Studientyp
85.	NCT01911741	A Phase I, Single-center, Open-label, Randomized, Parallel, Relative Bioavailability Study Comparing a Capsule and Tablet Formulations of Enzalutamide Following a Single 160 mg Dose Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01911741	A1 andere Population
86.	NCT01913379	A Phase I Randomized, Open-label, 3-arm Parallel-design Study to Determine the Effect of Multiple-dose Gemfibrozil or Itraconazole on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single-dose MDV3100 (ASP9785) in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 1-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01913379	A1 andere Population
87.	NCT01927627	A Phase 2 Study of Enzalutamide in Patients With High-risk Prostate Cancer Who Have Undergone Local Definitive Therapy With Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01927627	A5 anderer Studientyp
88.	NCT01940276	A Phase II Open-label, Parallel Group Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in African American and Caucasian Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01940276	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
89.	NCT01942837	Phase II Trial of Enzalutamide for Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC) With Correlative Assessment of Androgen Receptor (AR) Signaling and Whole-exome and Transcriptome Sequencing. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01942837	A5 anderer Studientyp
90.	NCT01946165	A Pre-Operative Study to Assess the Effects of Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist and Enzalutamide for Six Months for Prostate Cancer Patients at High-Risk for Recurrence. ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01946165	A2 andere Intervention
91.	NCT01946204	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men With Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01946204	A1 andere Population
92.	NCT01949337	Phase III Trial of Enzalutamide (NSC# 766085) Versus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone for Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01949337	A1 andere Population
93.	NCT01957436	A Prospective Randomised Phase III Study Of Androgen Deprivation Therapy With Or Without Docetaxel With Or Without Local Radiotherapy With Or Without Abiraterone Acetate And Prednisone In Patients With Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01957436	A2 andere Intervention
94.	NCT01961843	Investigator-Initiated, Pilot Translational Study of Circulating Tumor Cells to Identify Predictive Factors of Response to Abiraterone Acetate in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01961843	A5 anderer Studientyp
95.	NCT01972217	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Phase II Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of Olaparib Versus Placebo When Given in Addition to Abiraterone Treatment in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Chemotherapy Containing Docetaxel. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01972217	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96.	NCT01974765	A Phase II Trial of Enzalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive (AR+) Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer and One, Two or Three Prior Therapies. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01974765	A5 anderer Studientyp
97.	NCT01977651	A Multicenter, Single-arm, Open-label, Postmarketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated With Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01977651	A5 anderer Studientyp
98.	NCT01981122	A Randomized, Open-label, Phase 2 Study of Sipuleucel-T With Concurrent Versus Sequential Administration of Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01981122	A1 andere Population
99.	NCT01981707	F-choline PET in Early Response Assessment for Castration Resistant Prostatic Cancer Treated by Abiraterone Acetate or Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01981707	A5 anderer Studientyp
100.	NCT01990196	An Open-label, Neoadjuvant Phase 2 Study Comparing the Effects of AR Inhibition With and Without SRC or MEK Inhibition on the Development of EMT in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01990196	A2 andere Intervention
101.	NCT01994590	A Phase II Study of Dovitinib (TKI258) Combined With Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Evaluating Markers of FGF and AR Signaling in Bone Marrow and Plasma. ClinicalTrials.gov. 5-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01994590	A5 anderer Studientyp
102.	NCT01995058	A Randomized Phase 2 Study of Cabozantinib (XL184) in Combination With Abiraterone in Chemotherapy Naïve Subjects With Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01995058	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
103.	NCT01995513	A PHASE 4, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF CONTINUED ENZALUTAMIDE TREATMENT BEYOND PROGRESSION IN PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-NAÏVE METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01995513	A1 andere Population
104.	NCT02003924	PROSPER: A MULTINATIONAL, PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF ENZALUTAMIDE IN PATIENTS WITH NONMETASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02003924	A1 andere Population
105.	NCT02007512	A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY OF EFFICACY AND SAFETY OF ENZALUTAMIDE IN COMBINATION WITH EXEMESTANE IN PATIENTS WITH ADVANCED BREAST CANCER THAT IS ESTROGEN OR PROGESTERONE RECEPTOR-POSITIVE AND HER2-NORMAL. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02007512	A1 andere Population
106.	NCT02008058	LCCC 1231: Observational Longitudinal Study of Pain in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02008058	A5 anderer Studientyp
107.	NCT02012296	A Phase I/II Trial of Enzalutamide Plus the Glucocorticoid Receptor Antagonist Mifepristone for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02012296	A1 andere Population
108.	NCT02012920	A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02012920	A5 anderer Studientyp
109.	NCT02023463	Phase Ib Trial of Enzalutamide in Combination With Radiation Therapy and LHRH Agonist Therapy in the Management of Intermediate and High-Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02023463	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	NCT02025010	Phase II Clinical Trial of Abiraterone Acetate Without Exogenous Glucocorticoids in Men With Castration-resistant Prostate Cancer With Correlative Assessment of Hormone Intermediates.. ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02025010	A5 anderer Studientyp
111.	NCT02028988	Enzalutamide With External Beam Radiation for Intermediate Risk Prostate Cancer: A Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 4-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02028988	A5 anderer Studientyp
112.	NCT02031666	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Relative Bioavailability of 7 Test Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02031666	A1 andere Population
113.	NCT02034552	A Randomized Open-label Phase IIa Study Evaluating Quantified Bone Scan Response Following Treatment With Radium-223 Dichloride Alone or in Combination With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer Who Have Bone Metastases. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02034552	A1 andere Population
114.	NCT02036060	Abiraterone Acetate Maintenance in Combination With Docetaxel After Disease Progression to Abiraterone Acetate in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Randomized Phase II Study.. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02036060	A1 andere Population
115.	NCT02043678	A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Radium-223 Dichloride in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone/Prednisolone in the Treatment of Asymptomatic or Mildly Symptomatic Chemotherapy-naïve Subjects With Bone Predominant Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer(CRPC). ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02043678	A1 andere Population
116.	NCT02057939	Salvage Therapeutic Radiation With Enzalutamide and ADT in Men With Recurrent Prostate Cancer (STREAM). ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02057939	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117.	NCT02058706	Randomized Phase II Screening Trial of Enzalutamide/MDV-3100 and LHRH Analogue vs Combined Androgen Deprivation (LHRH Analogue + Bicalutamide) in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02058706	A3 andere Vergleichstherapie
118.	NCT02064582	Phase 2 Study of Enzalutamide and GnRH Agonist Before, During and After Radiation Therapy in Treatment of Patients With High-risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02064582	A5 anderer Studientyp
119.	NCT02077634	Randomized Phase-II Trial of Abiraterone Acetate Plus LHRH-therapy Versus Abiraterone Acetate Sparing LHRH-therapy in Patients With Progressive Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer (SPARE). ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02077634	A1 andere Population
120.	NCT02090114	A Phase II Study to Determine Sequential Response to Bipolar Androgen Therapy (BAT) Followed by Enzalutamide or Abiraterone Post-BAT in Men With Prostate Cancer Progressing on Combined Androgen Ablative Therapies. ClinicalTrials.gov. 8-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02090114	A5 anderer Studientyp
121.	NCT02091531	A Phase 2 Study of the Dual mTOR Inhibitor MLN0128 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02091531	A5 anderer Studientyp
122.	NCT02091960	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide With Trastuzumab in Subjects With HER2+ AR+ Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02091960	A5 anderer Studientyp
123.	NCT02097303	Open Label Phase Two Trial of Radium Ra 223 Dichloride With Concurrent Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Symptomatic Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Bone Metastasis. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02097303	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
124.	NCT02099864	Molecular Mechanisms Underlying Tumor Progression Despite Enzalutamide Treatment. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02099864	A5 anderer Studientyp
125.	NCT02106507	Phase 1b Study of ARN 509 Plus Everolimus in Men With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Treatment With Abiraterone Acetate. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02106507	A5 anderer Studientyp
126.	NCT02116582	A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate. ClinicalTrials.gov. 5-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02116582	A5 anderer Studientyp
127.	NCT02123758	A Drug-Drug Interaction, Safety and Efficacy Study With JNJ-56021927 (ARN-509) and Abiraterone Acetate in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02123758	A5 anderer Studientyp
128.	NCT02124668	A Phase 2, Multicenter, Single-arm, Open Label Study to Monitor the Safety of Enzalutamide in Patients With Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02124668	A5 anderer Studientyp
129.	NCT02125084	Enzalutamide Plus Everolimus in Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Phase I Study With a Maximum Tolerated Dose Expansion Cohort. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02125084	A5 anderer Studientyp
130.	NCT02125357	A Randomized Phase II Study of Sequencing Abiraterone Acetate and Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02125357	A1 andere Population
131.	NCT02125617	uPAR in Blood From Zytiga® (Abiraterone) Treated Patients With Castration Resistant Prostate Cancer - a Predictive Marker of Response?. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02125617	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
132.	NCT02130700	A Phase 2 Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of VT-464 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Previously Been Treated With Enzalutamide, Androgen Receptor Positive Triple-Negative Breast Cancer Patients, and Men With ER Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02130700	A5 anderer Studientyp
133.	NCT02130947	Randomized, Controlled Study of an Exercise Intervention Program for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Either Abiraterone or Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02130947	A1 andere Population
134.	NCT02138162	A Phase 1, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Enzalutamide in Male Subjects With Severe Hepatic Impairment and Normal Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 3-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02138162	A5 anderer Studientyp
135.	NCT02138383	A Phase I Trial With Cohort Expansion of Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02138383	A5 anderer Studientyp
136.	NCT02138799	A Phase I, Randomized, Open-label, 2-arm Parallel-design Study to Determine the Effect of Multiple-dose Rifampin on the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Single-dose Enzalutamide in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02138799	A1 andere Population
137.	NCT02159690	A Phase II Neoadjuvant Study of Enzalutamide, Abiraterone Acetate, Dutasteride and Degarelix in Men With Localized Prostate Cancer Pre-prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 4-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02159690	A5 anderer Studientyp
138.	NCT02160353	Phase II Single-arm Study Evaluating Neo-adjuvant (Pre-radical Radiotherapy) Abiraterone Acetate (Plus Prednisolone) and Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist in High Risk Localised Prostate Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02160353	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
139.	NCT02160756	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Relative Bioavailability of 3 Tablet Formulations of JNJ-56021927 With Respect to the Capsule Formulation of JNJ-56021927 Under Fasted Conditions in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 4-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02160756	A1 andere Population
140.	NCT02162836	A Phase 1 Study of Androgen Receptor (AR) Antagonist JNJ-56021927 in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02162836	A5 anderer Studientyp
141.	NCT02194842	A Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Enzalutamide vs. a Combination of Ra223 and Enzalutamide in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Metastatic to Bone.. ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02194842	A1 andere Population
142.	NCT02199197	A Phase 2 Randomized Study Comparing Radium Ra 223 Dichloride Plus Enzalutamide With Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02199197	A2 andere Intervention
143.	NCT02202447	A Phase 1 Study of A Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting-Tubulysin Conjugate EC1169 In Patients With Recurrent Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC). ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02202447	A5 anderer Studientyp
144.	NCT02203695	Phase II Randomized Placebo-Controlled Double-Blind Study of Salvage Radiation Therapy (SRT) Plus Placebo Versus SRT Plus Enzalutamide in Men With High-Risk PSA-Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02203695	A2 andere Intervention
145.	NCT02204072	A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, Versus Enzalutamide Alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02204072	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
146.	NCT02207504	A Phase 1 Study of Crizotinib in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Before or After Progression on Docetaxel.. ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02207504	A5 anderer Studientyp
147.	NCT02213107	A Phase II Study of Enzalutamide Plus Dutasteride/Finasteride as First Line Treatment for Vulnerable Patients ≥ 65 Years With Systemic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02213107	A5 anderer Studientyp
148.	NCT02215096	A Phase I, Open-label, Dose-finding Study of GSK2636771 Administered in Combination With Enzalutamide (Xtandi TM) in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02215096	A5 anderer Studientyp
149.	NCT02215161	Phase II Single Agent Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Prior Therapy With Abiraterone and/or Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 9-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02215161	A5 anderer Studientyp
150.	NCT02217566	Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Chemo-Naive, Who Received a Prior Diethylstilbestrol Therapy. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02217566	A5 anderer Studientyp
151.	NCT02218606	An Exploratory Randomized Phase II Multicenter Trial of Abiraterone Acetate With or Without Cabazitaxel in Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02218606	A1 andere Population
152.	NCT02225093	A Phase 1 Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Enzalutamide on the Pharmacokinetics of Substrates for CYP1A2 and CYP2D6 in Male Subjects With Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02225093	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
153.	NCT02225704	A Phase II Study of Radium-223 in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02225704	A5 anderer Studientyp
154.	NCT02228265	Identifying Mechanisms of Resistance to Enzalutamide (MDV3100) Treatment in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02228265	A5 anderer Studientyp
155.	NCT02230033	An Open-Label, Randomized, Parallel-Group Drug-Drug Interaction Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Itraconazole or Gemfibrozil on the Pharmacokinetics of a Single Dose of JNJ-56021927 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 4-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02230033	A1 andere Population
156.	NCT02254785	A Phase II, Randomized, Multi-center Study of Cabazitaxel Versus Abiraterone or Enzalutamide in Poor Prognosis-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02254785	A1 andere Population
157.	NCT02256111	EXTEND: Safety and Efficacy of EXercise Training in Men Receiving ENzalutamide in Combination With Conventional Androgen Deprivation Therapy for Hormone Naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02256111	A3 andere Vergleichstherapie
158.	NCT02257736	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects With Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02257736	A1 andere Population
159.	NCT02268175	A Phase II Randomized Study of Enzalutamide+Leuprolide Versus Enzalutamide+Leuprolide+Abiraterone Acetate+Prednisone as Neoadjuvant Therapy for High-Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02268175	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
160.	NCT02269982	Development of Circulating Molecular Predictors of Chemotherapy and Novel Hormonal Therapy Benefit in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 5-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02269982	A5 anderer Studientyp
161.	NCT02278185	An Open Label, Randomized, Phase II Trial of Metabolic Complications in Patients Treated With Enzalutamide vs Standard ADT for the Treatment of Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02278185	A2 andere Intervention
162.	NCT02286921	A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy vs. Enzalutamide in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02286921	A1 andere Population
163.	NCT02288247	A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Docetaxel Plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02288247	A1 andere Population
164.	NCT02288936	Phase II Multicenter Study to Analyze the Predictive Value of Fusion Gene TMPRSS2-ETS in Response to Enzalutamide in Patients With Metastatic CRPC no Previously Treated With Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02288936	A5 anderer Studientyp
165.	NCT02294461	Asian Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Subjects With Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02294461	A1 andere Population
166.	NCT02300610	A Phase I/1b Study of Enzalutamide in Combination With Gemcitabine and Cisplatin in Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02300610	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
167.	NCT02312557	Addition of Pembrolizumab Upon Progression on Enzalutamide in Men With mCRPC. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02312557	A5 anderer Studientyp
168.	NCT02319837	A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02319837	A1 andere Population
169.	NCT02339168	Enzalutamide and Metformin Combination Therapy to Overcome Autophagy Resistance in Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02339168	A5 anderer Studientyp
170.	NCT02346578	Multicenter, Prospective, Randomised and Comparative Study of AA Therapy and Early Adminstrating Enzalutamide in Participants With CRPC Previously Treated With CAB Therapy Using Bicalutamide.. ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02346578	A1 andere Population
171.	NCT02353715	PEAX: Men With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Treated With Either Sipuleucel-T (Provenge®), Abiraterone Acetate (Zytiga®) or Enzalutamide (Xtandi®) Undergoing Cardiopulmonary EXercise Testing. ClinicalTrials.gov. 7-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02353715	A5 anderer Studientyp
172.	NCT02366494	Utility of Exosomal MicroRNAs to Predict Response to Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02366494	A5 anderer Studientyp
173.	NCT02379390	Phase II, Randomized, Open-label, Multicenter Study in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Who Have PRIMary Resistance to Abiraterone Acetate or Enzalutamide Treatment Comparing the Anti-tumor Effect of CABazitaxel to Alternative Androgen Receptors (AR) Targeted Therapy. ClinicalTrials.gov. 6-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02379390	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
174.	NCT02380313	A Phase I, Open-Label, Dose-Finding Study of Afuresertib Administered in Combination With Either Enzalutamide (Xtandi) or Abiraterone (Zytiga) in Male Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02380313	A5 anderer Studientyp
175.	NCT02384382	A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM STUDY OF 18F-SODIUM FLUORIDE PET/CT BONE IMAGING IN ENZALUTAMIDE-TREATED CHEMOTHERAPY-NAÏVE PATIENTS WITH BONE-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02384382	A5 anderer Studientyp
176.	NCT02405858	A Phase 4 Study of Zytiga in Poor-risk mCRPC (Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer) Patients Who Was Failed the First-line CAB (Combined Androgen Blockade) Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02405858	A5 anderer Studientyp
177.	NCT02407054	A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Randomized Phase II Study of Enzalutamide With or Without the PI3 Kinase/mTOR Inhibitor LY3023414 in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02407054	A1 andere Population
178.	NCT02429193	An Open-label Phase 2 Multi-center Study of Enzalutamide and Abiraterone and Biomarkers of Androgen Response and Resistance During Rising PSA: BARRIER-P Trial. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02429193	A5 anderer Studientyp
179.	NCT02430480	Neoadjuvant Androgen Deprivation and Enzalutamide: Using Multiparametric MRI to Evaluate Intraprostatic Tumor Responses and Androgen Resistance Patterns in Newly Diagnosed Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02430480	A5 anderer Studientyp
180.	NCT02438007	ARMOR3-SV: A Phase 3, Randomized, Open Label, Multi-Center, Controlled Study of Galeterone Compared to Enzalutamide in Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA (AR-V7) Metastatic (M1) Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02438007	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
181.	NCT02441517	A Multicenter, Open-label, Single-arm, Study of Enzalutamide Re-Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, As First Treatment Post-Chemotherapy in Patients Who Have Previously Received Enzalutamide in the Pre-Chemotherapy Setting. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02441517	A5 anderer Studientyp
182.	NCT02445976	A Phase 2 Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Seviteronel in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide or Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02445976	A5 anderer Studientyp
183.	NCT02446405	Randomised Phase 3 Trial of Enzalutamide in First Line Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Prostate Cancer: ENZAMET. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02446405	A3 andere Vergleichstherapie
184.	NCT02446444	Randomised Phase 3 Trial of Enzalutamide in Androgen Deprivation Therapy With Radiation Therapy for High Risk, Clinically Localised, Prostate Cancer: ENZARAD. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02446444	A1 andere Population
185.	NCT02452008	Overcoming Drug Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Novel Combination of TGF-β Receptor Inhibitor LY2157299 and Enzalutamide: a Randomized Multi-site Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02452008	A1 andere Population
186.	NCT02453009	CHemotherapy Plus Enzalutamide In First Line Therapy for Castration Resistant prOstate caNcer. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02453009	A1 andere Population
187.	NCT02456571	Defining the Relevant Immune Checkpoints Expressed on Metastatic Prostate Cancer Circulating Tumor Cells. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02456571	A5 anderer Studientyp
188.	NCT02457910	A Phase Ib/II Trial of Taselisib (GDC-0032), a PI3K Inhibitor, in Combination With Enzalutamide in Patients With Androgen Receptor Positive Triple Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02457910	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
189.	NCT02471469	Personalizing Enzalutamide Therapy by Understanding the Relation Between the Decrease in the Expression Profile of a Panel of Preselected microRNAs, Tumor Related mRNAs and Treatment Response in Chemotherapy Naive Patients With mCRPC. ClinicalTrials.gov. 5-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02471469	A5 anderer Studientyp
190.	NCT02485691	A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel Versus an Androgen Receptor (AR)-Targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated With Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD). ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02485691	A1 andere Population
191.	NCT02489123	Androgen Receptor Targeting in Mantle Cell Lymphoma: A Pilot Trial of Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 8-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02489123	A5 anderer Studientyp
192.	NCT02491411	A Pilot Study of Dexamethasone Therapy Prior to Rechallenge With Enzalutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Dex EXTends Enza Response (The DEXTER Trial). ClinicalTrials.gov. 5-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02491411	A5 anderer Studientyp
193.	NCT02495974	A European Prospective Observational Study Assessing the Effectiveness and Outcomes Associated With Enzalutamide Treatment in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 9-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02495974	A5 anderer Studientyp
194.	NCT02500901	Combined Targeting of the Androgen Receptor in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer With Enzalutamide and the Poly (ADP- Ribose) Polymerase (PARP) Inhibitor Niraparib: Hoosier Cancer Research Network GU14-202. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02500901	A5 anderer Studientyp
195.	NCT02507570	Open Label Phase Two Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium Ra 223 Dichloride in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Symptomatic Bone Metastasis. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02507570	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
196.	NCT02508636	Phase II Trial of Definitive Radiotherapy With Leuprolide and Enzalutamide in High Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02508636	A5 anderer Studientyp
197.	NCT02512185	TOward Personalizing Care for Older Men With mCRPC - Understanding and Predicting Treatment Toxicities (the TOPCOP Study). ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02512185	A5 anderer Studientyp
198.	NCT02522715	A Phase I/II Trial of Concurrent Chemohormonal Therapy Using Enzalutamide (MDV-3100) and Cabazitaxel in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02522715	A5 anderer Studientyp
199.	NCT02524717	A Single-Dose, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of JNJ-56021927 in Subjects With Mild or Moderate Hepatic Impairment Compared With Subjects With Normal Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 8-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02524717	A5 anderer Studientyp
200.	NCT02525068	A Randomised Phase II Study of Enzalutamide (MDV3100) in Combination With AZD5363 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RE-AKT). ClinicalTrials.gov. 4-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02525068	A1 andere Population
201.	NCT02528643	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Subjects With Advanced Hepatocellular Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02528643	A1 andere Population
202.	NCT02531516	ATLAS: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ-56021927 in Subjects With High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment With Primary Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02531516	A1 andere Population
203.	NCT02532114	A Phase I Study of Niclosamide in Combination With Enzalutamide in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02532114	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
204.	NCT02543255	Anti-Androgens and Cabazitaxel in Defining Complete Response in Prostatectomy (ACDC-RP Trial): A Randomized, Open-label, Multi-centre Phase-2 Study Evaluating the Pathological Complete Response (pCR) Rate Following Neoadjuvant Therapy in Participants With High-risk Prostate Carcinoma for Whom Radical Prostatectomy is Indicated. ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02543255	A2 andere Intervention
205.	NCT02555189	Phase IB/II Study of Enzalutamide With Ribociclib in Patients With Metastatic Castrate Resistant, Chemotherapy Naïve Prostate Cancer That Retains RB Expression. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02555189	A5 anderer Studientyp
206.	NCT02566772	A Phase 1, Open-Label, Non-Randomized, Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of TAS3681 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02566772	A5 anderer Studientyp
207.	NCT02574910	A Phase 1 Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate as Adjunctive Therapy in Pre-Pubescent Children With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02574910	A5 anderer Studientyp
208.	NCT02578797	An Open-Label Phase 1b QT/QTc Study of JNJ-56021927 (ARN-509) in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02578797	A5 anderer Studientyp
209.	NCT02588001	Japanese Research for Patients With Non-metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02588001	A5 anderer Studientyp
210.	NCT02592317	Drug-drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of JNJ-56021927 on the Pharmacokinetics of Multiple Cytochrome P450 and Transporter Substrates in Subjects With Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02592317	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
211.	NCT02601014	Biomarker-Driven Phase-2 Study of Combined Immune Checkpoint Blockade for AR-V7-Expressing Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (STARVE-PC). ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02601014	A5 anderer Studientyp
212.	NCT02605863	The Effect of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide on Bladder Cancer Chemoprevention. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02605863	A5 anderer Studientyp
213.	NCT02607228	A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination With Enzalutamide in Subjects With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02607228	A5 anderer Studientyp
214.	NCT02640534	Investigation of Metformin in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer in Combination With Enzalutamide vs. Enzalutamide Alone (IMPROVE TRIAL): A Randomized, Open Label, Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02640534	A1 andere Population
215.	NCT02642913	A Multicenter Phase I/II Study of Enzalutamide With and Without Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02642913	A5 anderer Studientyp
216.	NCT02656615	An Open Label Biomarker Driven Phase II Clinical Trial of Abiraterone Acetate (AA) Re-Challenge in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Prior Response to AA. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02656615	A5 anderer Studientyp
217.	NCT02663193	A Multicenter, Two-arm, Prospective, Observational Study to Characterize the Tolerability of Treatment With Enzalutamide or Abiraterone Acetate (With Prednisone) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02663193	A5 anderer Studientyp
218.	NCT02669147	A Study to Determine Enzalutamide Long-term Safety and Efficacy After Anti-androgen Therapy for CRPC. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02669147	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
219.	NCT02669771	Xtandi® Capsules 40 mg Protocol for Long-Term Specified Drug Use-Results Survey. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02669771	A5 anderer Studientyp
220.	NCT02676986	Phase II Window of Opportunity Study of Short-term Preoperative Treatment With Enzalutamide (Alone or in Combination With Exemestane) in Patients With Primary Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02676986	A1 andere Population
221.	NCT02677376	Validation of Imaging-Based Biomarkers of Treatment Response in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 6-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02677376	A5 anderer Studientyp
222.	NCT02684227	A Phase II Study With a Limited Safety Lead-In of Enzalutamide in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Stage or Recurrent Endometrioid Endometrial Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02684227	A5 anderer Studientyp
223.	NCT02685267	A Phase II Randomized Prospective Trial of Docetaxel/Prednisone Versus Docetaxel/Prednisone and Enzalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients Progressing on Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02685267	A1 andere Population
224.	NCT02685397	The Role of Stereotactic Body Radiotherapy in the Management of Castration-Resistant Prostate Cancer with Oligometastases: an Adaptive Phase II/III Randomized Trial.. ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02685397	A1 andere Population
225.	NCT02689427	A Phase IIB Study of Neoadjuvant ZT Regimen (Enzalutamide Therapy in Combination With Weekly Paclitaxel) for Androgen Receptor (AR)-Positive Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02689427	A5 anderer Studientyp
226.	NCT02703623	A Dynamic Allocation Modular Sequential Trial of Approved and Promising Therapies in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02703623	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
227.	NCT02711137	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 5-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02711137	A5 anderer Studientyp
228.	NCT02711956	A Phase 1b/2a Safety and Tolerability Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02711956	A5 anderer Studientyp
229.	NCT02721979	A Phase 2 Study of Apalutamide in Active Surveillance Patients. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02721979	A5 anderer Studientyp
230.	NCT02737332	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate Serum Testosterone Levels in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The STAAR STUDY. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02737332	A1 andere Population
231.	NCT02740985	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumor Activity of Ascending Doses of AZD4635 Both as Monotherapy and in Combination in Patients With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 6-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02740985	A5 anderer Studientyp
232.	NCT02749903	A Phase II Study of Enzalutamide (NSC# 766085) for Patients With Androgen Receptor Positive Salivary Cancers. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02749903	A5 anderer Studientyp
233.	NCT02750358	Feasibility Study of Adjuvant Enzalutamide for the Treatment of Early Stage AR(+) Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02750358	A5 anderer Studientyp
234.	NCT02758132	Denosumab Plus Enzalutamide, Abiraterone and Prednisone Compared to Denosumab Plus Enzalutamide Alone for Men With Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Clinical Testing and Feasibility of a Serum-based Metabolomics Profile. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02758132	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
235.	NCT02770391	The Association Between HSD3B1 Genotype and Steroid Metabolism in Normal and Prostate Cancer Tissue of Men With Intermediate and High-risk Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy After Treatment With Apalutamide and Leuprolide. ClinicalTrials.gov. 0-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02770391	A5 anderer Studientyp
236.	NCT02772588	ARN-509+Abiraterone Acetate+Leuprolide With Stereotactic, Ultra-Hypofractionated Radiation (AASUR) in Very High Risk Prostate Cancer: A Single Arm, Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 6-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02772588	A5 anderer Studientyp
237.	NCT02787837	Prospective Multi-Centre Study of Prognostic Factors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Abiraterone Acetate.. ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02787837	A5 anderer Studientyp
238.	NCT02789878	Phase II Study of Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Plus Abiraterone With or Without Apalutamide for Patients With High-Risk Localized Prostate Cancer Prior to Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02789878	A1 andere Population
239.	NCT02799745	A Randomized Study of Enzalutamide in Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Active Surveillance (ENACT). ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02799745	A1 andere Population
240.	NCT02807805	A Phase II Study With a Lead-in Safety Phase of Abiraterone in Combination With PDMX1001/Niclosamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02807805	A5 anderer Studientyp
241.	NCT02811809	Apalutamide Plus Intermittent Hormone Therapy (IHT) Versus IHT Alone in Prostate Cancer Patients With Biochemical Recurrence. ClinicalTrials.gov. 0-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02811809	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
242.	NCT02813226	Assessment of New Molecular Imaging Strategies for Prostate Cancer: Predictive Value of Established and Novel Positron Emission Tomography (PET) Radiotracers in Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02813226	A5 anderer Studientyp
243.	NCT02813408	Prospective Multi-country Observational Study to Investigate the Impact of Abiraterone Acetate and Enzalutamide on Health-related Quality of Life, Patient-reported Outcomes, and Medical Resource Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02813408	A5 anderer Studientyp
244.	NCT02814968	A Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Imaging Study of Oral Enzalutamide in Chemo-Naïve Patients With Progressive Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy (Castration-resistant Prostate Cancer Patients). ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02814968	A5 anderer Studientyp
245.	NCT02815033	An Exploratory Phase 2, Open-label, Single-arm, Efficacy and Imaging Study of Oral Enzalutamide (XTANDI) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Hormono-Sensitive Patients With Metastatic Prostate Cancer (Hormono-sensitive Patients). ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02815033	A5 anderer Studientyp
246.	NCT02833883	A Phase 1b Study of Enzalutamide Plus CC-115 in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 6-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02833883	A5 anderer Studientyp
247.	NCT02835508	A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Parallel-Group Study to Assess the Pharmacokinetic Profile of JNJ-56021927 When Administered as the Tablet Formulation in Healthy Male Japanese Subjects. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02835508	A1 andere Population
248.	NCT02849990	A Phase II Neoadjuvant Study of Apalutamide, Abiraterone Acetate, Prednisone, Degarelix and Indomethacin in Men With Localized Prostate Cancer Pre-Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02849990	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
249.	NCT02853097	Studies of Cell-Free DNA and RNA in Blood From Patients Being Treated for Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02853097	A5 anderer Studientyp
250.	NCT02861573	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02861573	A5 anderer Studientyp
251.	NCT02867020	Phase II Randomized Study of Abiraterone Acetate Plus ADT Versus APALUTAMIDE Versus Abiraterone and APALUTAMIDE in Patients With Advanced Prostate Cancer With Non-castrate Testosterone Levels. ClinicalTrials.gov. 0-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02867020	A2 andere Intervention
252.	NCT02867852	Phase II Trial of Abiraterone Acetate in Patients With Relapsed and/or Metastatic, Castration Resistant Salivary Gland Cancers. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02867852	A5 anderer Studientyp
253.	NCT02885649	Pilot Study of the Blockade of Androgens in Renal Cell Carcinoma Using Enzalutamide (BARE). ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02885649	A5 anderer Studientyp
254.	NCT02887976	An Open-label Extension (OLE), Expanded Access Study, to Assess Long-term Safety of SoluMatrix™ Abiraterone Acetate 500mg (4 x 125 mg qd) With Methylprednisolone (4mg Bid) in Patients Who Completed Study Number CHL-AA-201. ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02887976	A5 anderer Studientyp
255.	NCT02903160	Clinical Trial of a Rapidly Cycling, Non-Cross Reactive Regimen of Approved Therapeutic Agents to Treat Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02903160	A5 anderer Studientyp
256.	NCT02903368	Phase II Randomized Study Of Neoadjuvant And Adjuvant Abiraterone Acetate + Apalutamide For Intermediate-High Risk Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02903368	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
257.	NCT02905201	A Prospective Compliance Registry for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Exposed to Abiraterone Acetate (TOGETHER). ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02905201	A5 anderer Studientyp
258.	NCT02906605	An Open-label, Randomized, Phase 2 Study of the Clinical Activity and Safety of JNJ-64041809, a Live Attenuated Listeria Monocytogenes Immunotherapy, in Combination With Apalutamide Versus Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02906605	A1 andere Population
259.	NCT02913196	A Phase I Trial of Apalutamide Plus Abiraterone Acetate, Docetaxel, and Prednisone in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 2-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02913196	A5 anderer Studientyp
260.	NCT02918968	A Randomized Phase IV Study Comparing Enzalutamide Versus Flutamide in Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients Who Have Failed Combined Androgen Blockade Therapy With Bicalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT). ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02918968	A1 andere Population
261.	NCT02922218	Prospective Multi-Centre Study of Prognostic Factors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Enzalutamide.. ClinicalTrials.gov. 6-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02922218	A5 anderer Studientyp
262.	NCT02924766	A Safety and Pharmacokinetics Study of Niraparib Plus Androgen Receptor-Targeted Therapy (Apalutamide or Abiraterone Acetate Plus Prednisone) in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02924766	A5 anderer Studientyp
263.	NCT02928432	Phase II Pilot Study of the Prednisone to Dexamethasone Switch in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) Patients With Asymptomatic Biochemical and/or Limited Radiological Progression on Abiraterone and Prednisone. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02928432	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
264.	NCT02929576	A Phase 3, Randomized, International Study Comparing the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Combination With Paclitaxel Chemotherapy or as Monotherapy Versus Placebo With Paclitaxel in Patients With Advanced, Diagnostic-Positive, Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02929576	A1 andere Population
265.	NCT02935205	A Phase I/II Study of Enzalutamide in Combination With Indomethacin in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02935205	A5 anderer Studientyp
266.	NCT02949284	Randomized Three-Arm Trial to Evaluate the Effect of Neoadjuvant Apalutamide Alone or in Combination With Abiraterone Acetate and GnRH Agonist on Enhancing Surgical Outcome of Nerve-Sparing Radical Prostatectomy in Men With High-Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02949284	A2 andere Intervention
267.	NCT02953860	Phase II Trial of Fulvestrant Plus Enzalutamide in ER+/Her2- Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02953860	A5 anderer Studientyp
268.	NCT02955394	Randomized Phase II Trial of Preoperative Fulvestrant With or Without Enzalutamide in ER+/Her2- Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02955394	A1 andere Population
269.	NCT02960022	A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02960022	A5 anderer Studientyp
270.	NCT02962284	An Open-Label, Single-Arm, Multiple Center Extension Study to Evaluate One Year of Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With YONSA™ 500 mg (4 x 125 mg qd) With Methylprednisolone (4 mg Bid). ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02962284	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
271.	NCT02975934	TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open Label Phase 3 Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Associated With Homologous Recombination Deficiency. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02975934	A1 andere Population
272.	NCT02987543	A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations (PROfound). ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02987543	A1 andere Population
273.	NCT02991911	A Phase 1/1b Multicenter, Open-label, Dose-escalation and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of MEDI3726 in Subjects With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Treatment With Abiraterone or Enzalutamide.. ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02991911	A5 anderer Studientyp
274.	NCT03002220	A Phase II Clinical Trial of Radium-223 Activity in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) With Asymptomatic Progression While on Abiraterone Acetate or Enzalutamide Besides AR-V7 Mutational Status. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03002220	A5 anderer Studientyp
275.	NCT03007732	Phase 2 Trial Pembrolizumab or Pembrolizumab in Combination With Intratumoral SD-101 Therapy in Patients With Hormone-Naïve Oligometastatic Prostate Cancer Receiving Stereotactic Body Radiation Therapy and Intermittent Androgen Deprivation Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03007732	A2 andere Intervention
276.	NCT03009981	A Phase 3 Study of Androgen Annihilation in High-Risk Biochemically Relapsed Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03009981	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
277.	NCT03012321	BRCAAway: A Randomized Phase II Trial of Abiraterone, Olaparib, or Abiraterone + Olaparib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With DNA Repair Defects. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03012321	A1 andere Population
278.	NCT03016312	A Phase III, Multicenter, Randomized Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Alone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Failure of an Androgen Synthesis Inhibitor and Failure of, Ineligibility for, or Refusal of a Taxane Regimen. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03016312	A1 andere Population
279.	NCT03016741	Cognitive Effects of Androgen Receptor (AR) Directed Therapies for Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03016741	A5 anderer Studientyp
280.	NCT03072238	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial Testing Ipatasertib Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone, Relative to Placebo Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone in Adult Male Patients With Asymptomatic or Mildly Symptomatic, Previously Untreated, Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03072238	A1 andere Population
281.	NCT03080116	Neoadjuvant Degarelix +/- Apalutamide (ARN-509) Followed by Radical Prostatectomy for Intermediate and High-risk Prostate Cancer: a Randomized, Placebo-controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03080116	A2 andere Intervention
282.	NCT03088124	Active Surveillance With or Without a 6 Months Apalutamide Treatment in Low Risk Prostate Cancer: A Phase II Randomized Multicenter Trial. ClinicalTrials.gov. 4-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03088124	A2 andere Intervention
283.	NCT03093272	A Phase 2 Study of Docetaxel Plus Apalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Post Abiraterone Acetate. ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03093272	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
284.	NCT03098836	Prospective Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in ChemoTherapy-Naïve mEn With mCRPC Stratified by Race. ClinicalTrials.gov. 7-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03098836	A5 anderer Studientyp
285.	NCT03103724	A Phase II Study Evaluating the Efficacy of Enzalutamide and the Role of ARv7 in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients With Visceral Disease.. ClinicalTrials.gov. 3-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03103724	A5 anderer Studientyp
286.	NCT03110588	Phase I Trial of Prednisone, Abiraterone, Cabazitaxel and Enzalutamide (PACE) for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 5-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03110588	A5 anderer Studientyp
287.	NCT03123978	A Safety Trial of Enzalutamide in Combination With PDMX1001/Niclosamide in Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03123978	A5 anderer Studientyp
288.	NCT03124433	Neoadjuvant Apalutamide (ARN509) and Radical Prostatectomy in the Treatment of Intermediate to High Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03124433	A5 anderer Studientyp
289.	NCT03124615	Effect of Enzalutamide Dose Reduction on Fatigue, Cognition, and Drug Trough Levels in Patients With Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03124615	A5 anderer Studientyp
290.	NCT03141671	Randomized Phase II Study of Salvage XRT + ADT +/- Abiraterone Acetate and Apalutamide (ARN-509) for Rising PSA After Radical Prostatectomy With Adverse Features.(FORMULA-509 Trial). ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03141671	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
291.	NCT03148795	TALAPRO-1: A PHASE 2, OPEN-LABEL, RESPONSE RATE STUDY OF TALAZOPARIB IN MEN WITH DNA REPAIR DEFECTS AND METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER WHO PREVIOUSLY RECEIVED TAXANE-BASED CHEMOTHERAPY AND PROGRESSED ON AT LEAST 1 NOVEL HORMONAL AGENT (ENZALUTAMIDE AND/OR ABIRATERONE ACETATE/PREDNISONONE). ClinicalTrials.gov. 7-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03148795	A5 anderer Studientyp
292.	NCT03150056	A Phase IB Open-label, Dose Escalation and Expansion Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK525762 in Combination With Androgen Deprivation Therapy and Other Agents in Subjects With Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 7-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03150056	A1 andere Population
293.	NCT03170960	A Phase 1b Dose-Escalation Study of Cabozantinib (XL184) Administered Alone or in Combination With Atezolizumab to Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03170960	A5 anderer Studientyp
294.	NCT03173859	A Randomized Phase II Study to Investigate the Efficacy of Rotations Between Abiraterone Acetate and Apalutamide Versus Sequential Administration in Chemo-naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03173859	A1 andere Population
295.	NCT03177187	ACE: Proof of Concept Phase I/II Trial of the CXCR2 Antagonist AZD5069, Administered in Combination with Enzalutamide, in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03177187	A5 anderer Studientyp
296.	NCT03196388	Enzalutamide and External Beam Hypofractionated Radiotherapy For Intermediate Risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03196388	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
297.	NCT03207529	Phase Ib Study of BYL719 (Alpelisib) in Combination With Androgen Receptor Inhibitor (Enzalutamide) in Patients With Androgen Receptor (AR)-Positive and PTEN Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03207529	A5 anderer Studientyp
298.	NCT03246347	A Phase II Trial of Androgen Deprivation, Docetaxel and Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03246347	A5 anderer Studientyp
299.	NCT03261336	A Phase II Study of Oral Calcitriol in Combination With Ketoconazole in Castration Resistant Prostate Cancer, Progressing Despite Primary ADT and Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03261336	A5 anderer Studientyp
300.	NCT03275857	A Pilot Study of Cisplatin in Castration Resistant Prostate Cancer That is Becoming Refractory to Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 9-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03275857	A5 anderer Studientyp
301.	NCT03279250	A Pre-Operative Study to Assess the Effects of Apalutamide Plus LHRH Agonist or Apalutamide Plus Abiraterone Acetate Plus LHRH Agonist for Six Months for Prostate Cancer Patients at High Risk for Recurrence. ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03279250	A3 andere Vergleichstherapie
302.	NCT03295565	A Randomized, Open Label, Phase IIB Trial of Optimal Sequencing of Treatment Options for Poor Risk Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel. ClinicalTrials.gov. 5-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03295565	A1 andere Population
303.	NCT03297385	Dynamics of Androgen Receptor Genomics and Transcriptomics After Neoadjuvant Androgen Ablation. ClinicalTrials.gov. 8-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03297385	A5 anderer Studientyp
304.	NCT03298087	Systemic and Tumor-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03298087	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
305.	NCT03300505	ARRO-CITO: (UMCC 2017.055) Phase Ib/II Single-Arm Multi-Center Study of IONIS-AR-2.5Rx, a Next Generation Androgen Receptor Antisense Oligonucleotide, in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03300505	A5 anderer Studientyp
306.	NCT03305224	The Study of Combination Therapy With Radium-223 and Enzalutamide in Osaka City University. ClinicalTrials.gov. 0-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03305224	A5 anderer Studientyp
307.	NCT03310541	A Pilot Study of AZD5363 for Patients With Advanced Solid Tumors Harboring Mutations in AKT1, AKT2, or AKT3. ClinicalTrials.gov. 0-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03310541	A5 anderer Studientyp
308.	NCT03311555	A Salvage Trial of AR Inhibition With ADT and Apalutamide With Radiation Therapy Followed by Docetaxel in Men With PSA Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (STARTAR). ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03311555	A5 anderer Studientyp
309.	NCT03314324	A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03314324	A1 andere Population
310.	NCT03325127	Outcomes and Treatment Patterns of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated With Radium-223 Concomitantly With Abiraterone or Enzalutamide in First Line Setting : A Retrospective Chart Abstraction Study. ClinicalTrials.gov. 0-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03325127	A5 anderer Studientyp
311.	NCT03328364	A Registry Based Study Evaluating Overall Survival and Treatment Length in mCRPC Patients Treated With Enzalutamide in Sweden. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03328364	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
312.	NCT03336983	Bone Response After Luteinizing Hormone-releasing Hormone Analogue and Enzalutamide +/- Zoledronic Acid in Prostate Cancer Patients With Hormone Sensitive Metastatic Bone Disease: a Prospective, Phase II, Randomized, Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03336983	A2 andere Intervention
313.	NCT03338790	A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination With Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men With Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03338790	A5 anderer Studientyp
314.	NCT03344211	Immune Activation and Cellular Response From Enzalutamide Alone or With Radium223 in Men With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03344211	A1 andere Population
315.	NCT03348670	Explore the Relationship Between Single Nucleotide Polymorphisms and Abiraterone Response and Toxicity in Patients With Prostate Cancer.. ClinicalTrials.gov. 8-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03348670	A2 andere Intervention
316.	NCT03356444	The Evaluation of First-line Treatment Efficacy of Docetaxel and Abiraterone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With Intraductal Carcinoma of the Prostate and the Exploration of the Genes Related to Treatment Effect. ClinicalTrials.gov. 7-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03356444	A1 andere Population
317.	NCT03360721	A Phase 2, Study of Apalutamide and Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer Patients Evaluating a Predetermined Biomarker Signature. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03360721	A5 anderer Studientyp
318.	NCT03365297	Targeted Drug Intervention to Inhibit Cancer Progression in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer. Therapeutics in Active Prostate Cancer Surveillance (TAPS01). ClinicalTrials.gov. 6-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03365297	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
319.	NCT03371719	A Phase II, Double-Blinded, Placebo-Controlled Randomized Trial of Salvage Radiotherapy With or Without Enhanced Anti-Androgen Therapy With Apalutamide in Recurrent Prostate Cancer (BALANCE*). ClinicalTrials.gov. 6-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03371719	A2 andere Intervention
320.	NCT03395197	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF TALAZOPARIB WITH ENZALUTAMIDE IN METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03395197	A1 andere Population
321.	NCT03412396	A Single Arm Study of 6-Months Neoadjuvant Apalutamide Prior to Radical Prostatectomy in Intermediate Risk Patients to Reduce the Frequency of Pathologic Features That Drive Post-Operative Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 3-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03412396	A5 anderer Studientyp
322.	NCT03414034	A Phase 2 Study of PCM-075 (Onvansertib) in Combination With Abiraterone and Prednisone in Adult Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03414034	A5 anderer Studientyp
323.	NCT03414437	Post-eRADicAte: A Long Term Follow up to eRADicAte (NCT 02097303), an Open Label Phase Two Study of RADium Ra 223 Dichloride With Concurrent Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in CRPC Subjects With Symptomatic Bone Metastasis.. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03414437	A5 anderer Studientyp
324.	NCT03418324	A Phase 2 Study of TRC105 (Anti-endoglin Antibody) With Abiraterone and With Enzalutamide in Metastatic, Castration Resistant Prostate Cancer Patients Progressing on Therapy. ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03418324	A5 anderer Studientyp
325.	NCT03419234	Cabazitaxel With Abiraterone Versus Abiraterone Alone Randomized Trial for Extensive Disease Following Docetaxel: The CHAARTED2 Trial. ClinicalTrials.gov. 4-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03419234	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
326.	NCT03419442	A Retrospective, Longitudinal Multi-Center Study of Radium-223 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03419442	A5 anderer Studientyp
327.	NCT03431350	A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03431350	A5 anderer Studientyp
328.	NCT03436654	Multi-arm Multi-modality Therapy for Very High Risk Localized and Low Volume Metastatic Prostatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 6-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03436654	A2 andere Intervention
329.	NCT03437941	Phase 1/2a Dose-Escalation and Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of CORT125281 With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03437941	A1 andere Population
330.	NCT03449719	A 2 Arm, Phase II Controlled Randomized Trial Comparing Efficacy and Safety of Abiraterone and Abiraterone Associated With of Ablative Radiation Therapy in Patients With Oligometastatic Castration Resistant Prostate Cancer (ARTO Trial). ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03449719	A1 andere Population
331.	NCT03460977	A PHASE I DOSE ESCALATION AND EXPANDED COHORT STUDY OF PF 06821497 (MEVROMETOSTAT) IN THE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY SMALL CELL LUNG CANCER (SCLC), CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC) AND FOLLICULAR LYMPHOMA (FL). ClinicalTrials.gov. 4-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03460977	A5 anderer Studientyp
332.	NCT03464201	Open Label Phase II Clinical Trial of Enzalutamide in Metastatic or Advanced Non-resectable Granulosa Cell Ovarian Tumors: GreKo III Study. ClinicalTrials.gov. 4-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03464201	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
333.	NCT03478904	Study to Compare Capsule and Liquid Formulations of Enzalutamide After Single Dose Administration Under Fasting Conditions in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03478904	A2 andere Intervention
334.	NCT03480646	A Phase 1b/2 Study of CPI-1205, a Small Molecule Inhibitor of EZH2, Combined With Enzalutamide or Abiraterone/Prednisone in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03480646	A1 andere Population
335.	NCT03488810	Radiotherapy and 6-month Androgen Deprivation Therapy With or Without Apalutamide in Intermediate and Limited High Risk Localized Prostate Cancer: a Phase III Study. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03488810	A2 andere Intervention
336.	NCT03503344	A Randomized, Phase II Study of Apalutamide +/- Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients With Oligometastatic Disease on PSMA-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03503344	A1 andere Population
337.	NCT03511196	A Phase 1b Study of Adaptive Androgen Deprivation Therapy for State IV Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03511196	A5 anderer Studientyp
338.	NCT03523338	An Open-Label Expanded Access Protocol for Apalutamide Treatment of Subjects With Non Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03523338	A1 andere Population
339.	NCT03523442	A Phase 1 Study of Androgen Receptor (AR) Antagonist Apalutamide in Chinese Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03523442	A5 anderer Studientyp
340.	NCT03531827	A Single Arm Phase II Study Combining CRLX101, a Nanoparticle Camptothecin, With Enzalutamide in Patients With Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Following Prior Enzalutamide Treatment. ClinicalTrials.gov. 3-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03531827	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
341.	NCT03548246	A Phase 1-2 Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate as Adjunctive Therapy in Pre-Pubescent Children With Classic 21-Hydroxylase Deficiency. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03548246	A1 andere Population
342.	NCT03551782	An Open-label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-63723283, a PD-1 Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03551782	A5 anderer Studientyp
343.	NCT03554317	COMbination of Bipolar Androgen Therapy and Nivolumab in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03554317	A5 anderer Studientyp
344.	NCT03556904	FOcal Radiation for Oligometastatic Castration-rEsistant Prostate Cancer (FORCE): A Phase II Randomized Trial. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03556904	A1 andere Population
345.	NCT03565835	Abiraterone With Discontinuation of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogues in Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03565835	A5 anderer Studientyp
346.	NCT03568656	An Open-label Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCS1477 as Monotherapy and in Combination, in Patients With Advanced Solid/Metastatic Tumours.. ClinicalTrials.gov. 7-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03568656	A5 anderer Studientyp
347.	NCT03569280	A First-in-Human Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of KPG-121 When Administered With Enzalutamide, Abiraterone, or Apalutamide in Subjects With Non-Metastatic or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03569280	A1 andere Population
348.	NCT03587285	A Pilot Study of Hormonal Therapy Combined With Central Memory T Cells (Tcm) for Patients With Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03587285	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
349.	NCT03641560	A Multicenter Phase 4, Open-label, Single-arm, Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Indian Patients With Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 9-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03641560	A5 anderer Studientyp
350.	NCT03644303	TRAP - Targeted Radiotherapy in Androgen-suppressed Prostate Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 8-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03644303	A5 anderer Studientyp
351.	NCT03649841	Radiation Enhancement of Local and Systemic Anti-Prostate Cancer Immune Responses. ClinicalTrials.gov. 6-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03649841	A2 andere Intervention
352.	NCT03674814	A Phase I Trial of Enzalutamide Plus the Glucocorticoid Receptor Antagonist CORT-125134 (Relacorilant) for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03674814	A5 anderer Studientyp
353.	NCT03678025	Phase III Randomized Trial of Standard Systemic Therapy (SST) Versus Standard Systemic Therapy Plus Definitive Treatment (Surgery or Radiation) of the Primary Tumor in Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03678025	A3 andere Vergleichstherapie
354.	NCT03685591	A PHASE 1 DOSE ESCALATION AND EXPANSION STUDY EVALUATING SAFETY, TOLERABILITY AND PHARMACOKINETICS OF PF 06952229 IN ADULT PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03685591	A5 anderer Studientyp
355.	NCT03690141	A Phase 2 Non-randomized Open-label Study Examining the Effect of Tomivosertib (eFT508) in Patients With Advanced Castrate-resistant Prostate Cancer (CRPC). ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03690141	A5 anderer Studientyp
356.	NCT03696186	Selective Treatment According to Molecular Subtype of Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03696186	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
357.	NCT03700099	Prospective Biomarker Analysis of Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Undergoing Sequential Treatment With Docetaxel and Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 9-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03700099	A5 anderer Studientyp
358.	NCT03704519	A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Open-label, Three Period Crossover Study to Investigate the Effect of Darolutamide and Enzalutamide on Cerebral Blood Flow in Healthy Male Volunteers.. ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03704519	A1 andere Population
359.	NCT03706365	A Phase 2/3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone With or Without Abemaciclib in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03706365	A1 andere Population
360.	NCT03709550	Phase Ib/II Study of Enzalutamide With Decitabine, a DNA Hypomethylating Agent, in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 4-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03709550	A5 anderer Studientyp
361.	NCT03732820	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (PROpel Study). ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03732820	A1 andere Population
362.	NCT03734653	Square Wave Testosterone Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03734653	A5 anderer Studientyp
363.	NCT03748641	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects With Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03748641	A1 andere Population
364.	NCT03751436	Phase Ib/II Study of Enzalutamide With Venetoclax (ABT-199) in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03751436	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
365.	NCT03753243	Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab Plus Intensive Androgen Axis Blockade Prior to Prostatectomy for High Risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03753243	A5 anderer Studientyp
366.	NCT03763253	Local Cyoreductive Treatments for Men With Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in Addition to Standard of Care Treatment. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03763253	A2 andere Intervention
367.	NCT03764540	Randomized Phase II Study of Docetaxel Versus Cabazitaxel Post Abiraterone or Enzalutamide Progression. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03764540	A1 andere Population
368.	NCT03767244	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Apalutamide in Subjects With High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03767244	A1 andere Population
369.	NCT03768063	An Open Label, Multicenter Extension Study in Patients Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella B). ClinicalTrials.gov. 2-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03768063	A2 andere Intervention
370.	NCT03770455	PDL-1 Inhibition With Avelumab and Concurrent Second-generation ADT in African Americans With Castrate-resistant Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03770455	A5 anderer Studientyp
371.	NCT03777982	A Randomized Phase III Study - Conventional Androgen Deprivation Therapy With or Without Abiraterone Acetate + Prednisone and Apalutamide Following a Detectable PSA After Radiation and Androgen Deprivation Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03777982	A2 andere Intervention
372.	NCT03778047	A Clinical Study for Evaluating Enzalutamide Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Related Changes After Drug Switch in Chinese Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03778047	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
373.	NCT03802682	A Randomized, Open-label, Two-way, Crossover Study to Evaluate the Relative Bioavailability of Apalutamide Administered Orally as Whole Tablets and as a Mixture in Applesauce in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 1-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03802682	A1 andere Population
374.	NCT03809000	STEEL: A Randomized Phase II Trial of Salvage Radiotherapy With Standard vs Enhanced Androgen Deprivation Therapy (With Enzalutamide) in Patients With Post-Prostatectomy PSA Recurrences With Aggressive Disease Features. ClinicalTrials.gov. 4-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03809000	A2 andere Intervention
375.	NCT03811652	A Phase 1/1b Multicenter, Open-label, Dose-escalation, and Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immunogenicity, and Antitumor Activity of MEDI7247 in Patients With Advanced or Metastatic Disease in Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03811652	A5 anderer Studientyp
376.	NCT03821792	A Phase 2 Course Determining Study for Men With Hormone-Naïve Metastatic Prostate Cancer (HNMPCa). ClinicalTrials.gov. 7-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03821792	A5 anderer Studientyp
377.	NCT03827473	ACADEMIC: A Randomized Phase II Clinical Trial of ADT Combined With Abiraterone or Docetaxel in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03827473	A3 andere Vergleichstherapie
378.	NCT03829930	A Phase I Study of Entinostat in Combination With Enzalutamide for Treatment of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03829930	A1 andere Population
379.	NCT03833921	Evaluation of Response to Abiraterone/Prednisone by Race/Ethnicity, PSA Decline and Genetic Variation in Proteins Involved in Androgen Metabolism in Metastatic Hormone Naive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03833921	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
380.	NCT03834493	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-641). ClinicalTrials.gov. 7-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03834493	A1 andere Population
381.	NCT03834519	A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Who Are Unselected for Homologous Recombination Repair Defects and Have Failed Prior Treatment With One Next-generation Hormonal Agent (NHA) and Chemotherapy (KEYLYNK-010). ClinicalTrials.gov. 5-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03834519	A1 andere Population
382.	NCT03840200	A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Ipatasertib in Combination With Rucaparib in Patients With Advanced Breast, Ovarian, or Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03840200	A5 anderer Studientyp
383.	NCT03850795	PROCADE: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Non-inferiority, Efficacy and Safety Study of Oral HC-1119 Versus Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 3-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03850795	A1 andere Population
384.	NCT03860987	A Phase II Study of Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy Combined With Enzalutamide and Abiraterone Using Multiparametric MRI and 18F-DCFPyL-PET/CT in Newly Diagnosed Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03860987	A5 anderer Studientyp
385.	NCT03869762	A Phase II Study of Denosumab in Combination With Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases.. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03869762	A5 anderer Studientyp
386.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03878524	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
387.	NCT03896984	Descriptive Analysis of Real-world Clinical Outcomes of Second Line (2L) Novel Anti-Hormone Therapy (NAH) or Radium-223 (Xofigo) in Patients With Metastatic Castration Resistance Prostate Cancer (mCRPC) After First Line (1L) NAH Therapy. ClinicalTrials.gov. 3-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03896984	A5 anderer Studientyp
388.	NCT03899077	A Phase II Study Comparing Salvage Radiotherapy in Combination With 6 Months of Androgen-deprivation Therapy Versus Anti-androgen Therapy With Apalutamide in Patients With Biochemical Progression After Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 4-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03899077	A3 andere Vergleichstherapie
389.	NCT03899155	Pan-Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS Sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03899155	A5 anderer Studientyp
390.	NCT03899467	An Multi-Center, Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of GT0918 in Subjects With mHSPC and mCRPC Who Failed Either Abiraterone or Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03899467	A2 andere Intervention
391.	NCT03902951	A Single-Arm, Open-Label, Phase II Study of Systemic and Tumor Directed Therapy for Recurrent Oligometastatic M1 Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03902951	A5 anderer Studientyp
392.	NCT03903835	ProBio: An Outcome-adaptive and Randomized Multi-arm Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03903835	A2 andere Intervention
393.	NCT03920566	A Pilot Study To Investigate the Effect of ENZAlutamide on the Anti-Xa Levels of Patients Receiving Direct-acting Anticoagulants (DOACS) (ENZA-D). ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03920566	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
394.	NCT03927391	Effect of a Reduced Dose on Cognitive Side Effects of Enzalutamide in Frail (Metastatic) Castration-resistant Prostate Cancer Patients (REDOSE). ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03927391	A1 andere Population
395.	NCT03934840	A Phase II Study of Carboplatin, Cabazitaxel and Abiraterone in High Volume Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03934840	A5 anderer Studientyp
396.	NCT03939689	A Multicenter, Randomized, Controlled Phase 2 Study: Efficacy and Safety of I-131-1095 Radiotherapy in Combination With Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Who Are 18F-DCFPyL Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA)-Avid, Chemotherapy-naïve, and Progressed on Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03939689	A1 andere Population
397.	NCT03999515	Erdaftinib Plus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Double Negative Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03999515	A5 anderer Studientyp
398.	NCT04015622	A Randomized Phase II Trial Comparing Biomarker Directed Therapy Versus Clinician's Choice of Enzalutamide or Docetaxel in Patients with Advanced Prostate Cancer Post Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 0-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04015622	A1 andere Population
399.	NCT04033328	An Open-Label Phase 1b Study of ORIC-101 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Prostate Cancer Progressing on Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 0-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04033328	A5 anderer Studientyp
400.	NCT04034095	The Registry to Observe Clinical Outcomes of Patients With High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer in Japan. ClinicalTrials.gov. 7-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04034095	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
401.	NCT04052204	A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination With Bempegaldesleukin(NKTR-214) With or Without Talazoparib or Enzalutamide in Participants With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04052204	A5 anderer Studientyp
402.	NCT04056754	A Randomised, Double-Blind, Multicentre Phase III Study to Evaluate Abiraterone Acetate Versus Placebo Combined With Prednisone in Subjects With Asymptomatic or Mild Symptoms Without Chemotherapy, Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer.. ClinicalTrials.gov. 7-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04056754	A1 andere Population
403.	NCT04067713	Plasma Analysis for Response Assessment and to Direct the manaGement of Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04067713	A5 anderer Studientyp
404.	NCT04071262	A Phase 1 Study of Abemaciclib in Combination With Other Anti-Cancer Therapy in Japanese Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04071262	A5 anderer Studientyp
405.	NCT04086758	A Phase 1 Pharmacokinetic Study of Zolbetuximab (IMAB362) in Chinese Subjects With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastro-esophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 0-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04086758	A5 anderer Studientyp
406.	NCT04087174	A Phase I, Open-label, Multi-centre Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Capivasertib (AZD5363) in Combination With Novel Agents in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04087174	A5 anderer Studientyp
407.	NCT04094519	A Phase 1 Open-label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Enzalutamide on the Pharmacokinetics of Substrates of P-glycoprotein (Digoxin) and Breast Cancer Resistant Protein (Rosuvastatin) in Male Subjects With Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04094519	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
408.	NCT04104776	A Phase 1/2 Study of DZR123 (CPI-0209) in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. ClinicalTrials.gov. 9-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04104776	A5 anderer Studientyp
409.	NCT04104893	A Phase 2 Study of a Checkpoint Inhibitor in Men With Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04104893	A5 anderer Studientyp
410.	NCT04108208	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IV Study of Apalutamide in Chinese Participants With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (NM-CRPC). ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04108208	A1 andere Population
411.	NCT04115007	Prostate-cancer Treatment Using Stereotactic Radiotherapy for Oligometastases Ablation in Hormone-sensitive Patients - a GETUG-AFU Phase III Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04115007	A2 andere Intervention
412.	NCT04116775	A Phase II Single Arm Study of Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Whose Cancer Has Not Responded to Enzalutamide + Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 0-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04116775	A5 anderer Studientyp
413.	NCT04134260	Randomized Phase III Trial Incorporating Apalutamide and Advanced Imaging Into Salvage Treatment for Patients With Node-Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (INNOVATE*) *Intensifying Treatment for NOde Positive Prostate Cancer by VAring the Hormonal ThErapy. ClinicalTrials.gov. 4-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04134260	A2 andere Intervention
414.	NCT04139772	A Randomized Multicenter Phase III Trial Comparing Docetaxel or Hormone Therapy as Second Line Treatment in Patients With Asymptomatic or Oligosymptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Progressing After Abiraterone or Enzalutamide.. ClinicalTrials.gov. 9-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04139772	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
415.	NCT04142060	Targeting the PAM50 Her2-Enriched Phenotype With Enzalutamide in Hormone Receptor-Positive/Her2-Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04142060	A5 anderer Studientyp
416.	NCT04145375	Continuation Protocol for ZEN003694 in Patients Experiencing Clinical Benefit While Enrolled in a ZEN003694 Protocol. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04145375	A5 anderer Studientyp
417.	NCT04154774	A Single-Dose, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Apalutamide in Subjects With Severe Hepatic Impairment Compared With Subjects With Normal Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04154774	A5 anderer Studientyp
418.	NCT04157088	A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2b Study to Evaluate Physical Function, Including Balance and Daily Activity, in Participants With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Darolutamide or Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04157088	A1 andere Population
419.	NCT04175431	Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) or Fluciclovine (FACBC) PET/CT Site-Directed Therapy of OLigometASTatic Prostate Cancer (P-Flu-BLAST-PC): A Multicenter Study. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04175431	A5 anderer Studientyp
420.	NCT04179396	A Phase 1b, Open-label, Parallel Arm Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Oral Rucaparib in Combination With Other Anticancer Agents in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04179396	A5 anderer Studientyp
421.	NCT04179864	CELLO-1: A Phase 1b/2 Open-Label Study Evaluating Tazemetostat in Combination With Enzalutamide or Abiraterone/Prednisone in Chemotherapy Naive Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04179864	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
422.	NCT04181203	An Open Label, Randomized, Phase III Study, Evaluating the Efficacy of a Combination of Apalutamide With Radiotherapy and LHRH Agonist in High-risk Postprostatectomy Biochemically Relapsed Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04181203	A2 andere Intervention
423.	NCT04191096	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (KEYNOTE-991). ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04191096	A2 andere Intervention
424.	NCT04193657	Toward a Comprehensive Supportive Care Intervention for Older or Frail Men With mCRPC. ClinicalTrials.gov. 0-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04193657	A5 anderer Studientyp
425.	NCT04207255	A Phase II Study of the Addition of Opanib to Androgen Antagonists in Patients With Prostate Cancer Progression on Enzalutamide or Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 3-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04207255	A5 anderer Studientyp
426.	NCT04221542	A Phase 1 Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AMG 509 in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04221542	A5 anderer Studientyp
427.	NCT04237584	ESCALATE, A Phase III Randomized Study Comparing Enzalutamide or Darolutamide With Radium-223 vs Enzalutamide or Darolutamide With Placebo and the Effect Upon Symptomatic Skeletal Event-Free Survival for mCRPC Patients. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04237584	A2 andere Intervention
428.	NCT04256993	Rates of Bone Fractures and Survival in Metastatic Castration-resistant PROstate Cancer (mCRPC) PatiEnts Treated With Radium 223 in Routine Clinical practice in SwedEn. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04256993	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
429.	NCT04262154	SAABR: Single Arm Phase II Study of AR Targeted Therapy + Atezolizumab + GnRH Analog and Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) to the Prostate in Men With Newly Diagnosed Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04262154	A5 anderer Studientyp
430.	NCT04267887	Advanced ChemoHormonal Therapy for Treatment Naïve Metastatic Prostate Cancer: Apalutamide and Abiraterone Acetate With Prednisone and Androgen Deprivation Therapy After Treatment With Docetaxel and Androgen Deprivation Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04267887	A5 anderer Studientyp
431.	NCT04290611	Monitoring the Neurological Toxicity of Enzalutamide Through VigiBase, a Pharmacovigilance Study. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04290611	A5 anderer Studientyp
432.	NCT04291664	A Phase 1 PK and Dose Escalation and Expansion Study of DST-2970 in Patients With Prostate Cancer With Rising PSA on Treatment With Abiraterone Acetate. ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04291664	A5 anderer Studientyp
433.	NCT04295447	A Randomized, Open-label, Phase 2 Study of Adjuvant Apalutamide or Standard of Care in Subjects With High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04295447	A2 andere Intervention
434.	NCT04296578	A Phase 1 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sodium Selenite in Combination With Abiraterone in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer Progressing on Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 0-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04296578	A5 anderer Studientyp
435.	NCT04325828	An Open-label Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apalutamide in Combination With Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Agonist in Subjects With Locally Advanced or Recurrent/Metastatic and Androgen Receptor (AR) Expressing Salivary Gland Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 4-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04325828	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
436.	NCT04332744	A Randomized Phase II Trial to Evaluate the Antitumor Activity of Enzalutamide and Talazoparib (PF-06944076) for the Treatment of Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04332744	A2 andere Intervention
437.	NCT04335682	A Randomized Phase II Study of Androgen Receptor Directed Therapy on COGNITIVE Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide (ARACOG). ClinicalTrials.gov. 8-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04335682	A2 andere Intervention
438.	NCT04356430	Medical Ethics Committee of Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04356430	A3 andere Vergleichstherapie
439.	NCT04363164	A Randomized Phase II Study Comparing Sequential High Dose Testosterone and Enzalutamide to Enzalutamide Alone in Asymptomatic Men With Castration Resistant Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04363164	A1 andere Population
440.	NCT04381832	A Phase 1b/2, Open-Label, Randomized Platform Study Evaluating the Efficacy and Safety of AB928-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04381832	A1 andere Population
441.	NCT04399876	Pilot Study of an Implantable Microdevice for Evaluating Drug Responses in Situ in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04399876	A5 anderer Studientyp
442.	NCT04409288	Patient Preference of Apalutamide Versus Enzalutamide in Patients With Recurrent or Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: An Open-label, Randomized, Cross-Over Trial.. ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04409288	A2 andere Intervention
443.	NCT04419402	ENZA-p: A Randomised Phase II Trial Using PSMA as a Therapeutic Agent and Prognostic Indicator in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Enzalutamide (ANZUP 1901). ClinicalTrials.gov. 8-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04419402	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
444.	NCT04421222	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of Oral EPI-7386 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04421222	A5 anderer Studientyp
445.	NCT04423211	Phase III Study of Local or Systemic Therapy INTensification DIRECTed by PET in Prostate CANcer Patients With Post-ProstaTEctomy Biochemical Recurrence (INDICATE). ClinicalTrials.gov. 0-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04423211	A2 andere Intervention
446.	NCT04446117	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination With Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04446117	A1 andere Population
447.	NCT04455750	CASPAR - a Phase III Trial of Enzalutamide and Rucaparib As a Novel Therapy in First-Line Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04455750	A1 andere Population
448.	NCT04456049	COVID_ENZA Trial: Randomized Open Label Phase II Study to Evaluate the Efficacy of Enzalutamide in High Risk Male Outpatients With COVID-1. ClinicalTrials.gov. 8-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04456049	A1 andere Population
449.	NCT04471974	A Phase 2 Study of BET Bromodomain Inhibitor ZEN-3694 in Combination With Enzalutamide Plus Pembrolizumab in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04471974	A5 anderer Studientyp
450.	NCT04475601	A Prospective, Multicenter, Randomized PHASE II Clinical Trial of Enzalutamide Treatment to Decrease the Morbidity in Patients With Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04475601	A1 andere Population
451.	NCT04477512	A Phase 1b Clinical Trial of Cabozantinib and Abiraterone With Checkpoint Inhibitor Immunotherapy in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (CABIOS Trial). ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04477512	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
452.	NCT04478279	A Phase 1-2 Dose-escalation and Expansion Study of ST101 in Patients With Advanced Unresectable and Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04478279	A5 anderer Studientyp
453.	NCT04493853	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib+Abiraterone Versus Placebo+Abiraterone as Treatment for Patients With DeNovo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Characterised by PTEN Deficiency.. ClinicalTrials.gov. 7-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04493853	A2 andere Intervention
454.	NCT04495179	A Phase II, Open-label, Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination With Durvalumab and in Combination With Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC). ClinicalTrials.gov. 8-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04495179	A5 anderer Studientyp
455.	NCT04497844	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants With Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC). ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04497844	A2 andere Intervention
456.	NCT04513717	Parallel Phase III Randomized Trials for High Risk Prostate Cancer Evaluating De-Intensification for Lower Genomic Risk and Intensification of Concurrent Therapy for Higher Genomic Risk With Radiation (PREDICT-RT*). ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04513717	A2 andere Intervention
457.	NCT04523207	A Multi-center, Open-label, Single-arm Phase 2 Study of the Adjuvant Treatment of Apalutamide and Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Treatment-naïve Participants Who Have Undergone Radical Prostatectomy (RP) for Non-metastatic Prostate Cancer and Who Are at High Risk for Metastases. ClinicalTrials.gov. 8-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04523207	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
458.	NCT04530552	Clinical Study of Bioactivity of Low Dose Apalutamide in Prostate Cancer Patients Scheduled for Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 7-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04530552	A5 anderer Studientyp
459.	NCT04556617	A Multicenter, Open-Label, Parallel, Phase 1b/2a Study of PLX2853 in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone and Phase 1b/2a Study of PLX2853 in Combination With Olaparib in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 9-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04556617	A5 anderer Studientyp
460.	NCT04557059	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open-label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Adding Apalutamide to Radiotherapy and LHRH Agonist in High-Risk Patients With Hormone-Sensitive Prostate Cancer, Assessed by PSMA-PET With an Observational Cohort. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04557059	A2 andere Intervention
461.	NCT04557449	A PHASE 1/2A STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND ANTI-TUMOR ACTIVITY OF PF-07220060 AS A SINGLE AGENT AND AS PART OF COMBINATION THERAPY IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS. ClinicalTrials.gov. 9-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04557449	A5 anderer Studientyp
462.	NCT04567875	Evaluation of Cardiotoxicity and Hypertension in Patients With Non Metastatic Castration Resistant Prostatic Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 7-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04567875	A5 anderer Studientyp
463.	NCT04577833	An Open-label, Randomized Study to Assess the Relative Bioavailability (BA) and Bioequivalence (BE) of Comparative Formulations of Niraparib and Abiraterone Acetate (AA) in Men With Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04577833	A1 andere Population
464.	NCT04585932	Phase 2 Response Evaluation of Finite Systemic Therapy With Advanced Androgen Signaling Inhibition and Radiation Therapy for Oligorecurrent Prostate Cancer (RESTART). ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585932	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
465.	NCT04597125	A Phase 4, Randomized, Open-label, Multicenter Efficacy and Safety Study of Standard Dose of Radium-223 Dichloride vs. Standard Doses of Novel Anti-hormonal Therapy (NAH) in Patients With Bone Dominant Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Progressing on/After One Line of NAH. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04597125	A1 andere Population
466.	NCT04597411	AcTION: A Phase I Study of [225Ac]Ac-PSMA-617 in Men With PSMA-positive Prostate Cancer With or Without Prior [177Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04597411	A5 anderer Studientyp
467.	NCT04601441	Phase 4 Study of Exploring Circulating Tumor DNA (ctDNA) of Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer (mCSPC) Patients Receiving Apalutamide in Japan. ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04601441	A5 anderer Studientyp
468.	NCT04628988	A Phase 1, Open-label, Functional Imaging Study to Assess Whether CC-90011 Reverses the Castration Resistance Due to Lineage Switch in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Who Have Failed Enzalutamide as Last Prior Therapy, Followed by a Dose Finding Study of CC-90011 Combined With Abiraterone and Prednisone. ClinicalTrials.gov. 7-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04628988	A5 anderer Studientyp
469.	NCT04631601	A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04631601	A1 andere Population
470.	NCT04633252	A Phase I/II Study of M9241 With Docetaxel and Abiraterone in Adults With Metastatic Castration Sensitive and M9241 With Docetaxel in Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04633252	A5 anderer Studientyp
471.	NCT04647526	A Phase 3, Open-Label, Randomized Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using PSMA [Lu-177]-PNT2002 Therapy After Second-line Hormonal Treatment (SPLASH). ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04647526	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
472.	NCT04655365	Detection and Monitoring of Metastasis by 18F-DCFPyL PET/CT in Subjects Starting Enzalutamide for Untreated Castration Resistant Prostate Cancer and Negative, Equivocal, or Oligometastatic Disease on Conventional Imaging (PROSTEP-002). ClinicalTrials.gov. 3-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04655365	A5 anderer Studientyp
473.	NCT04662580	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-Tumor Activity of ARX517 as Monotherapy and in Combination With Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Subjects With Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662580	A5 anderer Studientyp
474.	NCT04662996	Search for Predictive Factors of Resistance to Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer by Studying the Expression of microRNAs. ClinicalTrials.gov. 6-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04662996	A5 anderer Studientyp
475.	NCT04666129	A Phase 1, Three-Part, Open-Label, Parallel-Cohort Safety and Tolerability Study of Relugolix in Combination With Abiraterone Acetate Plus a Corticosteroid, Apalutamide, or Docetaxel With or Without Prednisone in Men With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer or Non-Metastatic or Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04666129	A5 anderer Studientyp
476.	NCT04677855	A Phase I Study of PCUR-101 in Combination With Androgen Directed Therapy in the Treatment of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04677855	A5 anderer Studientyp
477.	NCT04691804	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Fuzuloparib Combined With Abiraterone Acetate and Prednisone (AA-P) Versus Placebo Combined With AA-P as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04691804	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
478.	NCT04726332	A Dose Escalation and Expansion Study of the Safety and Pharmacokinetics of XL102 as Single-Agent and Combination Therapy in Subjects With Inoperable Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04726332	A5 anderer Studientyp
479.	NCT04729114	Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of Intramuscular PRL-02 Depot in Patients With Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04729114	A5 anderer Studientyp
480.	NCT04734730	Phase II Study of Talazoparib With Androgen Deprivation Therapy and Abiraterone in Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04734730	A5 anderer Studientyp
481.	NCT04736108	A Single-center, Phase II Neoadjuvant Study of Abiraterone Acetate in the Treatment of Intraductal Carcinoma of the Prostate. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04736108	A5 anderer Studientyp
482.	NCT04742972	PSMA-PET Guided Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Oligometastasis in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) With Progression on Enzalutamide (PMSABR Study). ClinicalTrials.gov. 2-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04742972	A1 andere Population
483.	NCT04748042	Focal Radiation With Pulsed Systemic Therapy of Abiraterone, ADT, Lynparza Towards Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer (FAALCON): A Phase II, Single Arm, Single Institution Study. ClinicalTrials.gov. 5-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04748042	A5 anderer Studientyp
484.	NCT04787744	Veterans Affairs Seamless Phase II/III Randomized Trial of STandard Systemic theRapy With or Without PET-directed Local Therapy for OligoRecurrent Prostate Cancer (VA STARPORT). ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04787744	A2 andere Intervention
485.	NCT04812366	Genomic Biomarker-Selected Umbrella Neoadjuvant Study for High Risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04812366	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
486.	NCT04821622	TALAPRO-3: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, STUDY OF TALAZOPARIB WITH ENZALUTAMIDE VERSUS PLACEBO WITH ENZALUTAMIDE IN MEN WITH DDR GENE MUTATED METASTATIC CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CANCER. ClinicalTrials.gov. 5-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04821622	A2 andere Intervention
487.	NCT04844749	VERACITY - Randomized, Active-Controlled, Phase 3 Study of VERU-111 for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in Patients Who Have Failed Prior Treatment With at Least One Androgen Receptor Targeting Agent. ClinicalTrials.gov. 6-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04844749	A1 andere Population
488.	NCT04869488	An Open, Multi-center, Phase II Clinical Study of Fluzoparib Combined With Apatinib or Fluzoparib in the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04869488	A1 andere Population
489.	NCT04876651	A Multinational, Multicenter, Prospective, Randomized, Controlled, Open Label Phase 3 Study With Best Standard of Care With and Without 177Lu-DOTA-rosopitamab for Patients With PSMA Expressing Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Progressing Despite Prior Treatment With a Novel Androgen Axis Drug. ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04876651	A1 andere Population
490.	NCT04887506	Phase 3 Study Investigating the Efficacy and Safety of TAVT-45 (Abiraterone Acetate) Granules for Oral Suspension (Novel Abiraterone Acetate Formulation) Relative to a Reference Abiraterone Acetate Formulation in Patients With mCSPC & mCRPC. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04887506	A2 andere Intervention
491.	NCT04926181	A Phase 2 Study of Apalutamide Plus Cetrelimab in Patients With Treatment-Emergent Small Cell Neuroendocrine Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04926181	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
492.	NCT04934722	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (KEYNOTE-991). ClinicalTrials.gov. 5-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04934722	A2 andere Intervention
493.	NCT04946370	Phase I/II Trial of Pembrolizumab and Androgen-receptor Pathway Inhibitor With or Without 225Ac-J591 for Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04946370	A1 andere Population
494.	NCT04947254	Phase II Trial of Primary Radiotherapy With Androgen Ablation With or Without Adjuvant Niraparib for Selected High-Risk Locoregional Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04947254	A2 andere Intervention
495.	NCT04986423	A Randomized Phase 2b Study of ZEN003694 in Combination With Enzalutamide Versus Enzalutamide Monotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04986423	A1 andere Population
496.	NCT04992026	A Randomized, Controlled, Multi-Center Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Prostatectomy for Castration-Naive Oligometastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04992026	A2 andere Intervention
497.	NCT04997252	An Evaluation of the Efficacy and Safety of Apalutamide as Neoadjuvant Endocrine Therapy in High-Risk and Oligometastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04997252	A5 anderer Studientyp
498.	NCT05011188	A Phase 1b/2 Study of FOR46 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05011188	A5 anderer Studientyp
499.	NCT05022849	A Phase 1, Dose Escalation Study of JNJ-75229414, a Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy Directed Against KLK2 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05022849	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
500.	NCT05037500	A Phase 1b Clinical Trial: Improving Outcomes With Androgen Pathway Inhibitors by Targeting DNA Methyltransferase Activity. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05037500	A5 anderer Studientyp
501.	NCT05057013	A Cancer Research UK Phase I/IIa Open Label, Dose Escalation and Expansion Trial of HMBD-001 (an Anti-HER3 Monoclonal Antibody) Given Intravenously As a Single Agent and in Combination in Patients with Advanced HER3 Positive Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05057013	A5 anderer Studientyp
502.	NCT05075577	A Phase 1/2 Study of EPI-7386 in Combination with Enzalutamide Compared with Enzalutamide Alone in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05075577	A5 anderer Studientyp
503.	NCT05081193	A Phase II Study Assessing the Safety and Efficacy of Oral Testosterone Undecanoate Followed by Enzalutamide as Therapy for Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05081193	A5 anderer Studientyp
504.	NCT05084859	A Phase 1b, Open-Label, Dose-Escalation, Dose-Expansion Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Orally Administered SM08502 Combined With Hormonal Therapy or Chemotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05084859	A5 anderer Studientyp
505.	NCT05112965	An Open-Label, Multicenter Extension Study in Participants Previously Enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd Sponsored Atezolizumab Study (IMbrella C). ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05112965	A5 anderer Studientyp
506.	NCT05114746	A Prospective, Open Label, Multicenter, Single Arm, Phase 2 Study of 177Lu-PSMA-617 in the Treatment of Participants With Progressive PSMA- Positive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) in Japan. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05114746	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
507.	NCT05149131	A real-World Evidence Study Using Alberta Population Based Data to Describe Treatment Patterns for Metastatic castration sENSitive proState Cancer patientS (AWARENESS). ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05149131	A5 anderer Studientyp
508.	NCT05156450	Phase Ib/II Clinical Study of TQB3616 Capsules in Combination With Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05156450	A5 anderer Studientyp
509.	NCT05159245	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to Determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers With a Known Molecular Profile. ClinicalTrials.gov. 2-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05159245	A5 anderer Studientyp
510.	NCT05167175	A Single-center, Single-arm, Prospective Study to Investigate the Efficacy and Safety of Olaparib Combined With Abiraterone and Prednisone in mHSPC Patients With HRR Gene Mutation. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05167175	A5 anderer Studientyp
511.	NCT05171816	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (PROpel Study). ClinicalTrials.gov. 6-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05171816	A1 andere Population
512.	NCT05188911	Analysis of Next Generation PET and Liquid Biopsy to Monitor mCRPC Treated With Abiraterone: ANGELA Trial. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05188911	A5 anderer Studientyp
513.	NCT05189457	A Phase IIA Study of Sequential ("First Strike, Second Strike") Therapies, Modeled on Evolutionary Dynamics of Anthropocene Extinctions, for High Risk Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05189457	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
514.	NCT05191017	Phase 1b/2 Safety and Efficacy Study of NUV-422 in Combination With Enzalutamide in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05191017	A5 anderer Studientyp
515.	NCT05191680	Targeted Drug Intervention in Men At Risk of Progression on Active Surveillance for Early Prostate Cancer: a Randomised Trial - Therapeutics in Active Prostate Cancer Surveillance (TAPS02).. ClinicalTrials.gov. 4-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05191680	A2 andere Intervention
516.	NCT05192694	Evaluation of Fapi-pet in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05192694	A5 anderer Studientyp
517.	NCT05202301	Medication Adherence and Discontinuation Among Patients With Prostate Cancer Who Initiated Second Generation Androgen Receptor Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05202301	A5 anderer Studientyp
518.	NCT05204927	A Multi-Center, Open-Label, Randomized Phase 3 Trial Comparing the Safety and Efficacy of 177Lu-PSMA-I&T Versus Hormone Therapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05204927	A1 andere Population
519.	NCT05209243	Phase III Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Standard of Care in Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05209243	A2 andere Intervention
520.	NCT05212857	Long-term Effects of Enhanced Systemic Therapy and Tumor-directed Therapy for Newly Diagnosed Oligometastatic Prostate Cancer Confirmed by Conventional Imaging Modality: a Prospective, Single-arm Study.. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05212857	A5 anderer Studientyp
521.	NCT05223582	Fluzoparib and Abiraterone in the preSurgery Treatment of Prostate Cancer: FAST Trial. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05223582	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
522.	NCT05241860	A Phase 2 Trial of ADT Interruption in Patients Responding Exceptionally to AR-Pathway Inhibitor in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (MHSPC): A-DREAM. ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05241860	A5 anderer Studientyp
523.	NCT05245435	Diagnostic and Prognostic Accuracy and Health Economics Considerations of [18F]-Fluoro-5 α -dihydrotestosterone (FDHT)- Positron Emission Tomography (PET) and Circulating Tumor Cells - a Pilot Study in Patients Undergoing Cyoreductive Prostatectomy in the Setting of Primary Oligometastatic Prostate Cancer, in Patients With Primary Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer, and in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05245435	A5 anderer Studientyp
524.	NCT05252390	Phase 1/2 Safety and Efficacy Study of NUV-868 as Monotherapy and in Combination With Olaparib or Enzalutamide in Adult Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 3-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05252390	A5 anderer Studientyp
525.	NCT05276492	Abiraterone Dose De-Escalation Study: A Prospective Study Evaluating Decreasing Dosing Regimens of Abiraterone 500 mg in Men With Prostate Cancer to Find Lowest Recommended Dose.. ClinicalTrials.gov. 1-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05276492	A5 anderer Studientyp
526.	NCT05288166	CYCLONE 3: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abemaciclib in Combination With Abiraterone Plus Prednisone in Men With High-Risk Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05288166	A2 andere Intervention
527.	NCT05295927	A Phase 1b Study of EPI-7386 in Combination With Abiraterone Acetate Plus Prednisone or Apalutamide in mCRPC (ARES: Androgen Receptor Eradication Study). ClinicalTrials.gov. 3-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05295927	A5 anderer Studientyp
528.	NCT05339672	Determining the Clinical Relevance of the Interaction Between Enzalutamide and the Opioid Morphine and the DOAC Edoxaban to Improve Rational Pharmacological Care of Patients With Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05339672	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
529.	NCT05352178	a New Spark in Treating Oligorecurrent Prostate Cancer: Adding Systemic Treatment to Stereotactic Body Radiotherapy or Metastasectomy: Key to Long-lasting Event-free Survival?. ClinicalTrials.gov. 4-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05352178	A2 andere Intervention
530.	NCT05362149	DEAR: Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide in the Real-world for Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05362149	A5 anderer Studientyp
531.	NCT05367440	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination With New Hormonal Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05367440	A5 anderer Studientyp
532.	NCT05376722	A Prospective Clinical Study of the Safety and Efficacy of Pamiparib Combined With Abiraterone Acetate in Neoadjuvant Treatment of High-risk or Very High-risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05376722	A5 anderer Studientyp
533.	NCT05393791	ANZadapt: Phase II Randomised Controlled Trial of Patient-specific Adaptive Versus Continuous Abiraterone or eNZalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05393791	A1 andere Population
534.	NCT05401214	Pre-Approval Access Single Patient Request for Niraparib / Abiraterone Acetate Combination (Nira/AA Combination). ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05401214	A1 andere Population
535.	NCT05404139	Duration of Androgen Receptor Pathway Inhibitor and ADT With Metastasis Directed Therapy in Oligometastatic Cancer of the Prostate. ClinicalTrials.gov. 5-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05404139	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
536.	NCT05405439	Phase Ib/II Clinical Study of TQB3823 Tablets Combined With Abiraterone Acetate Tablets and Prednisone Acetate Tablets in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05405439	A5 anderer Studientyp
537.	NCT05406999	A Prospective, Multi-arm, Multi-center Clinical Trial on Neoadjuvant Intense Endocrine Therapy for High Risk and Locally Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05406999	A5 anderer Studientyp
538.	NCT05413421	An Open-Label, Phase 1/1b Study of ORIC-944 As a Single Agent or in Combination with an Androgen Receptor Pathway Inhibitor in Patients with Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05413421	A5 anderer Studientyp
539.	NCT05422911	A Phase 2 Randomized Study of YONSA® (Abiraterone Acetate), Enzalutamide or Apalutamide as First Line Therapy in Veterans With Castrate-sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05422911	A2 andere Intervention
540.	NCT05457257	A Randomized, Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Chinese Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have BRCA1/2 Mutations (PROfound-CN). ClinicalTrials.gov. 7-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05457257	A1 andere Population
541.	NCT05520138	A Real-World Comparison of Clinical Outcomes in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Who Initiated Enzalutamide vs. Abiraterone Acetate (Abiraterone) in the 100% Medicare Fee-For-Service (FFS) Data (2009-2020). ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05520138	A5 anderer Studientyp
542.	NCT05521698	A Randomized Trial of Apalutamide in Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05521698	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
543.	NCT05526248	A 2-stage, Lead-in and Randomized, Phase 2, Open-label Study of Darolutamide Versus Enzalutamide as Monotherapy on Testosterone Levels Change in Men With Hormone-Naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05526248	A2 andere Intervention
544.	NCT05534646	Phase II Study of Apalutamide with Carotuximab in Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05534646	A1 andere Population
545.	NCT05539300	Individualisation of Management With Novel Upfront Therapies in Newly Diagnosed Metastasized Prostate Cancer Using (PSMA)PET/CT Imaging - Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05539300	A5 anderer Studientyp
546.	NCT05546268	A Phase 1/2 Study of Oral MRT-2359 in Patients With MYC-Driven and Other Selected Solid Tumors Including Lung Cancer and Diffuse B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 0-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05546268	A5 anderer Studientyp
547.	NCT05549778	Safety and Efficacy of the Stomach Ulcer Drug Polaprezinc (POL) on Enzalutamide- or Abiraterone-resistant CRPC. ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05549778	A5 anderer Studientyp
548.	NCT05551117	A Phase 2, Open-label, Study of Vobramitamab Duocarmazine in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 6-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05551117	A1 andere Population
549.	NCT05574712	An Evolutionary Double Bind Phase II Neoadjuvant Study of Abiraterone Acetate, Leuprolide Acetate, and Belzutifan in Men With Regional Prostate Cancer Eligible for Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05574712	A5 anderer Studientyp
550.	NCT05588609	A Phase 2 Study Evaluating Activity of Zenocutuzumab (MCLA-128) in Patients With or Without Molecularly Defined Cancers. ClinicalTrials.gov. 1-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05588609	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
551.	NCT05593497	Precision Neoadjuvant Therapy for High Risk Localized Prostate Cancer With PTEN Loss. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05593497	A5 anderer Studientyp
552.	NCT05612880	Assessing Physical Function Following Androgen Receptor Signaling Inhibitor Treatment for Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05612880	A5 anderer Studientyp
553.	NCT05627752	Docetaxel Alone or in Combination With Enzalutamide as First-line Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone: a Single Center, Randomized, Open-label Study. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05627752	A2 andere Intervention
554.	NCT05647564	PET/CT Characterization of Treatment Resistance of AR-targeted Therapies in mCRPC. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05647564	A5 anderer Studientyp
555.	NCT05649943	APPROACH : Multimodal Approach in Patients With mHSPC. A Pragmatic Randomized Trial of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (APA-ADT) Versus APA-ADT Plus Local Treatment. A Meet-URO 29 Study. ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05649943	A2 andere Intervention
556.	NCT05650476	Pre-approval Single-patient Expanded Access for Talazoparib (PF-06944076). ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05650476	A1 andere Population
557.	NCT05683964	Understanding the Interaction Between Androgen Receptor Signaling and Prostate-Specific Membrane Antigen Expression. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05683964	A5 anderer Studientyp
558.	NCT05689021	Phase 2 Study of CJNJ-67652000 (Niraparib/Abiraterone Acetate Fixed-Dose Combination) and Prednisone for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Associated with SPOP Mutation with or Without Homologous Recombination Deficiency. ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05689021	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
559.	NCT05700903	Autonomic and Renal Contributions to Hypertension With Androgen Deprivation Therapy. ClinicalTrials.gov. 9-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05700903	A1 andere Population
560.	NCT05701007	Real World Evidence Study on Metastatic Prostate Cancer Patient Characteristics, Treatment Patterns and Outcomes in the Pirkanmaa Hospital District in Finland. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05701007	A5 anderer Studientyp
561.	NCT05717582	A Prospective Study of Maximal-Cytoreductive Therapies for Patients With de Novo Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Who Achieve Oligopersistent Metastases During Systemic Treatment With Apalutamide Plus ADT (CHAMPION Study). ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05717582	A5 anderer Studientyp
562.	NCT05717660	APalutamide and sTEReotactic Body Radiation Therapy for Low Burden Metastatic Hormone sensitive Prostate Cancer, a rANdomized Trial - PERSIAN. ClinicalTrials.gov. 3-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05717660	A2 andere Intervention
563.	NCT05726292	A Randomized Phase II Trial of Neoadjuvant Enzalutamide Plus the Glucocorticoid Receptor Antagonist Relacorilant Versus Placebo for Patients With High-risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05726292	A2 andere Intervention
564.	NCT05730712	Phase II Trial of Pertuzumab, Trastuzumab, and Hyaluronidase-zzxf (HP) Plus Enzalutamide for the Treatment of Selected Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (TraPPer). ClinicalTrials.gov. 3-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05730712	A5 anderer Studientyp
565.	NCT05733351	Multiple-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Preliminary Efficacy of XmAb20717 in Combination With Standard of Care Treatment in Patients With Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05733351	A5 anderer Studientyp
566.	NCT05740488	Efficacy and Safety of Apalutamide in Combination With ⁸⁹ Sr as Neoadjuvant Therapy in Prostate Cancer With ≤10 Bone Metastases. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05740488	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
567.	NCT05743621	A Phase I, Open-Label, Dose-Finding Study of TVB-2640 Administered in Combination With Enzalutamide (Xtandi) in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05743621	A5 anderer Studientyp
568.	NCT05751941	A Phase II Randomized Study of Sipuleucel-T With or Without Continuing New Hormonal Agents (NHA) in Metastatic Prostate Cancer With PSA Progression While on NHA and LHRH Analog. ClinicalTrials.gov. 2-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05751941	A2 andere Intervention
569.	NCT05771896	A Phase III Randomized Study Comparing the Combination of Darolutamide With Radium-223 or Placebo and the Effect on Radiological Progression-Free Survival for Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05771896	A2 andere Intervention
570.	NCT05778097	Adjuvant Androgen Deprivation Therapy Combined With Apalutamide for Prostate Cancer Patients Post Radical-prostatectomy With High-risk of Reoccurrence: a Prospective, Single-arm, Multicenter Trial (ARES Study). ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05778097	A5 anderer Studientyp
571.	NCT05818683	A Phase 1b Study of JNJ-78278343, a T-cell Redirecting Agent Targeting Human Kallikrein 2 (KLK2), in Combination With Either JNJ-63723283 (Cetrelimab), Taxane Chemotherapy, or Androgen Receptor Pathway Inhibitors for Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05818683	A1 andere Population
572.	NCT05849298	An International Prospective Open-label, Multi-center, Randomized, Non-comparative Phase II Study of Lutetium [177Lu] Vipivotide Tetraxetan (AAA617) Alone and Lutetium [177Lu] Vipivotide Tetraxetan (AAA617) in Combination With Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Patients With PSMA PET Scan Positive Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05849298	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
573.	NCT05873192	Presurgical Phase II Study of Talazoparib in Combination With Enzalutamide in de Novo Metastatic to Lymph Nodes Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05873192	A5 anderer Studientyp
574.	NCT05884398	A Phase 3, Open-label, Randomized, Prospective Study of Apalutamide With Continued Versus Intermittent Androgen-Deprivation Therapy (ADT) Following PSA Response in Participants With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC). ClinicalTrials.gov. 8-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05884398	A2 andere Intervention
575.	NCT05901649	Prospective, Multi-Country, Observational Study of Clinical Outcomes for Participants With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Treated With ADT Plus Apalutamide or Enzalutamide Under Routine Clinical Practice (ArtemisPRO). ClinicalTrials.gov. 7-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05901649	A5 anderer Studientyp
576.	NCT05960578	TRAMP: Tumor Necrosis Factor- α Blockade and AR Inhibition in Men With CRPC. ClinicalTrials.gov. 5-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05960578	A5 anderer Studientyp
577.	NCT05968599	A Real-World Comparison of Clinical Outcomes in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Who Initiated Enzalutamide vs. Abiraterone Acetate (Abiraterone) in Flatiron Electronic Health Record (EHR) Database. ClinicalTrials.gov. 7-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05968599	A5 anderer Studientyp
578.	NCT05974774	Intermittent Androgen Deprivation Therapy in the Era of AR Pathway Inhibitors; a Phase 3 Pragmatic Randomized Trial.. ClinicalTrials.gov. 5-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05974774	A3 andere Vergleichstherapie
579.	NCT06013475	Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC) - EXTension of the DEAR Real-world Study (NCT05362149). ClinicalTrials.gov. 8-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06013475	A5 anderer Studientyp
580.	NCT06015321	Open Label Trial of Maintenance Enzalutamide in CRPC. ClinicalTrials.gov. 0-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06015321	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
581.	NCT06019676	Impact of Apalutamide in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer Patients, a Multicentre Prospective Observational Study. ClinicalTrials.gov. 9-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06019676	A5 anderer Studientyp
582.	NCT06059118	Repeat Difluoromethylornithine and High Dose Testosterone With Enzalutamide in Asymptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The APEX (Androgen and Polyamine Elimination Alternating With Xtandi) Trial. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06059118	A5 anderer Studientyp
583.	NCT06060587	A Randomized Phase II Study of ADT + Abiraterone Versus ADT + Docetaxel + Abiraterone in Patients With Low Volume Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06060587	A3 andere Vergleichstherapie
584.	NCT06067269	High Precision Stereotactic Radiotherapy to the Whole Prostate with Focal Boost and Varying Hormonal Therapy (HEATWAVE). ClinicalTrials.gov. 3-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06067269	A5 anderer Studientyp
585.	NCT06072196	Novel Hormonal Therapies (NHTs) for the Treatment of Metastatic Castration-sensitive Prostate Cancer (mCSPC) in the Medicare Population. ClinicalTrials.gov. 0-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06072196	A5 anderer Studientyp
586.	NCT06096870	Phase II Trial of Enzalutamide and PDS01ADC in PET Positive Recurrent Prostate Cancer (pprPC) Without Testosterone Lowering Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06096870	A2 andere Intervention
587.	NCT06099769	A RANDOMIZED, PHASE II STUDY OF ENZALUTAMIDE, ENZALUTAMIDE WITH MIFEPRISTONE, and TREATMENT OF PHYSICIAN'S CHOICE IN PATIENTS WITH AR+ METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE OR ER-LOW BREAST CANCER. ClinicalTrials.gov. 0-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06099769	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
588.	NCT06099990	A Multicenter, Randomized, Double-blind Phase Ib/III Clinical Study of Dalpiciclib Isethionate Tablets Combined With Abiraterone Acetate Tablets (I) and Prednisone Tablets (AA-P) Versus Placebo Combined With AA-P in Treatment of High-volume, Metastatic, Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC).. ClinicalTrials.gov. 3-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06099990	A2 andere Intervention
589.	NCT06120491	A Randomized, 2-cohort, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Saruparib (AZD5305) in Combination With Physician's Choice New Hormonal Agents in Patients With HRRm and Non-HRRm Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (EvoPAR-Prostate01). ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06120491	A2 andere Intervention
590.	NCT06126731	PROMIZE: A Phase I/II Trial to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumour Activity of Oral Combination Antibiotic Therapy to Modulate the Microbiome in Combination With Enzalutamide With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC).. ClinicalTrials.gov. 1-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06126731	A5 anderer Studientyp
591.	NCT06130995	Phase IB Trial of Relugolix and Enzalutamide as Neoadjuvant/ Adjuvant to Local-regional Treatment in Patients With High-risk Locally Advanced Prostate Cancer (RENAPCA). ClinicalTrials.gov. 2-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06130995	A2 andere Intervention
592.	NCT06134271	A Multicenter, Prospective, Cohort Study on the Treatment of Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients Who Have Progressed After Pre-treatment With Rezvilutamide Combined With Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06134271	A5 anderer Studientyp
593.	NCT06136624	A Phase 3 Randomized, Open-label Study of MK-5684 Versus Alternative Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Next-generation Hormonal Agent (NHA) and Taxane-based Chemotherapy (OMAHA-003). ClinicalTrials.gov. 2-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06136624	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
594.	NCT06136650	MK-5684-004: A Phase 3, Randomized, Open-label Study of Opevesostat Versus Alternative Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) That Progressed On or After Prior Treatment With One Next-generation Hormonal Agent (NHA) (OMAHA-004). ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06136650	A1 andere Population
595.	NCT06141993	Clinical Validation of a Circulating Tumor Cell AR Therapy Resistance Assay in Men With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (ARCTIC). ClinicalTrials.gov. 5-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06141993	A5 anderer Studientyp
596.	NCT06151418	Novel Hormonal Therapy (NHT) for Treating Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC): An Analysis of National Veterans Affairs Health Care Network Data. ClinicalTrials.gov. 1-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06151418	A5 anderer Studientyp
597.	NCT06168487	Phase I Non-Randomized, Unblinded, Single-Center Trial of Oral Telmisartan Alone or Combined With Selected Standard of Care Therapies for Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06168487	A5 anderer Studientyp
598.	NCT06173362	A Pragmatic Phase II Study Evaluating Tolerability in Prostate Cancer Patients Treated With Abiraterone + Prednisone or Darolutamide. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06173362	A5 anderer Studientyp
599.	NCT06193993	Low-dose 500 mg Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) and Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Patients: a Phase I Proof-of-concept Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06193993	A5 anderer Studientyp
600.	NCT06204302	ARI Treatment Use and Outcomes in Non-metastatic Prostate Cancer (nmPC) Patients in the US. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06204302	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
601.	NCT06212583	A Randomized Trial of High-risk metachroNous oligometastatic Prostate Cancer With hiGh-risk Mutations Treated with meTastasiS Directed Therapy and Niraparib/Abiraterone Acetate and Prednisone (KNIGHTS). ClinicalTrials.gov. 4-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06212583	A2 andere Intervention
602.	NCT06228053	A Phase 2, Single-Arm Study of the CXCR1/2 Inhibitor SX-682 Plus Enzalutamide in Men With Abiraterone-Resistant Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, the SYNERGY-201 Trial. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06228053	A5 anderer Studientyp
603.	NCT06236139	Phase 1/2 Dose-Escalation and Cohort Study of STEAP1 CART With Enzalutamide in Participants With mCRPC. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06236139	A1 andere Population
604.	NCT06257693	A Phase 1 Study to Establish the Feasibility of Enolen (tm) for the Local Delivery of Enzalutamide in Patients With Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06257693	A5 anderer Studientyp
605.	NCT06274047	PROSTATE-IQ: Parallel RandOmized STudy of Personalized Apalutamide Treatment and Evaluation to Improve Quality of Life in Post-Operative Radiation With Androgen Axis Suppression. A Phase III Multi-center Study for Men With Detectable PSA After Prostatectomy for Prostate Cancer.. ClinicalTrials.gov. 9-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06274047	A2 andere Intervention
606.	NCT06312670	Phase 2 Trial Combining EPI-7386 With Enzalutamide and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06312670	A5 anderer Studientyp
607.	NCT06320067	Studying Treatments in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Androgen Receptor Signalling Inhibitors (ARSI) for Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug and Radiation Efficacy: A 2nd Multi-arm Multi-stage Randomised Controlled Trial (STAMPEDE2).. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06320067	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
608.	NCT06329830	Safety and Anti-tumor Activity of Lutetium-177 (177Lu)-PSMA-617 Along With Niraparib and Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - LUNAAR Study. ClinicalTrials.gov. 4-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06329830	A5 anderer Studientyp
609.	NCT06332170	ARTEMIS-101: A Phase 1, Open-label, Multi-center Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Intravenous Administration of HS-20093 in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 4-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06332170	A5 anderer Studientyp
610.	NCT06350825	Evaluating the Efficacy and Safety of Cytoreductive Prostatectomy Combined With Triple or Dual Systemic Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06350825	A2 andere Intervention
611.	NCT06378866	Dynamic Investigator Initiated Enterprise (DIVINE) in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06378866	A2 andere Intervention
612.	NCT06384222	Hyperpolarized (HP) 13C Pyruvate Magnetic Resonance Imaging (MRI) As a Response Monitoring Tool in Patients with High-Risk Prostate Cancer Receiving Neoadjuvant Therapy. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06384222	A5 anderer Studientyp
613.	NCT06392841	Hispanic/Latino and Non-Hispanic Black Patients Treated With niraparib and Abiraterone Acetate Plus Prednisone for Metastatic hormone Sensitive Prostate Cancer With Deleterious Homologous recombination Repair Alterations: a Phase II, Open Label study. ClinicalTrials.gov. 5-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06392841	A5 anderer Studientyp
614.	NCT06421935	An Open Label, Multicenter, Phase 1 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of the PARP1 Inhibitor M9466 Alone or in Combination in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 8-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06421935	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
615.	NCT06430411	Outcomes of Local Treatment for Oligometastatic Prostate Cancer Diagnosed Using PSMA PET Imaging: OLIGOMET Study. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06430411	A5 anderer Studientyp
616.	NCT06446401	Longitudinal Evaluation of Adding Docetaxel to ADT and Novel Hormone Treatment for Patients With High Volume Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer in Order to Assess Relative Effectiveness: the Case of "Triple" Versus "Double" Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06446401	A5 anderer Studientyp
617.	NCT06457919	A Phase 1b/2 Study Evaluating the Activity of Tinengotinib (TT-00420) in Combination With Androgen Receptor Signaling Inhibitors (ARSIs) in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 6-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06457919	A5 anderer Studientyp
618.	NCT06473259	Evaluation of Clinical Outcomes of Chemotherapy or Androgen-receptor Targeting Therapy (Alone or in Combination) or Radiotherapy on the Primary Tumor in Combination With Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Multicenter Observational Study of Patients Undergoing Treatment in Clinical Practice in Italian Hospitals. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06473259	A5 anderer Studientyp
619.	NCT06496581	A Randomized Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Standard of Care +/- 177Lu-PSMA617 in de Novo Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients Having a PSA ≥ 0.2 ng/mL at 6-8 Months After Systemic Treatment Initiation. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06496581	A2 andere Intervention
620.	NCT06499870	Optimizing Treatment and Advanced Multi-Imaging Response Evaluation for Very-High-Risk Prostate Cancer (OPTIMAL) - a Phase II Single Arm Study. ClinicalTrials.gov. 9-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06499870	A5 anderer Studientyp
621.	NCT06500247	A Prospective Exploratory Phase II Study on the Treatment of Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Darvicilb in Combination With Abiraterone Acetate (II). ClinicalTrials.gov. 7-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06500247	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
622.	NCT06505278	The Impact of Circadian Rhythm-Based Medication Timing Adjustment on the Efficacy and Safety of Novel Hormonal Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06505278	A5 anderer Studientyp
623.	NCT06520345	A Multinational, Multicenter, Prospective, Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3 Study of Lutetium (177Lu) Rosopitamab Tetraxetan in Combination With Standard of Care Versus Standard of Care Alone in Patients With PSMA Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously After Androgen Receptor Pathway Inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 7-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06520345	A2 andere Intervention
624.	NCT06527690	Race Impact on Efficacy of Niraparib Plus Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients With Homologous Repair Deficient Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06527690	A5 anderer Studientyp
625.	NCT06551324	A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF PF-06821497 (MEVROMETOSTAT) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE COMPARED WITH ENZALUTAMIDE OR DOCETAXEL IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH ABIRATERONE ACETATE (MEVPRO-1). ClinicalTrials.gov. 0-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06551324	A1 andere Population
626.	NCT06568094	An Open, Multicenter Phase Ib/II Study on the Safety, Tolerability and Efficacy of HRS-5041 Tablets Combined With Antitumor Therapy in Subjects With Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06568094	A5 anderer Studientyp
627.	NCT06576037	Phase Ib Study of CBP-1019 in Combination With FOLFOX +/- Bevacizumab, Pembrolizumab, or Enzalutamide for Metastatic TRPV6-overexpressing Solid Tumors of Epithelial Origin. ClinicalTrials.gov. 0-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06576037	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
628.	NCT06582628	A Multicenter, Open Label, Randomized Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of Talazoparib Plus Enzalutamide as First Line Treatment for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Following Progression on Abiraterone. ClinicalTrials.gov. 7-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06582628	A1 andere Population
629.	NCT06585007	Metastasis-directed Therapy in Oligoprogressive Castration-refractory Prostate Cancer: a Randomized Phase 3 Trial. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06585007	A2 andere Intervention
630.	NCT06592924	A Randomized Phase III Clinical Trial for the Addition of Docetaxel to Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Patients With Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer and Suboptimal PSA Response. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06592924	A2 andere Intervention
631.	NCT06610825	A Phase II Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Fam-Trastuzumab Deruxtecan-Nxki (T-DXd) as a Subsequent Line of Therapy in HER2-Positive Metastatic Castration-Resistant Prostate Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 3-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06610825	A5 anderer Studientyp
632.	NCT06616155	Study of JAK Inhibition in Stem-Like Prostate Cancer (JASPER): A Phase 1b/2a Multicenter Study of Ruxolitinib and Enzalutamide in Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06616155	A5 anderer Studientyp
633.	NCT06629779	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY OF PF-06821497 (MEVROMETOSTAT) WITH ENZALUTAMIDE IN METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER (MEVPRO-2). ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06629779	A1 andere Population
634.	NCT06632977	PREcision Diagnostics in Prostate Cancer Treatment (PREDICT). ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06632977	A5 anderer Studientyp
635.	NCT06650579	Randomized Controlled Trial of Leuprolide Plus Abiraterone Acetate (AA) Versus Relugolix Plus AA for Advanced Prostate Cancer: The REVELUTION-2 Trial. ClinicalTrials.gov. 1-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06650579	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
636.	NCT06652607	Evaluation of Biochemical Response as Prognostic Factor in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer and Analysis of Baseline Characteristics Between Patients With or Without PSA Value of 0.2 ng/dl.. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06652607	A5 anderer Studientyp
637.	NCT06655259	An Open-Label, Prospective, Single-Arm Clinical, Phase II Study on the Efficacy and Safety of TURP Combined with Standard Systemic Therapy in Patients with Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06655259	A5 anderer Studientyp
638.	NCT06687421	Swedish Prostate Cancer Initiative for Novel Treatment Regimens - Real, Implementation of Precision Medicine in High-risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06687421	A5 anderer Studientyp
639.	NCT06689163	An Open, Multicenter Phase Ib/II Study for the Treatment of Metastatic Prostate Cancer With HRS-1167 Tablets Combined With Abiraterone Acetate Tablets and Prednisone. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06689163	A5 anderer Studientyp
640.	NCT06691984	A Phase 3, Open-label, Multicenter, Randomized Study of Xaluritamig vs Cabazitaxel or Second Androgen Receptor-Directed Therapy in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06691984	A1 andere Population
641.	NCT06702995	A Phase Ib/II Study of XNW5004 Tablet in Combination With Enzalutamide in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Who Failed Prior Novel Hormone Therapy. ClinicalTrials.gov. 4-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06702995	A5 anderer Studientyp
642.	NCT06718647	Efficacy and Tolerability of Low-Dose Versus Standard-Dose Enzalutamide in Advance Prostate Cancer: a Real-World Evidence Study. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06718647	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
643.	NCT06734130	A Phase IIA Study of Adaptive Androgen Deprivation and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06734130	A5 anderer Studientyp
644.	NCT06758882	Surgical Treatment With or Without Apalutamide in Subjects With High Risk Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy and Staged as Oligometastatic With PSMA-PET. ClinicalTrials.gov. 1-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06758882	A2 andere Intervention
645.	NCT06764485	A Phase 3, Two-part, Randomized, Open-label, Adaptive Study Comparing BMS-986365 Versus Investigator's Choice of Therapy Comprising Either Docetaxel or Second Androgen Receptor Pathway Inhibitor (ARPI), in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) - rechARge. ClinicalTrials.gov. 3-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06764485	A1 andere Population
646.	NCT06768255	A Multicenter, Randomized Controlled Trial of Abiraterone Acetate (II) Combined with ADT Versus Abiraterone Acetate Combined with ADT in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06768255	A1 andere Population
647.	NCT06832774	Exploration of Treatment Effect of Novel Hormone Therapy Combined with Local Treatment Based on PSMA PET/CT Evaluation in MHSCP Patients. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06832774	A3 andere Vergleichstherapie
648.	NCT06838520	A Prospective Study on the Impact of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Androgen Receptor Pathway Inhibitors (ARPI) on Bone Loss in Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06838520	A5 anderer Studientyp
649.	NCT06844383	A Randomized Open-label Phase 2 Study of TALazoparib with or Without ENZaluTamide in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and HRR Mutations After Progression on Abiraterone Acetate. ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06844383	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
650.	NCT06855277	A Phase III, Open-label, Multi-center, Randomized Study Comparing AAA817+ARPI Versus Standard of Care in Adult Participants With PSMA-positive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06855277	A1 andere Population
651.	NCT06863272	MK-2400-01A Substudy: A Phase 1/2, Open-label Umbrella Substudy of MK-2400-U01 Master Protocol to Evaluate the Safety and Efficacy of Ifinamab Deruxtecan-based Treatment Combinations or Ifinamab Deruxtecan Alone in Participants With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) (IDEATE-Prostate02). ClinicalTrials.gov. 6-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06863272	A1 andere Population
652.	NCT06865547	ProA Study: ProActive Management Model in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Treated by Apalutamide. ClinicalTrials.gov. 1-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06865547	A5 anderer Studientyp
653.	NCT06894511	A Phase II, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing the Combination of Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (AAA617) and Androgen Receptor Pathway Inhibitor (ARPI) vs. Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (AAA617) in First-line Treatment of Patients With Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Positive Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06894511	A1 andere Population
654.	NCT06902441	Impact of Androgen Receptor Signaling Inhibitors on Cardiovascular Events in Prostate Cancer: a Pharmacoepidemiology Study Using the French Health Care Claims Database. ClinicalTrials.gov. 1-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06902441	A5 anderer Studientyp
655.	NCT06922318	A Phase II Study of Sequential Bipolar Androgen Therapy and ZEN-3694 in Sequence With Enzalutamide + ZEN-3694 in Asymptomatic Patients With Metastatic CRPC: The COSMYC Trial (COMBined Suppression of MYC). ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06922318	A5 anderer Studientyp
656.	NCT06931340	Docetaxel Addition in Metastatic Castrate-Sensitive Prostate Cancer (ASPIRE). ClinicalTrials.gov. 5-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06931340	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
657.	NCT06952803	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Adjuvant Saruparib (AZD5305) in Patients With BRCAm Localised High-Risk Prostate Cancer Receiving Radiotherapy With Androgen Deprivation Therapy (EvoPAR-Prostate02).. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06952803	A1 andere Population
658.	NCT06971211	An Open, Single Arm, Multicenter Clinical Study on the First-line Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer With Radiotherapy Combined With Fuzuloparib and Abiraterone Acetate Tablets (II) . ClinicalTrials.gov. 1-27. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06971211	A5 anderer Studientyp
659.	NCT06991556	A Phase II, Randomized, Open-label, Multi-center Study of JSB462 (Luxdegalutamide) in Combination With Abiraterone in Adult Male Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). ClinicalTrials.gov. 7-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06991556	A3 andere Vergleichstherapie
660.	NCT06992232	Radiotherapy or Radical Prostatectomy Combined With Intense Androgen Deprivation Therapy for Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Multi-center Randomized Controlled Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06992232	A3 andere Vergleichstherapie
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
661.	2004-000193-31	Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-000193-31	A3 andere Vergleichstherapie
662.	2007-002725-74	A Phase II Open Label Study of CB7630 (Abiraterone Acetate) and Prednisone in Patients with Advanced Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation and Docetaxel-Based Chemotherapy. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-002725-74	A5 anderer Studientyp
663.	2008-008004-41	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisolone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-008004-41	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
664.	2009-013174-41	AFFIRM: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Patients with Progressive Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated with Docetaxel-Based Chemotherapy. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013174-41	A1 andere Population
665.	2010-020821-41	PREVAIL: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer Who Have Failed Androgen Deprivation Therapy. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020821-41	A2 andere Intervention
666.	2010-021425-13	An Open Label Study of Abiraterone Acetate in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Progressed After Taxane-Based Chemotherapy. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021425-13	A1 andere Population
667.	2010-021868-15	A Randomized, Double-Blind, Phase II, Efficacy and Safety Study of MDV3100 (ASP9785) vs. Bicalutamide in Castrate Men with Metastatic Prostate Cancer. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021868-15	A3 andere Vergleichstherapie
668.	2010-021287-16	A phase 2, open-label, single-arm, efficacy and safety study of MDV3100 in patients with hormone-naïve prostate cancer. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021287-16	A5 anderer Studientyp
669.	2011-000621-80	Randomized, Open-Label Study of Abiraterone Acetate (JNJ-212082) Plus Prednisone With or Without Exemestane in Postmenopausal Women With ER+ Metastatic Breast Cancer Progressing After Letrozole or Anastrozole Therapy. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000621-80	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
670.	2011-004126-10	A PHASE Ib/II STUDY OF GDC-0068 OR GDC-0980 WITH ABIRATERONE ACETATE VERSUS ABIRATERONE ACETATE IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER PREVIOUSLY TREATED WITH DOCETAXEL-BASED CHEMOTHERAPY. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-004126-10	A1 andere Population
671.	2011-001506-96	A Phase I/II Study of Cabazitaxel Combined with Abiraterone Acetate and Prednisone in Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) whose Disease has Progressed after Docetaxel Chemotherapy. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001506-96	A5 anderer Studientyp
672.	2011-005243-28	A Phase 3b Multicenter, Open-label Abiraterone Acetate Long-term Safety Study. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005243-28	A5 anderer Studientyp
673.	2012-001834-33	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs. Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients who have Received Prior Docetaxel and Prior Abiraterone or MDV3100. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001834-33	A1 andere Population
674.	2012-002250-23	Phase Ib dose finding study of abiraterone acetate plus BEZ235 or BKM120 in patients with castration-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002250-23	A5 anderer Studientyp
675.	2011-004831-30	Safety and efficacy of radiotherapy combined with a 6-month LH-RH agonist and abiraterone hormone therapy treatment in biochemically-relapsing prostate cancer following surgery.. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-004831-30	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
676.	2012-002525-29	A phase II trial evaluating the Activity of Abiraterone Acetate plus Prednisone in Patients with a Molecular Apocrine HER2-negative locally advanced or metastatic Breast Cancer.. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002525-29	A5 anderer Studientyp
677.	2012-004331-23	A Randomized Phase 2 Study Evaluating Abiraterone Acetate With Different Steroid Regimens for Preventing Symptoms Associated With Mineralocorticoid Excess in Asymptomatic, Chemotherapy-Naïve and Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004331-23	A1 andere Population
678.	2013-000698-57	A Phase 2, Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study of the Clinical Activity and Safety of Enzalutamide in Patients With Advanced, Androgen Receptor-Positive, Triple-Negative Breast Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000698-57	A5 anderer Studientyp
679.	2012-004322-24	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study of ARN-509 in Men with Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004322-24	A1 andere Population
680.	2013-003520-37	A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Phase II Study to Compare the Efficacy, Safety and Tolerability of Olaparib Versus Placebo When Given in Addition to Abiraterone Treatment in Patients With Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Who Have Received Prior Chemotherapy Containing Docetaxel. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003520-37	A1 andere Population
681.	2013-003022-92	A Multicenter, Single-Arm, Open-Label, Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Risk of Seizure Among Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Treated with Enzalutamide Who Are at Potential Increased Risk of Seizure (UPWARD). EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003022-92	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
682.	2013-000722-54	A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Continued Enzalutamide Treatment Beyond Progression in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000722-54	A1 andere Population
683.	2012-005665-12	A Multinational, Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005665-12	A1 andere Population
684.	2013-002717-35	A Phase 2, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Multicenter Study of Efficacy and Safety of Enzalutamide in Combination With Exemestane in Patients With Advanced Breast Cancer That Is Estrogen or Progesterone Receptor Positive and HER2 Normal. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002717-35	A1 andere Population
685.	2013-003811-23	Abiraterona acetate maintenance in combination with docetaxel after disease progression to abiraterona acetate in metastatic castration resistant prostate cancer. Randomized phase II study.. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003811-23	A1 andere Population
686.	2013-003438-33	A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of radium-223 dichloride in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone in the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve subjects with bone predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003438-33	A1 andere Population
687.	2013-000093-29	A Phase 2, Multicenter, Open-label Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide with Trastuzumab in Subjects with HER2+ AR+ Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000093-29	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
688.	2013-002271-17	A Multi-center, Single Arm Study of Enzalutamide in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Abiraterone Acetate. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002271-17	A5 anderer Studientyp
689.	2014-001787-36	A Randomized multicenter phase III trial comparing enzalutamide vs. a combination of Ra223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic castration resistant prostate cancer patients metastatic to bone.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001787-36	A1 andere Population
690.	2013-004011-41	A Phase Ib/II, Multicentre, Open Label, Randomized Study of BI 836845 in Combination With Enzalutamide, versus Enzalutamide alone, in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Following Disease Progression on Docetaxel-Based Chemotherapy and Abiraterone. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004011-41	A1 andere Population
691.	2014-001718-25	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Double-blind Study of JNJ-56021927 in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone in Subjects with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001718-25	A1 andere Population
692.	2013-004711-50	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase IIIb Study of the Efficacy and Safety of Continuing Enzalutamide in Chemotherapy Naïve Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Patients Treated with Docetaxel plus Prednisolone Who Have Progressed on Enzalutamide Alone. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004711-50	A1 andere Population
693.	2014-003192-28	Phase II multicenter study to analyze the predictive value of fusion gene TMPRSS2-ETS in response to enzalutamide in patients with metastatic CRPC no previously treated with chemotherapy. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003192-28	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
694.	2014-001634-28	A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001634-28	A1 andere Population
695.	2014-005079-10	ARMOR3-SV: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Multi-Center, Controlled Study of Galeterone Compared with Enzalutamide in Men Expressing Androgen Receptor Splice Variant-7 mRNA with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005079-10	A1 andere Population
696.	2014-004676-29	A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel Versus an Androgen Receptor (AR)- targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated with Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-targeted Agent (CARD). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004676-29	A1 andere Population
697.	2013-004091-34	A randomised Phase II study of Enzalutamide (MDV3100) in combination with AZD5363 in Patients with Metastatic Castration - Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004091-34	A1 andere Population
698.	2014-004283-37	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Enzalutamide in Subjects with Advanced Hepatocellular Carcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004283-37	A1 andere Population
699.	2015-003007-38	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of JNJ56021927 in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Receiving Treatment with Primary Radiation Therapy. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003007-38	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
700.	2015-003741-26	A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GS-5829 as a Single Agent and In Combination with Enzalutamide in Subjects with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003741-26	A5 anderer Studientyp
701.	2014-002001-37	Phase II window of opportunity study of short term preoperative treatment with enzalutamide (alone or in combination with exemestane) in patients with primary breast cancer.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002001-37	A1 andere Population
702.	2016-002312-41	Phase Ib/II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-365). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002312-41	A5 anderer Studientyp
703.	2016-001694-32	A Phase 2 Open-label Extension Study for Subjects With Prostate Cancer Who Previously Participated in an Enzalutamide Clinical Study. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001694-32	A5 anderer Studientyp
704.	2016-003163-20	TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open-label Phase 3 Study of Rucaparib versus Physician's Choice of Therapy for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003163-20	A1 andere Population
705.	2016-000300-28	A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000300-28	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
706.	2016-001888-36	A phase II clinical trial of radium-223 activity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with asymptomatic progression while on abiraterone acetate or enzalutamide besides AR-V7 mutational status. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001888-36	A5 anderer Studientyp
707.	2016-003092-22	A PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF ATEZOLIZUMAB (ANTI-PD-L1 ANTIBODY) IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE VERSUS ENZALUTAMIDE ALONE IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER FAILURE OF AN ANDROGEN SYNTHESIS INHIBITOR AND FAILURE OF, INELIGIBILITY FOR, OR REFUSAL OF A TAXANE REGIMEN. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003092-22	A1 andere Population
708.	2016-004429-17	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER TRIAL TESTING IPATASERTIB PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/PREDNISOLONE, RELATIVE TO PLACEBO PLUS ABIRATERONE PLUS PREDNISONE/PREDNISOLONE IN ADULT MALE PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC OR MILDLY SYMPTOMATIC, PREVIOUSLY UNTREATED, METASTATIC CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004429-17	A1 andere Population
709.	2016-002854-19	Neoadjuvant degarelix +/- apalutamide (ARN-509) followed by radical prostatectomy for intermediate and high-risk prostate cancer: a randomized, placebo-controlled trial.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002854-19	A2 andere Intervention
710.	2016-002036-32	TALAPRO 1: A PHASE 2, OPEN LABEL, RESPONSE RATE STUDY OF TALAZOPARIB IN MEN WITH DNA REPAIR DEFECTS AND METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER WHO PREVIOUSLY RECEIVED TAXANE BASED CHEMOTHERAPY AND PROGRESSED ON AT LEAST 1 NOVEL HORMONAL AGENT (ENZALUTAMIDE AND/OR ABIRATERONE ACETATE/PREDNISONE). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002036-32	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
711.	2017-000305-21	Assessment of bone response after LHRH-A and Enzalutamide plus minus Zoledronic Acid in prostate cancer patients with hormone sensitive metastatic bone disease: a prospective, phase II, randomized, multicenter study". EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000305-21	A2 andere Intervention
712.	2017-001700-29	Targeted drug intervention to inhibit cancer progression in men on active surveillance for prostate cancer. Therapeutics in Active Prostate cancer Surveillance (TAPS01). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001700-29	A5 anderer Studientyp
713.	2017-003295-31	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Of Talazoparib With Enzalutamide In Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003295-31	A1 andere Population
714.	2017-003552-23	A Phase 1b-2 Study of Niraparib Combination Therapies for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003552-23	A5 anderer Studientyp
715.	2017-003287-12	Phase 1/2a dose-escalation and expansion study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of CORT125281 with enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003287-12	A1 andere Population
716.	2015-004469-10	Open label phase II clinical trial of enzalutamide in metastatic or advanced non-resectable granulosa cell ovarian tumors. GreKo III study.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004469-10	A5 anderer Studientyp
717.	2018-000899-15	Radiotherapy and 6-month androgen deprivation therapy with or without apalutamide in Intermediate and Limited High Risk Localized Prostate Cancer: a phase III study. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000899-15	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
718.	2016-004276-21	A Phase 2/3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone with or without Abemaciclib in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004276-21	A1 andere Population
719.	2018-002011-10	A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase III Study of Olaparib Plus Abiraterone Relative to Placebo Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002011-10	A1 andere Population
720.	2017-003364-12	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for Treatment of Subjects with Metastatic Prostate Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003364-12	A1 andere Population
721.	2018-001746-34	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study of Apalutamide in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer Who are Candidates for Radical Prostatectomy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001746-34	A1 andere Population
722.	2018-004117-40	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-641). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004117-40	A1 andere Population
723.	2018-004118-16	A Phase 3, Randomized Open-label Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Olaparib Versus Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Participants with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) Who are Unselected for Homologous Recombination Repair Defects and Have Failed Prior Treatment with One Next generation Hormonal Agent (NHA) and Chemotherapy (KEYLYNK-010). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004118-16	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
724.	2018-004362-34	Pan Tumor Study for Long-term Treatment of Cancer Patients Who Have Participated in BMS sponsored Trials Investigating Nivolumab and Other Cancer Therapies. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004362-34	A5 anderer Studientyp
725.	2019-001358-24	A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination with Bempegaldesleukin (NKTR-214) with or without Talazoparib or Enzalutamide in Participants with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001358-24	A5 anderer Studientyp
726.	2019-002806-28	TARGETING THE PAM50 HER2-ENRICHED PHENOTYPE WITH ENZALUTAMIDE IN HORMONE RECEPTOR-POSITIVE/HER2-NEGATIVE METASTATIC BREAST CANCER. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002806-28	A5 anderer Studientyp
727.	2019-003649-14	A PHASE 1B/2 OPEN-LABEL STUDY EVALUATING TAZEMETOSTAT IN COMBINATION WITH ENZALUTAMIDE OR ABIRATERONE/PREDNISONE IN CHEMOTHERAPY NAIVE SUBJECTS WITH METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003649-14	A1 andere Population
728.	2017-000155-21	An open label, randomized, phase III study, evaluating the efficacy of a Combination of Apalutamide with Radiotherapy and LHRH Agonist in high-risk postprostatectomy biochemically relapsed prostate cancer patients.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000155-21	A2 andere Intervention
729.	2019-003633-41	A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Plus ADT Versus Placebo Plus Enzalutamide Plus ADT in Participants With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (KEYNOTE-991). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003633-41	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
730.	2019-003096-20	A randomized phase II trial to evaluate the antitumor activity of Enzalutamide and Talazoparib (PF-06944076) for the treatment of metastatic hormone-naïve prostate cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003096-20	A2 andere Intervention
731.	2020-000209-10	A Phase II, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination with Durvalumab and in Combination with Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000209-10	A5 anderer Studientyp
732.	2020-002209-25	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Niraparib in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone Versus Abiraterone Acetate and Prednisone for the Treatment of Participants with Deleterious Germline or Somatic Homologous Recombination Repair (HRR) Gene-Mutated Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002209-25	A2 andere Intervention
733.	2019-002957-46	A Randomized, Controlled, Multicenter, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Adding Apalutamide to Radiotherapy and LHRH Agonist in High-Risk Patients with Hormone-Sensitive Prostate Cancer, Assessed by PSMA-PET, with an Observational Cohort. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002957-46	A2 andere Intervention
734.	2019-000476-42	A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000476-42	A1 andere Population
735.	2020-001305-23	A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001305-23	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
736.	2021-002641-15	SPLASH: Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using 177Lu-PNT2002 PSMA Therapy After Second-line Hormonal Treatment. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002641-15	A1 andere Population
737.	2020-006063-28	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study of Fuzuloparib Combined with Abiraterone Acetate and Prednisone (AA-P) versus Placebo Combined with AA-P as First-Line Treatment in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-006063-28	A1 andere Population
738.	2020-005611-46	Phase 3 study investigating the efficacy and safety of TAVT-45 (abiraterone acetate) Granules for Oral Suspension (a novel abiraterone acetate formulation) relative to a reference abiraterone acetate formulation in patients with metastatic Castrate Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) and metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC).. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005611-46	A2 andere Intervention
739.	2022-000066-18	Metastasis-directed therapy for oligorecurrent prostate cancer: a randomized phase III trial. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000066-18	A2 andere Intervention
740.	2021-006289-19	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination with New Hormonal Agents in Patients with Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006289-19	A5 anderer Studientyp
741.	2004-000039-27	A pivotal phase 3 study of MEDI-524 (Numax), an enhanced potency humanized respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibody, for the prophylaxis of serious RSV disease in high-risk children.. EU-CTR. 2004. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-000039-27	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
742.	2004-000238-36	Third International Stroke Trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-000238-36	A1 andere Population
743.	2004-000922-59	A Phase III, Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Comparative Study of Abatacept or Infliximab in Combination with Methotrexate in Controlling Disease Activity in Subjects with Rheumatoid Arthritis Having an Inadequate Clinical Response to Methotrexate. Revised Protocol 1 , incorporating Amendment 02 (v5.0). Pharmacogenomic Amendment 01. Protocol Amendment 03 - Long-Term Extension. Protocol Amendment 05 - Long Term Extension Site Specific (V2.0, Date 23-Dec-2006).. EU-CTR. 2004. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-000922-59	A1 andere Population
744.	2004-001323-37	Phase IV-III, open-label, randomized, comparative study, to evaluate the safety and efficacy of the nucleoside suppression of a triple therapy based on lopinavir-ritonavir vs. continuous triple therapy on patients infected by HIV that have maintained undetectable HIV viral load during 6 months. OK2004. EU-CTR. 2004. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-001323-37	A1 andere Population
745.	2004-001403-35	Estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado sobre la eficacia y seguridad de la reducción de dosis de estavudina en pacientes en tratamiento antirretroviral que incluye estavudina a dosis estándar con buen control virológico e inmunológico.. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-001403-35	A1 andere Population
746.	2004-001525-21	Estudio clínico controlado con placebo, aleatorizado, de fase II, para evaluar la inmunogenicidad y la toxicidad de dos patrones de inducción-refuerzo complementarios con el ALVAC-VIH vCP1452 en pacientes con infección crónica del VIH. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-001525-21	A1 andere Population
747.	2004-004060-70	Pilot study randomised and open to compare the switch to trizivir against the previous treatment in chronic HIV-1 infected patients with liver cirrhosis secondary to Hepatitis C coinfection. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-004060-70	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
748.	2004-004257-26	A randomised study of the effect of metformin and exercise in overweight women with polycystic ovary syndrome. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-004257-26	A1 andere Population
749.	2004-004296-11	An open label, non-comparative protocol for the use of pegaptanib sodium injection every 6 weeks in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD).. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-004296-11	A1 andere Population
750.	2004-004867-31	A Phase 3B/4, randomized, active controlled, double-masked, single dummy, multi-center comparative trial, in parallel groups, to compare the safety and efficacy of intravitreal injections of Macugen® given every 6 weeks for up to 102 weeks, plus sham photodynamic therapy (PDT) to Macugen® plus PDT with Visudyne® in subjects with predominantly classic subfoveal choroidal neovascularization (CNV) secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD).. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-004867-31	A1 andere Population
751.	2005-002421-31	A phase II randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled, dose-ranging, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of 3 strengths of AD 452 in adult subjects with active rheumatoid arthritis who are currently taking methotrexate. EU-CTR. 2005. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002421-31	A1 andere Population
752.	2005-002937-11	Etude randomisée, en double insu et multicentrique de l'association Interferon pégylé alpha 2b-Ribavirine versus l'association Interferon pégylé alpha 2b-placebo dans le traitement au long cours (3 ans) de la fibrose hépatique chez les patients non répondeurs ayant une hépatite virale chronique C.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-002937-11	A1 andere Population
753.	2005-003632-22	An open-label, exploratory study of the pharmacokinetic and pharmacodynamic activity of rituximab in combination with methotrexate (MTX) in synovial tissue and in peripheral blood of patients with active rheumatoid arthritis. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-003632-22	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
754.	2005-004699-19	“Estudio piloto, abierto, comparativo y multicéntrico de 2 brazos para evaluar la eficacia y seguridad de un período de extensión de 12 semanas con peginterferon α -2b y ribavirina versus un brazo de duración estándar de tratamiento, en pacientes co-infectados por el VIH y Hepatitis C crónica con respuesta virológica precoz lenta”. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-004699-19	A1 andere Population
755.	2005-005506-23	Estudio de fase IV, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego para comparar la seguridad y eficacia de 180 µg de Pegasys® más 1000 ó 1200 mg de Copegus® con la combinación actualmente aprobada de 180 µg de Pegasys® más 800 mg de Copegus® en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C crónica del genotipo 1 coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), que no hayan sido previamente tratados con interferón.. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-005506-23	A1 andere Population
756.	2006-000722-31	An Exploratory randomized, double-masked, multi-center, multi-dose comparative trial, in parallel groups, to explore the safety and efficacy of three different doses of intravitreal injections of pegaptanib sodium (Anti-VEGF Pegylated Aptamer) given every 6 weeks for 102 weeks, in subjects with subfoveal neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD). EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-000722-31	A1 andere Population
757.	2006-000835-84	Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Ceftobiprole Medocaril Versus Ceftriaxone with/without Linezolid in Treatment of Subjects Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-000835-84	A1 andere Population
758.	2006-001637-18	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the effects of KW-3902 Injectable Emulsion on heart failure signs and symptoms and renal function in subjects with acute heart failure syndrome and renal impairment who are hospitalised for volume overload and require intravenous diuretic therapy.. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-001637-18	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
759.	2006-001904-36	A Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study Comparing the Combination of CNTO 328 (Anti-IL-6 Monoclonal Antibody) and Velcade® versus Velcade alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-001904-36	A1 andere Population
760.	2006-004039-31	Etude pilote de phase II évaluant l'intérêt d'un traitement séquentiel par de l'IL2 puis de l'IFN pegylé sur la réponse immunitaire cellulaire, l'efficacité et la tolérance clinique dans les vascularites systémiques liées au virus de l'hépatite C résistantes aux traitements conventionnels. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-004039-31	A1 andere Population
761.	2006-004306-50	A MULTI-CENTER, OPEN LABEL, EXPANDED ACCESS TRIAL OF MARAVIROC. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-004306-50	A1 andere Population
762.	2006-004946-17	Estudio multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y la seguridad de eltrombopag en sujetos trombocitopénicos infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) que, por lo demás, resulten elegibles para iniciar tratamiento antiviral (peginterferón alfa-2a más ribavirina) Randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a plus ribavirin) ENABLE 1 (Eltrombopag to INitiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C related Liver Disease). EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-004946-17	A1 andere Population
763.	2006-004978-27	Initial Combination of Photodynamic Therapy with Verteporfin and Intravitreal Administration of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularisation due to Age-related Macular Degeneration. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-004978-27	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
764.	2006-005256-33	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto para evaluar tres dosis de Tipranavir potenciado con dosis bajas de ritonavir (500mg/200mg una vez al día, 250mg/100 mg dos veces al día y 500 mg/100 mg dos veces al día) mediante la evaluación farmacocinética en estado estacionario y la eficacia y seguridad a corto plazo en pacientes VIH-1 positivos que no hayan recibido tratamiento previo (naïve) Versión Final del 2007-04-27 Más Enmienda 1 versión final del 2007-05-28 (No relevante). EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-005256-33	A1 andere Population
765.	2006-005554-74	Estudio piloto para evaluar la eficacia y seguridad en las 12 primeras semanas de altas dosis de Ribavirina (1600 mg/día) con apoyo de Epoetina β (450 UI/kg/semana) en la terapia de inducción en pacientes con hepatitis C coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que no respondieron a terapias previas.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-005554-74	A1 andere Population
766.	2006-005940-99	Open, multicentral and randomized study of phase IV to evaluate efficacy and safety to extent of treatment with Peginterferon alpha-2a (40 KD) combined with high doses of Ribavirin with support of Epoetina beta for chronic hepatitis C in patients co infected with HIV with not undetectable HCV-RNA at week 4 on treatment. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-005940-99	A1 andere Population
767.	2006-005962-38	Essai randomisé de non-infériorité comparant la capacité à maintenir le succès virologique d'une stratégie de traitement simplifié par une monothérapie d'inhibiteur de protéase boosté, le darunavir/r (TMC114/r), par rapport au maintien d'une trithérapie comportant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés au darunavir/r (TMC114/r) chez des patients infectés par le VIH-1 en succès immunovirologique.. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-005962-38	A1 andere Population
768.	2006-005968-13	A 14-Day, Randomized, Double-Blind, Comparative Viral Kinetic Study of Elvucitabine Versus Lamivudine Administered Once Daily to HIV-1 Infected Subjects with a Documented M184V Variant. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-005968-13	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
769.	2006-006194-25	Estudio de extension abierto, de 48 semanas de duracion, para evaluar la administracion de elvucitabina en combinacion con agentes antirretrovirales de base en sujetos que hayan completado 14 dias de tratamiento en el protocolo ACH443-014A. (An open-label, 48-week extension study of elvucitabine administered in combination with background antiretroviral agents in subjects who have completed 14 days of treatment in Protocol ACH443-014A.). EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006194-25	A1 andere Population
770.	2006-006417-32	Vicriviroc in Combination Treatment with an Optimized ART Regimen in HIV-Infected Treatment-Experienced Subjects (VICTOR-E4). EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006417-32	A1 andere Population
771.	2006-006437-40	A randomised, controlled, open-label trial to compare the efficacy, safety and tolerability of a treatment simplification by darunavir/ritonavir (DRV/r) 800/100 mg O.D. versus a triple combination therapy containing DRV/r in HIV-1 infected subjects with undetectable plasma HIV-1 RNA on their current treatments.. EU-CTR. 2006. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006437-40	A1 andere Population
772.	2006-006604-11	A Phase II, Randomized, Double-Blinded, Multicenter, Dose Finding Study Evaluating the Efficacy and Safety of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO4588161) when given in combination with Pegasys® and Copegus® versus the currently approved combination of Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Virus infection. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006604-11	A1 andere Population
773.	2006-006843-29	A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study of the effects of KW-3902 Injectable Emulsion on heart failure signs and symptoms, diuresis, renal function, and clinical outcomes in subjects hospitalized with worsening renal function and heart failure requiring intravenous therapy.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006843-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
774.	2006-006852-37	A phase III randomized, double-blind study of induction(daunorubicin/cytarabine)and consolidation (high dose cytarabine) chemotherapy + midostaurin (PKC412) or placebo in newly diagnosed patients < 60 years of age with FLT3 mutated acute myeloid leukemia (AML). EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006852-37	A1 andere Population
775.	2006-006985-41	Estudio piloto en fase III, mutlicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto, sobre la eficacia de Interferón Pegilado alfa-2a a dosis de 90 mcg semanal en retrasar la aparición del primer evento de descompensación hepática en pacientes con cirrosis hepática por virus C nunca descompensada y con coinfección por VIH, en los que el tratamiento estándar con Interferón Pegilado ha fracasado. Estudio IRISH.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-006985-41	A1 andere Population
776.	2007-000162-20	Essai randomisé de non-infériorité comparant une stratégie de maintien du traitement antirétroviral en cours à une stratégie de substitution de l'enfuvirtide par un inhibiteur de l'intégrase (MK 0518) chez des sujets infectés par le VIH-1, ayant un ARN VIH-1 plasmatique inférieur à 400 copies/ml.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-000162-20	A1 andere Population
777.	2007-000280-17	An Open Label Single and Repeat Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of JNJ-17299425 in Patients with Traumatic Brain Injury.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-000280-17	A1 andere Population
778.	2007-000292-42	ENABLE 2 (Eltrombopag to INitiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C related Liver Disease) Randomised, placebo-controlled, multi-centre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2b plus ribavirin). EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-000292-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
779.	2007-000670-23	Essai pilote évaluant un traitement antirétroviral associant le MK-0518, le darunavir/ritonavir (TMC114/r) et l'etravirine (TMC125) chez les patients infectés par le VIH-1, en échec virologique et porteurs de virus multi-résistants.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-000670-23	A1 andere Population
780.	2007-001041-17	An Open Label, Single Arm, Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Sustained Efficacy of Denosumab (AMG162) in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-001041-17	A1 andere Population
781.	2007-001407-37	A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study of the effects of KW-3902 Injectable Emulsion on heart failure signs and symptoms and renal function in subjects with acute heart failure syndrome and renal impairment who are hospitalised for volume overload and require intravenous diuretic therapy.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-001407-37	A1 andere Population
782.	2007-001670-84	Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Subjects with Decompensated Heart Failure. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-001670-84	A1 andere Population
783.	2007-002693-66	A Phase III Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of MK-0822 to Reduce the Risk of Fracture in Osteoporotic Postmenopausal Women Treated With Vitamin D and Calcium. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-002693-66	A1 andere Population
784.	2007-003133-16	Efficacy and Safety of VICRIVIROC in HIV-Infected Treatment-Naïve Subjects. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-003133-16	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
785.	2007-003248-31	An open, phase IV, non-randomised, single-centre study with two study groups to assess the immunogenicity and reactogenicity of a booster dose of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' combined reduced antigen content diphtheria-tetanus toxoids and acellular pertussis vaccine (Boostrix), when administered in young adults, 10 years after previous booster vaccination in study 263855/004 (dTpa-004).. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-003248-31	A1 andere Population
786.	2007-003381-18	Etude multicentrique française, ouverte, non-comparative, évaluant la tolérance clinique et biologique de l'utilisation de l'epoetin beta (NeoRecormon®) chez des patients présentant une anémie au cours d'une hépatite chronique virale C traitée par bithérapie peginterferon alfa plus ribavirine. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-003381-18	A1 andere Population
787.	2007-003544-30	Estudio piloto, multicéntrico, aleatorizado y abierto, para evaluar el tratamiento concomitante de la co-infección por el VHC/VIH con peg-interferón + ribavirina, y lopinavir/r como único agente antirretroviral.. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-003544-30	A1 andere Population
788.	2007-003995-21	Estudio piloto del efecto de un antagonista de co-receptores CCR5 sobre la latencia y el reservorio del VIH-1 en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-003995-21	A1 andere Population
789.	2007-004392-19	A PHASE 2B MULTICENTER, RANDOMIZED, COMPARATIVE TRIAL OF UK-453,061 VERSUS ETRAVIRINE IN COMBINATION WITH DARUNAVIR/RITONAVIR AND A NUCLEOTIDE/NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR FOR THE TREATMENT OF ANTIRETROVIRAL EXPERIENCED HIV-1 INFECTED SUBJECTS WITH EVIDENCE OF NNRTI RESISTANT HIV-1. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-004392-19	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
790.	2007-004553-29	Essai en ouvert, randomisé et multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association de l'Enfuvirtide en cure d'induction de 3 mois à un traitement optimisé (TO) comprenant au moins 2 molécules pleinement actives, versus TO seul, chez des patients VIH-1 en échec virologique et naïfs d'Enfuvirtide, avec réintensification possible du traitement optimisé par « séquences » de 3 mois d'Enfuvirtide en cas de nouvel échec virologique. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-004553-29	A1 andere Population
791.	2007-005023-15	ETUDE MULTICENTRIQUE RANDOMISEE, DE PHASE III, COMPARANT L'IMMUNOGENICITE D'UN SCHEMA VACCINAL RENFORCE CONTRE LE VHB (40 µg à S0, S4, et S24), A UN SCHEMA CLASSIQUE (20 µg à S0, S4, et S24), CHEZ DES PATIENTS INFECTES PAR LE VIH N'AYANT PAS REPONDU A UNE PREMIERE VACCINATION ET A UNE INJECTION DE RAPPEL. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005023-15	A1 andere Population
792.	2007-005151-42	A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1 Who Failed Prior Treatment With Peginterferon/Ribavirin. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005151-42	A1 andere Population
793.	2007-005508-42	A Phase 3, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Previously Untreated Subjects With Chronic Hepatitis C Genotype 1. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005508-42	A1 andere Population
794.	2007-005669-37	A Randomised, Open-Label, Multicentre Phase 3 Study of the Combination of Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, VELCADE, and Prednisone (VcR-CAP) or Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (R-CHOP) in Patients With Newly Diagnosed Mantle Cell Lymphoma who are not Eligible for a Bone Marrow Transplant. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005669-37	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
795.	2007-005755-42	ENSAYO CLÍNICO FASE II DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE CON IFOSFAMIDA A DOSIS ALTAS Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS E IDENTIFICACION DE MARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA. EU-CTR. 2007. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005755-42	A5 anderer Studientyp
796.	2007-005837-13	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-005837-13	A1 andere Population
797.	2007-007083-22	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of 3 Fixed Doses of JNJ-37822681 Administered Twice Daily in Subjects With Schizophrenia. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-007083-22	A1 andere Population
798.	2007-007174-35	Randomized, placebo-controlled phase-IV clinical trial for the application of physostigmine salicylate for an early post-operative restoration of vigilance and cognition after cardiopulmonary bypass surgery: Recording of additional analgetic and anti-inflammatory active components.. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-007174-35	A1 andere Population
799.	2008-000328-16	Efecto del tratamiento con dosis altas de Ribavirina frente a dosis estándar en pacientes infectados con el virus de la Hepatitis C Crónica genotipo 3 y carga viral alta sin respuesta en semana 4.. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-000328-16	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
800.	2008-000660-17	TPL108392: An open-label, multi-centre rollover study to assess the safety and efficacy of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a or peginterferon alfa-2b plus ribavirin) ENABLE-ALL (Eltrombopag to INitiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C Related Liver Disease – All Subjects Withdrawing From ENABLE 1 and 2 through Lack of Response). EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-000660-17	A1 andere Population
801.	2008-002039-34	An open-label, randomized, multicenter, active-controlled, dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of albinterferon alfa-2b administered every 4 weeks plus ribavirin in interferon alfa-naïve patients with genotype 2/3 chronic hepatitis C. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002039-34	A1 andere Population
802.	2008-002117-46	Veränderungen der endogenen Insulin- und Glukagonsekretion während einer basalen Insulin-Substitution. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002117-46	A1 andere Population
803.	2008-002325-37	Effects of Exenatide (Byetta®) on biochemical and histological parameters of liver function in patients with Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) – a randomized, placebo-controlled, parallel-group trial. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-002325-37	A1 andere Population
804.	2008-003365-29	Estudio fase II de quimioterapia de inducción con TPF seguido de radioterapia hiperfraccionada "boost concomitante" con cetuximab en pacientes con carcinoma localmente avanzado de laringe/hipofaringe. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-003365-29	A2 andere Intervention
805.	2008-003438-12	Ensayo Clínico aleatorizado para comparar la combinación ZDV + 3TC + ABC (Trizivir) frente a Lopinavir/R (Kaletra) en monoterapia en pacientes con supresión viral en tratamiento previo con ZDV + 3TC + ABC (Trizivir) en la prevención de la aparición de lipoatrofia.. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-003438-12	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
806.	2008-003748-12	“Estudio Fase IV-III, comparativo, aleatorizado y abierto para evaluar la eficacia para la recuperación de grasa periférica (o de extremidades) de lopinavir/ritonavir en monoterapia versus abacavir/lamivudina y lopinavir/ritonavir. Estudio KRETA”.. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-003748-12	A1 andere Population
807.	2008-004231-38	Effects of vildagliptin (Galvus®) on beta-cell function and turnover in humans. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004231-38	A1 andere Population
808.	2008-004543-11	COMBINA. Efficacité et tolérance des bithérapies oseltamivir + zanamivir ou oseltamivir + amantadine en comparaison avec la monothérapie oseltamivir dans le traitement de la grippe saisonnière A. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004543-11	A1 andere Population
809.	2008-004556-71	Estudio de un solo grupo para facilitar tratamiento con boceprevir a sujetos con el genotipo 1 del virus de la hepatitis C crónica que no han respondido a peginterferón/ribavirina en estudios previos de Schering-Plough con boceprevir. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004556-71	A1 andere Population
810.	2008-004864-38	A Phase 2b, Safety and Efficacy Study of Boceprevir in Patients Coinfected with HIV and Hepatitis C. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004864-38	A1 andere Population
811.	2008-004885-24	Essai pilote multicentrique évaluant la capacité d’une stratégie de traitement antirétroviral intermittent à maintenir une stabilité immunologique chez des patients infectés par le VIH-1, jamais traités et ayant un nombre de lymphocytes CD4 > ou = 500 par mm3.. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-004885-24	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
812.	2008-005292-10	ESTUDIO PILOTO DEL EFECTO DE UN INHIBIDOR DE LA INTEGRASA SOBRE LA LATENCIA Y EL RESERVORIO DEL VIH-1 EN PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD. EU-CTR. 2008. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005292-10	A1 andere Population
813.	2008-005906-38	Détermination de biomarqueurs associés à la réponse au Natalizumab dans la Sclérose en plaques. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005906-38	A1 andere Population
814.	2008-006873-33	ENSAYO ABIERTO, MULTICÉNTRICO, DE FARMACOCINÉTICA POR ADMINISTRACIÓN DE DOSIS MÚLTIPLES Y DE SEGURIDAD Y EFICACIA DE 48 SEMANAS DE MARAVIROC EN COMBINACIÓN CON UN TRATAMIENTO DE BASE OPTIMIZADO PARA EL TRATAMIENTO DE NIÑOS Y JÓVENES DE 2 A 18 AÑOS INFECTADOS POR EL VIH-1 CON TROPISMO CCR5 Y QUE YA HAN RECIBIDO TRATAMIENTO CON ANTIRRETROVIRALES AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTIPLE-DOSE PHARMACOKINETIC AND 48-WEEK SAFETY AND EFFICACY TRIAL OF MARAVIROC IN COMBINATION WITH OPTIMIZED BACKGROUND THERAPY FOR THE TREATMENT OF ANTIRETROVIRAL-EXPERIENCED CCR5-TROPIC HIV-1 INFECTED CHILDREN 2-18 YEARS OF AGE. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-006873-33	A1 andere Population
815.	2008-007038-24	PILOT STUDY OF NOVEL COMBINATION OF MARAVIROC + ATAZANAVIR/RITONAVIR VS ATAZANAVIR/RITONAVIR + EMTRICITABINE/TENOFOVIR FOR THE TREATMENT OF TREATMENT NAÏVE HIV-INFECTED PATIENTS WITH R5 HIV-1. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007038-24	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
816.	2008-007055-28	GF-001001-00 cream. A multicentre, randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled phase II study to assess the efficacy and safety of 3 different doses of GF-001001-00 cream versus placebo cream applied 2 times daily for 7 days in the treatment of adult patients with secondarily-infected traumatic lesions.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007055-28	A1 andere Population
817.	2008-007208-28	Estudio comparativo de dos métodos para predecir el uso de co-receptores por el virus de la inmunodeficiencia 1 (HIV-1): el ensayo fenotípico (Trofile ESTA®) y la respuesta virológica a corto plazo a un antagonista de CCR5.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007208-28	A1 andere Population
818.	2008-007478-39	A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-42160443 in Subjects With Postherpetic Neuralgia and Post-Traumatic Neuralgia, Followed by a Double Blind Safety Extension and an Open-Label Safety Extension. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007478-39	A1 andere Population
819.	2008-007995-81	A Phase 2a, 2-Part, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multicenter Study of Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa 2a (Pegasys®) and Ribavirin (Copegus®) in Subjects who Have Chronic HCV-1/HIV-1 Co-Infection and are Treatment-Naïve for Hepatitis C. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007995-81	A1 andere Population
820.	2008-008258-21	A Randomized, Double-blinded, Multicenter, Dose and Duration Finding Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Polymerase Inhibitor Prodrug (RO5024048) in Combination with Pegasys® and Copegus® versus the Currently Approved Combination of Pegasys® and Copegus® in Treatment-Naïve Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4 Virus Infection.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-008258-21	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
821.	2009-009214-40	A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF FILIBUVIR PLUS PEGYLATED INTERFERON ALFA-2A AND RIBAVIRIN IN TREATMENT NAÏVE, HCV GENOTYPE 1 INFECTED SUBJECTS. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-009214-40	A1 andere Population
822.	2009-009320-36	A Randomized, Double-Blind, 3-Arm Parallel-Group, 2-Year (104-Week), Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 100 mg and JNJ-28431754 300 mg Compared With Glimepiride in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Not Optimally Controlled on Metformin Monotherapy The CANTATA-SU Trial (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis - Sulfonylurea). EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-009320-36	A1 andere Population
823.	2009-009438-34	Eficacia de dosis altas de interferón pegilado alfa-2a y ribavirina en el retratamiento de pacientes con cirrosis hepática por virus C (genotipos 1 o 4), coinfectados por el VIH, no respondedores a un tratamiento previo con dosis estándares de interferón pegilado y ribavirina.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-009438-34	A1 andere Population
824.	2009-009776-13	Essai clinique comparant l'efficacité et la tolérance de deux stratégies thérapeutiques de maintenance: monothérapie par lopinavir/ritonavir ou trithérapie en comprimé unique quotidien par efavirenz/emtricitabine/tenofovir chez des patients infectés par le VIH-1 ayant une mesure de l'ARN VIH-1 plasmatique inférieure à 50 copies/ml.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-009776-13	A1 andere Population
825.	2009-009856-19	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-42160443 as Adjunctive Therapy in Subjects With Moderate to Severe Knee or Hip Pain From Osteoarthritis. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-009856-19	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
826.	2009-009857-17	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging, Dose-Loading Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-42160443 as Adjunctive Therapy in Subjects With Inadequately Controlled, Moderate to Severe, Chronic Low Back Pain. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-009857-17	A1 andere Population
827.	2009-009995-11	A randomized, adaptive-design dose finding study to assess the antiviral efficacy and safety of NIM811 administered in combination with Standard of Care (SOC) for 12 weeks in relapsed HCV-1 infected patients. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-009995-11	A1 andere Population
828.	2009-010269-21	A Phase IIb study to select a once daily oral dose of GSK1349572 administered with either abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-010269-21	A1 andere Population
829.	2009-010270-37	A Phase IIb pilot study to assess the antiviral activity of GSK1349572 containing regimen in antiretroviral therapy (ART)-experienced, HIV-1-infected adult subjects with raltegravir resistance. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-010270-37	A1 andere Population
830.	2009-010611-33	Ensayo clínico para evaluar el efecto sobre la grasa subcutánea del cambio de EFV por LPV/r en pacientes infectados por VIH que desarrollaron lipoatrofia que sigue siendo clínicamente evidente a pesar del tratamiento con efavirenz y una combinación a dosis fija de análogos de nucleósidos no timidínicos.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-010611-33	A1 andere Population
831.	2009-010714-30	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double blind, Parallel group, Placebo controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Treatment with Ustekinumab or Golimumab in Subjects with Chronic Sarcoidosis. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-010714-30	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
832.	2009-011121-13	A phase II randomized, multicenter, open-label study of TG4040 (MVA-HCV) in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin versus pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic genotype 1 hepatitis C.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-011121-13	A1 andere Population
833.	2009-011171-76	Etude pilote évaluant l'intérêt d'une intensification par maraviroc (Celsentri®) chez des patients infectés par le VIH-1 présentant une restauration immunitaire insuffisante malgré une charge virale contrôlée par un traitement anti-rétroviral.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-011171-76	A1 andere Population
834.	2009-011786-80	Randomized, Controlled Phase 2a/b Study of the Efficacy and Safety of PEG-rIL-29 Administered in Combination with Ribavirin to Treatment-Naive Subjects with Chronic Hepatitis C Virus Infection. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-011786-80	A1 andere Population
835.	2009-012118-27	A Phase IIa Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of JNJ-38518168 in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy With Synovial Biopsy Substudy. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012118-27	A1 andere Population
836.	2009-012124-85	Etude exploratoire de l'effet d'un traitement par acide nicotinique sur l'inflammation du tissu adipeux sous cutané. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012124-85	A1 andere Population
837.	2009-012140-16	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of the Effects of JNJ 28431754 on Cardiovascular Outcomes in Adult Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012140-16	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
838.	2009-012265-60	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled trial of Ustekinumab, a Fully Human anti-IL-12/23p40 Monoclonal Antibody, Administered Subcutaneously, in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Including Those Previously Treated with Biologic Anti-TNF α Agent(s). EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012265-60	A1 andere Population
839.	2009-012782-63	Boceprevir and Peginterferon/Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Treatment-Naive Subjects: A Comparison of Erythropoietin Versus Ribavirin Dose Reduction for the Management of Anemia. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012782-63	A1 andere Population
840.	2009-013053-15	A Phase II Open Label Study of MK-7009 Administered Concomitantly with Pegylated Interferon Alfa and Ribavirin to Patients with Chronic Hepatitis C Infection After Participation in Other MK-7009 Clinical Trials. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013053-15	A1 andere Population
841.	2009-013177-18	Protocole CYTOCINON : Evaluation de l'efficacité de l'association oxytocine-misoprostol dans la prévention de l'hémorragie du postpartum. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013177-18	A1 andere Population
842.	2009-013652-69	A Phase 2a/2b study of BMS-650032 in Combination With Peginterferon Alfa-2a (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) in Treatment-Naive Subjects with Genotypes 1 and 4 Chronic Hepatitis C Infection.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013652-69	A1 andere Population
843.	2009-013929-42	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of JNJ-39588146 in Subjects with Heart Failure. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-013929-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
844.	2009-014365-12	Evaluación prospectiva en régimen abierto de la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de oseltamivir (Tamiflu®) en el tratamiento de lactantes de menos de 12 meses con infección gripal confirmada. An open label, prospective, pharmacokinetic/pharmacodynamic and safety evaluation of oseltamivir (Tamiflu) in the treatment of infants up to 12 months of age with laboratory confirmed influenza infection. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-014365-12	A1 andere Population
845.	2009-014430-25	Ensayo clínico abierto, aleatorizado, para comparar la calidad de vida de los pacientes VIH+ que inician monoterapia con comprimidos de LPV/r vs triple terapia que contengan un IP potenciado. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-014430-25	A1 andere Population
846.	2009-014480-39	Concentraciones plasmáticas e intracelulares de Raltegravir y Etravirina administrados una vez al día (800 mg y 400 mg, respectivamente) comparado con su dosificación estándar (400 mg y 200 mg/12 h) en pacientes con infección por el VIH. (Plasma and intracellular levels of once daily Raltegravir and Etravirine (800 mg and 400 mg, respectively) compared with their usual dosage (400 mg y 200 mg/12 h) in HIV-infected patients).. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-014480-39	A1 andere Population
847.	2009-014602-33	IMPACT D'UNE INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE PAR INHIBITEUR D'INTEGRASE +/- INHIBITEUR DE CCR5 SUR LE RESERVOIR LYMPHOÏDE DU VIH-1 CHEZ DES PATIENTS AU STADE CHRONIQUE DE L'INFECTION. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-014602-33	A1 andere Population
848.	2009-014616-36	Etude pilote de la pharmacocinétique, de la tolérance et de l'efficacité du raltégravir associé à deux molécules actives parmi les analogues nucléosi(ti)diques et l'enfuvirtide, avant et après transplantation hépatique chez des patients VIH+ en insuffisance hépatique sévère.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-014616-36	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
849.	2009-014742-28	Essai randomisé multicentrique de phase III évaluant chez des patients en primo-infection VIH-1 l'impact sur les réservoirs (par quantification de l'ADN-VIH-1 dans les PBMC) d'une combinaison comprenant soit raltégravir, maraviroc, darunavir/r associée au Truvada® (emtricitabine / ténofovir), soit darunavir/r associé au Truvada®.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-014742-28	A1 andere Population
850.	2009-015113-44	Ensayo abierto, aleatorizado, de dos años de duración, en el que se comparan dos regímenes de primera línea en sujetos infectados por el VIH que no han recibido tratamiento antirretroviral previo: darunavir/r + tenofovir/emtricitabina vs darunavir/r + raltegravir. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015113-44	A1 andere Population
851.	2009-015121-37	Etude multicentrique randomisée ouverte comparant la réduction virale et la tolérance de l'association IFN alpha-2b XL + ribavirine versus IFN peg alpha-2b + ribavirine chez des patients atteints d'hépatite chronique C de génotype 1. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015121-37	A1 andere Population
852.	2009-015160-34	"COhort on FLU during PREGnancy" Etude de cohorte évaluant l'expression clinique et le retentissement materno-foetal de la grippe survenant au cours de la grossesse.. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015160-34	A5 anderer Studientyp
853.	2009-015883-32	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Canagliflozin as Monotherapy in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Diet and Exercise. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-015883-32	A1 andere Population
854.	2009-016090-14	Análisis de los cambios en el tejido adiposo de pacientes con infección VIH y lipoatrofia en tratamiento con análogos de nucleósidos timidínicos, tras el cambio a monoterapia con Lopinavir/ritonavir. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016090-14	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
855.	2009-016266-90	Estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de dos partes, de búsqueda de dosis y confirmatorio, con un diseño operacionalmente adaptativo que evalúa la eficacia y seguridad de SAR153191 junto con metotrexato (MTX), en pacientes con artritis reumatoide activa con respuesta inadecuada a la terapia con metotrexato — A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, two-part, dose ranging and confirmatory study with an operationally seamless design, evaluating efficacy and safety of SAR153191 on top of methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis who are inadequate responders to MTX therapy. EU-CTR. 2009. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016266-90	A1 andere Population
856.	2009-016560-36	A long-term monitoring study to evaluate the persistence of direct acting antiviral (DAA) treatment-resistant mutations or the durability of sustained virological response (SVR) in patients treated with DAA-containing regimens for chronic hepatitis C infection (CHC). EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016560-36	A1 andere Population
857.	2009-016758-42	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Elvitegravir/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate/GS-9350 Versus Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016758-42	A1 andere Population
858.	2009-016759-22	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of GS-9350-boosted Atazanavir Versus Ritonavir-boosted Atazanavir Each Administered with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016759-22	A1 andere Population
859.	2009-017228-24	Ensayo clínico de tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 autoinmune con células madre mesenquimales autólogas. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017228-24	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
860.	2009-017438-32	A 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study of 4 doses of VX-509 in subjects with active rheumatoid arthritis. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017438-32	A1 andere Population
861.	2009-017918-69	A prospective, multicenter, randomized, open-label, active-controlled, two-parallel groups, phase 3 study to compare the efficacy and safety of masitinib at 7.5 mg/kg/day to dacarbazine in the treatment of patients with non-resectable or metastatic stage 3 or stage 4 melanoma carrying a mutation in the juxta membrane domain of c-kit. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017918-69	A1 andere Population
862.	2009-017950-11	Estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y la seguridad de 50 mg de GSK1349572 una vez al día, frente a 400mg de raltegravir dos veces al día, ambos administrados con una combinación doble, a dosis fija, de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos durante un periodo de 96 semanas, en pacientes adultos infectados por el VIH-1 que no han recibido tratamiento antirretroviral previo. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017950-11	A1 andere Population
863.	2009-017951-87	A Phase III study to demonstrate the antiviral activity and safety of dolutegravir in HIV-1-infected adult subjects with treatment failure on an integrase inhibitor containing regimen.. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-017951-87	A1 andere Population
864.	2009-018001-51	Estudio de Fase III aleatorizado, doble ciego, para evaluar la seguridad y eficacia de 50 mg una vez al día de GSK1349572 frente a 400 mg dos veces al día de Raltegravir, ambos administrados en combinación con una terapia de base seleccionada por el investigador durante 48 semanas en sujetos adultos infectados por el VIH-1, que han recibido tratamiento antirretroviral previo con la excepción de un inhibidor de la integrasa.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-018001-51	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
865.	2009-018070-64	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 3-Arm, Parallel-Group, 26 Week Multicenter Study with a 26-Week Extension to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ 28431754 (Canagliflozin) Compared with Placebo in the Treatment of Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin and Pioglitazone Therapy. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-018070-64	A1 andere Population
866.	2009-018197-66	Safety, antiviral effect and pharmacokinetics of BI 207127 in combination with BI 201335 and with or without ribavirin for 4, 16, 24, 28 or 40 weeks in patients with chronic HCV genotype 1 infection (randomized Phase Ib/II). EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-018197-66	A1 andere Population
867.	2010-018487-16	Phase 2b study to select a once daily oral dose of GSK2248761 administered with tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine in HIV-1 infected antiretroviral therapy naïve adult subjects. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018487-16	A1 andere Population
868.	2010-018532-40	A Phase 2b study to select a once daily oral dose of GSK2248761 in HIV-1 infected antiretroviral therapy experienced adults with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018532-40	A1 andere Population
869.	2010-018572-25	Carcinomes Oesophagiens Non opérés traités par Chimioradiothérapie à base d'Oxaliplatine (FOLFOX-4) et Radiothérapie à Dose Elevée (CONCORDE) : Essai de phase II-III. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018572-25	A1 andere Population
870.	2010-018661-35	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK-700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018661-35	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
871.	2010-018662-23	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Orteronel (TAK 700) Plus Prednisone With Placebo Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Progressed During or Following Docetaxel-based Therapy. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018662-23	A1 andere Population
872.	2010-018982-43	A prospective, multicenter, open-label, uncontrolled, two-parallel group, phase 1/2 study to evaluate safety and efficacy of masitinib at 9 mg/kg/day in monotherapy and in combination with dacarbazine in the treatment of patients with non-resectable or metastatic stage 3 or stage 4 melanoma not carrying a mutation in the juxta membrane domain of c-kit. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-018982-43	A1 andere Population
873.	2010-019255-22	Randomized Phase 3 Trial of Gemcitabine/Carboplatin With or Without BSI-201 (SAR240550) (a PARP1 Inhibitor) in Patients with Previously Untreated Stage IV Squamous Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019255-22	A1 andere Population
874.	2010-019390-15	A Phase II, Randomized, Open-label Study of Lapatinib Plus Chemotherapy versus Trastuzumab Plus Chemotherapy as Firstline Treatment for Women with HER2-positive and p95HER2-positive Metastatic Breast Cancer. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019390-15	A1 andere Population
875.	2010-019505-42	ESTUDIO ALEATORIZADO, DOBLE CIEGO Y CONTROLADO CON PLACEBO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LEGALON SIL EN EL TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA DE VHC EN EL INJERTO DE PACIENTES SOMETIDOS A UN TRASPLANTE ORTOTÓPICO DE HÍGADO / A randomized, double-blind, placebo controlled, study to investigate the efficacy and safety of Legalon SIL for the treatment of HCV recurrence of the graft in orthotopic liver transplant patients. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019505-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
876.	2010-019554-41	A Phase 1b/2 Open Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TRU-016 in Combination with Bendamustine vs. Bendamustine Alone in Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia / Estudio abierto de fase Ib/II para evaluar la seguridad y eficacia de TRU 016 en combinación con bendamustina frente a bendamustina en monoterapia en pacientes con leucemia linfocítica crónica recidivante.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019554-41	A1 andere Population
877.	2010-019584-10	Estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, de búsqueda de dosis y duración del tratamiento para evaluar la respuesta virológica mantenida del inhibidor de proteasa VHC Danoprevir (RO5190591) reforzado con Ritonavir en dosis bajas (danoprevir/r) en asociación con Pegasys® y Copegus® comparado con la asociación Pegasys® y Copegus® en pacientes sin tratamiento previo con infección crónica por el virus de la hepatitis C genotipo 1 ó 4. A Randomized, Open label, Multicenter, Dose and Duration Finding Study to Evaluate the Sustained Virologic Response of the HCV Protease Inhibitor Danoprevir (RO5190591) Boosted with Low Dose Ritonavir (danoprevir/r) in Combination with Pegasys® and Copegus® versus Pegasys® and Copegus® alone in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 or 4 Virus Infection. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019584-10	A1 andere Population
878.	2010-019720-32	Cardiovascular Fixed Combination Pill ASR: ensayo clínico farmacodinámico de la combinación a dosis fijas de ácido acetilsalicílico, simvastatina, y ramipril (Cardiovascular Polypill); Colesterol LDL "Cardiovascular Fixed Combination Pill ASR. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019720-32	A1 andere Population
879.	2010-019775-29	"Estudio multicéntrico y doble ciego de la seguridad, la tolerabilidad y la inmunogenicidad de una vacuna antineumocócica conjugada (V114) en comparación con Prevenar 13□ en lactantes sanos"; "A Multicenter, Double-Blind Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Pneumococcal Conjugate Vaccine (V114) Compared to Prevnar 13□ in Healthy Infants". EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019775-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
880.	2010-020033-14	A multicentre, randomized, double-blind, placebocontrolled, parallel-group phase II study on efficacy and safety of DEB025 combined with peg-IFN alfa-2a and ribavirin in chronic hepatitis C genotype 1 relapsers and non-responders to previous peg-IFN plus ribavirin treatment. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020033-14	A1 andere Population
881.	2010-020677-17	Efficacy and safety of xenon anaesthesia compared to sevoflurane anaesthesia and total intravenous anaesthesia for on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomised, three-arm, single-blind, international study.. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020677-17	A1 andere Population
882.	2010-020983-39	A Phase 3, randomized, double-blind study of the safety and efficacy of GSK1349572 plus abacavir/lamivudine fixed-dose combination therapy administered once daily compared to Atripla over 96 weeks in HIV-1 infected antiretroviral therapy naive adult subjects.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-020983-39	A1 andere Population
883.	2010-021020-94	A randomized, double-blind, parallel-group, placebo- and active calibrator-controlled study assessing the clinical benefit of SAR153191 subcutaneous (SC) on top of methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis (RA) who have failed previous tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) antagonists.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021020-94	A1 andere Population
884.	2010-021113-23	""Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de una pauta con peginterferón alfa-2a y ribavirina en sujetos infectados por el genotipo 1 de la hepatitis C que han recidivado tras un tratamiento previo basado en interferón" "A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 vs. placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a and ribavirin in hepatitis C, genotype 1 infected subjects who relapsed after previous interferon-based therapy". EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021113-23	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
885.	2010-021174-11	Estudio en fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de TMC435 frente a placebo como parte de un régimen de tratamiento que incluye peginterferón alfa-2a (Pegasys®) y ribavirina (Copegus®) o peginterferón alfa-2b (PegIntron®) y ribavirina (Rebetol®) en sujetos infectados por el virus de la hepatitis C, genotipo 1, no tratados previamente. A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study to investigate the efficacy, safety and tolerability of TMC435 versus placebo as part of a treatment regimen including peginterferon alfa-2a (Pegasys®) and ribavirin (Copegus®) or peginterferon alfa-2b (PegIntron®) and ribavirin (Rebetol®) in treatment-naïve, genotype 1, hepatitis C-infected subjects.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021174-11	A1 andere Population
886.	2010-021574-11	A Randomized, Controlled, Double-Blind, Multicenter, Phase 2 Study of the Safety/Tolerability and Efficacy of JNJ-32729463 Compared With Moxifloxacin for the Treatment of Subjects Requiring Hospitalization for Community-Acquired Bacterial Pneumonia (CABP) With a PORT Score of II or Greater. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021574-11	A1 andere Population
887.	2010-021628-84	A randomized, open-label, Phase 3 study of telaprevir administered twice daily or every 8 hours in combination with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype 1 chronic hepatitis C virus infection. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021628-84	A1 andere Population
888.	2010-021967-34	Essai clinique multicentrique, ouvert, prospectif évaluant l'efficacité d'une supplémentation par vitamine D en association à une bithérapie par interféron alpha pégylé plus ribavirine chez les patients avec une hépatite virale chronique C de génotype 1 ou 4, non répondeurs à une première bithérapie. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021967-34	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
889.	2010-021994-35	A Multicenter, Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study To Evaluate The Safety Of Maraviroc In Combination With Other Antiretroviral Agents In HIV-1 Infected Subjects Coinfected With Hepatitis C and/or Hepatitis B Virus. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-021994-35	A1 andere Population
890.	2010-022193-13	A Phase IIb, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Range Finding Clinical Trial to Study the Safety and Efficacy of MK-3102 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022193-13	A1 andere Population
891.	2010-022239-12	A Phase 1b/2 Study of Docetaxel and Prednisone, with or without ISIS 183750 (an eIF4E Inhibitor), in Patients with Castrate-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022239-12	A1 andere Population
892.	2010-022363-35	Impact of Levodopa vs. Rotigotine on stress hormones and NGF in patients with Parkinson's Disease: A randomised, placebo-controlled double-blind trial.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022363-35	A1 andere Population
893.	2010-022437-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active-Controlled Crossover Study to Evaluate the Efficacy of JNJ 40929837 for the Treatment of Asthma Using a Bronchial Allergen Challenge Model. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022437-28	A1 andere Population
894.	2010-022568-11	A Phase 2B, randomized study to evaluate the safety and efficacy of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) administered with Ribavirin plus a single direct antiviral agent (BMS-790052 or BMS-650032) versus Pegasys administered with Ribavirin (Part A) and of Pegylated Interferon Lambda (BMS-914143) administered with or without Ribavirin plus 2 direct antiviral agents (BMS 790052 and BMS-650032) (Part B) in chronic hepatitis C genotype-1 treatment naïve subjects Revised Protocol Number. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022568-11	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
895.	2010-022867-37	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of DEB025/Alisporivir in combination with peg-IFN alfa2a and ribavirin in hepatitis C genotype 1 treatment-naïve patients. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022867-37	A1 andere Population
896.	2010-022968-13	Multicenter, Open-Label, Phase II Study of Trabectedin (Yondelis®) in Patients with Hormonal Receptors Positive, HER2 Negative, Advanced Breast Carcinoma, Overexpressing or Underexpressing Xeroderma Pigmentosum G Gene (XPG). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022968-13	A1 andere Population
897.	2010-023008-29	Estudio Fase 3, Aleatorizado, Abierto, Controlado de Lopinavir/Ritonavir y Lamivudina versus terapia estándar en Pacientes Infeccionados con HIV-1 Naïve.. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023008-29	A1 andere Population
898.	2010-023107-10	The influence of liraglutide on hypoglycaemia counterregulation and pulsatile insulin secretion in type 2 diabetics. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023107-10	A1 andere Population
899.	2010-023178-37	A Phase 3 Randomized, Open Label Study to Evaluate Switching from Regimens Consisting of a Ritonavir-boosted Protease Inhibitor and Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors to Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (FTC/RPV/TDF) Fixed-dose Regimen in Virologically Suppressed, HIV-1 Infected Patients. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023178-37	A1 andere Population
900.	2010-023369-23	FIRST-IN-PATIENT STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND TOLERABILITY AND TO EXPLORE THE POTENTIAL THERAPEUTIC EFFICACY OF A NOVEL GLUTAMATE MODULATOR AS MONOTHERAPY AND AS ADD-ON THERAPY IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023369-23	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
901.	2010-024007-27	A Phase 3B, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Single Tablet Regimen of Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Compared with a Single Tablet Regimen of Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-1 Infected, Antiretroviral Treatment-Naïve Adults.. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024007-27	A1 andere Population
902.	2010-024336-42	ENSAYO CLÍNICO PILOTO, FASE II PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD ANTIVÍRICA DE LA COMBINACIÓN DE INTERFERÓN PEGILADO MÁS RIBAVIRINA MÁS NITAZOXANIDA EN INDIVIDUOS CON HEPATITIS CRÓNICA DEBIDA A GENOTIPO 4 DEL VHC Y COINFECTADOS POR VIH. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-024336-42	A1 andere Population
903.	2011-000972-32	Estudio randomizado, abierto, con endpoint enmascarado, cruzado, de dosis única para comparar la farmacodinamia de TORASEMIDA- LP 10 mg, TORASEMIDA-LI 10 mg y FUROSEMIDA-LI 40 mg en pacientes con insuficiencia cardiaca compensada. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-000972-32	A1 andere Population
904.	2011-001256-10	Open-label, multicenter phase IV study of ribavirin (Copegus®) combined with standard treatment to assess correlation between hemoglobin decrease and rate of sustained virological response in patients with chronic hepatitis C (ANECO). EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001256-10	A1 andere Population
905.	2011-002840-29	A Phase 2b Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose Range Finding Study of JNJ-38518168 in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002840-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
906.	2011-002849-36	A Phase 2b Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled, Parallel-group, Dose Range Finding Study of JNJ-39758979 in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis Despite Concomitant Methotrexate Therapy. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002849-36	A1 andere Population
907.	2011-003145-17	A Randomized Phase 3, Multicenter, Open-Label Study Comparing TH-302 in Combination with Doxorubicin vs. Doxorubicin Alone in Subjects with Locally Advanced Unresectable or Metastatic Soft Tissue Sarcoma.. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-003145-17	A1 andere Population
908.	2011-003890-27	A multi-centre, double-blind, randomised, parallel group study to assess the efficacy and safety of multiple doses of topically applied hyperemisation-inducing ointment (2 cm ointment line per application; up to 3 times daily for up to 4 days) containing 2.5% Nicoboxil/0.4% Nonivamide versus 2.5% Nicoboxil, 0.4% Nonivamide and placebo in patients 18 to 65 years of age with acute low back pain III. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-003890-27	A1 andere Population
909.	2011-004103-20	A Phase 1/2 Open-Label Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Seviteronel in Subjects with Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-004103-20	A1 andere Population
910.	2011-005514-10	A 2nd Open-Label Extension for 5 Years to: The Placebo-Controlled 1st Extension to a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Odanacatib (MK-0822) to Reduce the Risk of Fracture in Osteoporotic Postmenopausal Women Treated With Vitamin D and Calcium. EU-CTR. 2011. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005514-10	A1 andere Population
911.	2012-000142-35	A prospective randomised phase III study of androgen deprivation therapy with or without local radiotherapy with or without abiraterone acetate and prednisone in patient with metastatic hormone-naïve prostate cancer.. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000142-35	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
912.	2012-000482-21	A PHASE 3, RANDOMIZED, OPEN-LABEL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY OF 13-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE FORMULATED IN MULTIDOSE VIALS GIVEN WITH ROUTINE PEDIATRIC VACCINATIONS IN HEALTHY INFANTS. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000482-21	A1 andere Population
913.	2012-000601-74	A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Phase 3 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, Versus Tamsulosin in Subjects with Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Who Have Received at Least One Prior Therapy. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000601-74	A1 andere Population
914.	2012-001426-99	A Phase 3, randomized, double-blind, controlled trial of cabozantinib (XL184) vs. mitoxantrone plus prednisone in men with previously treated symptomatic castration-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001426-99	A1 andere Population
915.	2012-001961-33	A phase I/II, multicenter, open-label dose finding study of oral CFG920 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-001961-33	A1 andere Population
916.	2012-003032-22	Allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukaemia - FORUM. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003032-22	A1 andere Population
917.	2012-003226-25	Phase I, randomized, open design trial to evaluate the effect of food (fasting, fat meal and standard meal) on the pharmacokinetics of abiraterone acetate at reduced doses, compared with conventional-dose abiraterone acetate administered fasting in patients with metastatic prostatic cancer resistant to castration that have progressed to docetaxel. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003226-25	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
918.	2012-003439-41	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of VX 509 using Magnetic Resonance Imaging and Arthroscopic Biopsies in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis on Stable Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003439-41	A1 andere Population
919.	2012-004342-14	A Phase 2/3 Open-label Extension Study to Evaluate Long-term Safety and Efficacy With VX 509 in a Treat to Target Setting in Subjects With Rheumatoid Arthritis on Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004342-14	A1 andere Population
920.	2012-005036-28	Pharmacogenetic study in castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone acetate. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005036-28	A1 andere Population
921.	2012-005184-27	A Phase 2 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Efficacy and Safety Study of Inhaled JNJ-49095397 (RV568) in Subjects with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease.. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005184-27	A1 andere Population
922.	2012-005431-86	Evaluation of 18F-FDHT PET/CT as an early treatment response marker in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer to be treated with enzalutamide.. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005431-86	A1 andere Population
923.	2013-000046-19	A Randomized, Double-blind, Event-driven, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of Oral Rivaroxaban with Placebo for Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Subjects with Chronic Heart Failure and Significant Coronary Artery Disease Following a Hospitalization for Exacerbation of Heart Failure. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000046-19	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
924.	2013-000809-23	A prospective, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, 2-parallel groups, phase 3 study to compare the efficacy and safety of masitinib in combination with docetaxel to placebo in combination with docetaxel in first line metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000809-23	A1 andere Population
925.	2013-000910-40	Étude multicentrique, randomisée en double aveugle versus placebo évaluant l'efficacité d'un traitement par Cholécalciférol (Vitamine D3) pour retarder la conversion en SEP après un syndrome cliniquement isolé (SCI). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000910-40	A1 andere Population
926.	2013-002014-13	A phase I/randomised phase II trial of abiraterone acetate with or without RO5503781 / idasanutlin in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have not previously received docetaxel.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002014-13	A1 andere Population
927.	2013-002111-10	Cambios esteatosis hepática debido a cambiar efavirens por RALTEGRAVIR conjunta de dos análogos de nucleósidos en pacientes coinfectados por VIH / VHC,: Estudio Sternal. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002111-10	A1 andere Population
928.	2013-004405-30	A Phase 1 Study of Onapristone in Patients with Advanced Castration-resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004405-30	A1 andere Population
929.	2013-004571-12	Evaluation of the pharmacokinetic properties and the tolerance of raltegravir during the third trimester of pregnancy. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004571-12	A1 andere Population
930.	2013-004850-97	A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004850-97	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
931.	2013-005504-34	Randomized phase II CABazitaxel dose Individualization and Neutropenia prevention TriAl (CAINTA). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005504-34	A1 andere Population
932.	2014-000095-26	A randomised, parallel-group, open-label Phase II trial of the immunological effects of three regimens of GX301 vaccination in castration-resistant prostate cancer patients who have achieved response to first-line chemotherapy.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000095-26	A1 andere Population
933.	2014-000175-43	CHemotherapy plus Enzalutamide In first line therapy for castration Resistant prOstate caNcer A multicentric Randomized phase II study. Ch.E.I.R.O.N. Trial. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000175-43	A1 andere Population
934.	2014-000228-52	A phase III 2 arms, multicenter, randomised, double-blind study to assess the efficacy and safety of ozenoxacin 1% cream applied twice daily for 5 days versus placebo in the treatment of patients with impetigo. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000228-52	A1 andere Population
935.	2014-000241-74	A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Golimumab, an Anti-TNF α Monoclonal Antibody, Administered Intravenously, in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000241-74	A1 andere Population
936.	2014-000456-29	EFFICACY AND SAFETY OF INHALED LOXAPINE COMPARED WITH IM ANTIPSYCHOTIC IN ACUTELY AGITATED PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA OR BIPOLAR DISORDER. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000456-29	A1 andere Population
937.	2014-000476-26	Dynamics of Androgen Receptor genomics and transcriptomics after neoadjuvant androgen ablation (DARANA). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000476-26	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
938.	2014-000699-24	Essai de phase 3 visant à améliorer la survie globale des LAM de l'adulte de 18 à 60 ans en comparant l'idarubicine à forte dose à la daunorubicine à l'induction, la cytarabine à haute-dose et à dose intermédiaire en consolidation et l'acide mycophénolique à la prophylaxie standard dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte chez les patients allogreffés en première rémission complète après conditionnement réduit : essai Backbone Inter-Group-1 (BIG-1). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000699-24	A1 andere Population
939.	2014-001128-31	Phase II Single-arm Study evaluating Neo-adjuvant (pre-radical radiotherapy) Abiraterone acetate (plus prednisolone) and Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonist in high risk localised prostate carcinoma. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001128-31	A5 anderer Studientyp
940.	2014-001131-36	A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, 16 Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Amantadine HCl Extended Release Tablets in Parkinson's Disease Subjects with Levodopa-Induced Dyskinesias. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001131-36	A1 andere Population
941.	2014-001132-10	A Multicenter, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, 26 Week Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Amantadine HCl Extended Release Tablets in Parkinson's Disease Subjects with Levodopa-Induced Dyskinesias. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001132-10	A1 andere Population
942.	2014-001161-27	An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Chemo-Naïve patients with Progressive Prostate Cancer who have failed Androgen Deprivation Therapy (CRPC patients). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001161-27	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
943.	2014-001162-10	An Exploratory Phase 2, open-label, single-arm, efficacy and imaging Study of Oral Enzalutamide (MDV3100) Androgen Receptor (AR)-Directed Therapy in Hormono-Naïve patients with Metastatic Prostate Cancer who have never before received Androgen Deprivation Therapy.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001162-10	A5 anderer Studientyp
944.	2014-001274-34	Phase II trial of abiraterone acetate in patients with relapsed and/or metastatic, castration resistant, salivary gland cancers.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001274-34	A1 andere Population
945.	2014-001966-87	Double-blind, randomized, placebo-controlled cross-over dose finding study of two doses of lorediplon in adult patients with insomnia disorder. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-001966-87	A1 andere Population
946.	2014-002054-39	A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase II study to evaluate efficacy and tolerability of ODX (Osteodex) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002054-39	A1 andere Population
947.	2014-002071-29	A RANDOMIZED PROSPECTIVE MULTICENTRE PHASE II STUDY OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY (ADT) PLUS RADIOTHERAPY WITH OR WITHOUT ABIRATERONE ACETATE AND PREDNISONE IN LOCALLY ADVANCED VERY HIGH-RISK PROSTATE CANCER ITT012 “ELISA” STUDY. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002071-29	A1 andere Population
948.	2014-002408-26	A Phase 2, Two-arm Multicenter, Open-Label Study to Determine the Efficacy and the Safety of Two Different Dose Regimens of a pan-FGFR Tyrosine Kinase Inhibitor JNJ-42756493 in Subjects with Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Cancer with FGFR Genomic Alterations. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002408-26	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
949.	2014-003052-31	A Phase 3, randomized, active-controlled, open-label study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of switching to a darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) once-daily single-tablet regimen versus continuing the current regimen consisting of a boosted protease inhibitor (bPI) combined with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate (FTC/TDF) in virologically-suppressed, human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infected subjects.. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003052-31	A1 andere Population
950.	2014-003190-42	Randomised phase 3 trial of enzalutamide in first line androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer: ENZAMET. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003190-42	A3 andere Vergleichstherapie
951.	2014-003191-23	Randomised phase 3 trial of enzalutamide in androgen deprivation therapy with radiation therapy for high risk, clinically localised, prostate cancer: ENZARAD. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-003191-23	A2 andere Intervention
952.	2014-004274-41	A Randomized, Two-Period, Double-Blind Placebo-Controlled and Open-Label, Multicenter Extension Study to Determine the Long-Term Safety and Tolerability of JNJ-54861911 in Subjects in the Early Alzheimer's Disease Spectrum. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004274-41	A1 andere Population
953.	2014-004982-25	A phase I/II open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical activity of GSK525762 in subjects with NUT midline carcinoma (NMC) and other cancers. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004982-25	A1 andere Population
954.	2014-005041-41	A Phase 2a, randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the antiviral activity, safety, and pharmacokinetics of repeated doses of orally administered JNJ-53718678 against Respiratory Syncytial Virus infection in the virus challenge model in healthy adult subjects.. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005041-41	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
955.	2014-005341-44	Molecular-biological tumor profiling for drug treatment selection in patients with advanced and refractory carcinoma. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005341-44	A1 andere Population
956.	2014-005428-81	A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of AZD4547 in Patients with glioma positive for an FGFR fusion Relapsed/Refractory -TARGET study. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005428-81	A1 andere Population
957.	2014-005541-50	ESPI/SARC025 Global Collaboration: A Phase I Study of a Combination of the PARP inhibitor, Niraparib and Temozolomide and/or Irinotecan in Patients with Previously Treated, incurable Ewing Sarcoma. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-005541-50	A1 andere Population
958.	2015-000277-12	A Phase 2 Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate Toreforant (JNJ-38518168) for the Treatment of Subjects with Moderate to Severe Plaque-type Psoriasis. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000277-12	A1 andere Population
959.	2015-000860-32	Personalizing enzalutamide (Xtandi®) therapy by understanding the relation between the decrease in the expression profile of a panel of preselected microRNAs, tumor related mRNAs and treatment response in patients with mCRPC (ILUMINATE). EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000860-32	A1 andere Population
960.	2015-000948-42	A Phase 2b/3 Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of JNJ-54861911 in Subjects who are Asymptomatic At Risk for Developing Alzheimer's Dementia. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-000948-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
961.	2015-001111-12	An open label, Phase Ia/Ib dose finding study with BI 894999 orally administered once a day in patients with advanced malignancies, with repeated administration in patients with clinical benefit. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001111-12	A1 andere Population
962.	2015-001361-27	CTC-STOP: Utilising Circulating Tumour Cell (CTC) Counts to Optimize Systemic Therapy of Metastatic Prostate Cancer.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001361-27	A1 andere Population
963.	2015-001611-12	A Randomized Phase 2/3 Study of DACOGEN® (Decitabine) Plus JNJ-56022473 (Anti-CD123) Versus DACOGEN (Decitabine) Alone in Patients with AML who are not Candidates for Intensive Chemotherapy. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-001611-12	A1 andere Population
964.	2015-002106-36	The effects of JNJ-39393406 on psychometric performance and residual depressive symptoms in 80 patients with unipolar or bipolar depression: a phase II exploratory add-on double blind placebo controlled 2 week trial. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002106-36	A1 andere Population
965.	2015-002590-38	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002590-38	A2 andere Intervention
966.	2015-003249-25	An adaptive multi-arm phase II trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in metastatic urothelial cancer.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003249-25	A1 andere Population
967.	2015-003397-33	⁶⁸ Ga-PSMA HBED-PET/CT in the evaluation of the biochemical relapse in patients with a history of prostate cancer radically treated.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003397-33	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
968.	2015-003644-40	Phase II Trial of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-199). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003644-40	A1 andere Population
969.	2015-003916-19	Perioperative Levetiracetam for seizure prophylaxis in brain tumor patients. Prospective evaluation of side effects and efficacy. EU-CTR. 2015. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003916-19	A1 andere Population
970.	2015-003997-33	Non-vitamin K antagonist Oral anticoagulants in patients with Atrial High rate episodes. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003997-33	A1 andere Population
971.	2015-004314-15	A phase I/II, single-arm clinical trial to evaluate the safety and immune activation of the combination of DCVAC/PCa, an active cellular immunotherapy, and ONCOS-102, an immune-priming adenovirus, in men with advanced metastatic castration-resistant prostate cancer.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004314-15	A1 andere Population
972.	2015-004596-72	A phase II study evaluating the efficacy of enzalutamide and the role of ARv7 in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients with visceral disease. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004596-72	A1 andere Population
973.	2015-004617-25	Enzalutamide and hypofractionated radiation therapy in intermediate-risk localized prostate cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004617-25	A2 andere Intervention
974.	2015-004764-10	A Phase 1/2 Open-label Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of Oral EPI-506 in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004764-10	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
975.	2015-005282-22	A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Adaptive Dose-Finding Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JNJ-42847922 as Adjunctive Therapy to Antidepressants in Adult Subjects With Major Depressive Disorder Who Have Responded Inadequately to Antidepressant Therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005282-22	A1 andere Population
976.	2016-001205-16	A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous Daratumumab Versus Active Monitoring in Subjects with High-risk Smoldering Multiple Myeloma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001205-16	A1 andere Population
977.	2016-001248-20	Impact of new generation hormono-therapy on cognitive functions in elderly patients treated for a metastatic prostate cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001248-20	A1 andere Population
978.	2016-001266-29	Active surveillance with or without a 6 months Apalutamide treatment in low risk prostate cancer: a phase II randomized multicenter trial. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001266-29	A1 andere Population
979.	2016-001737-27	A Randomized Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001737-27	A1 andere Population
980.	2016-002017-22	A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with Advanced Cancers.. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002017-22	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
981.	2016-002057-38	A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002057-38	A1 andere Population
982.	2016-002122-36	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose Escalation Study of Teclistamab, a Humanized BCMA x CD3 Bispecific Antibody, in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002122-36	A1 andere Population
983.	2016-002138-63	A prospective, multi-center, controlled, double-blind study to evaluate the efficacy and tolerability of a steroid/antibiotic associated treatment following cataract extraction by means of phaco-emulsification.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002138-63	A1 andere Population
984.	2016-002676-27	Chemotherapy-free trastuzumab and pertuzumab in HER2-positive breast cancer: FDG-PET response-adapted strategy. The PHERGain study. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002676-27	A1 andere Population
985.	2016-002993-11	A single arm phase 2 multicenter study determining the response to Cabazitaxel in metastatic prostate cancer (mCRPC) patients with AR-V7 positive circulating tumor cells (CTCs). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002993-11	A1 andere Population
986.	2016-003141-28	ACE: Proof of concept Phase I/II trial of the CXCR2 antagonist AZD5069, administered in combination with enzalutamide, in patients with metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003141-28	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
987.	2016-003162-13	TRITON2: A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Rucaparib in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Associated with Homologous Recombination Deficiency. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003162-13	A1 andere Population
988.	2016-003291-47	A phase Ib/IIa clinical trial to combine the CSF1 receptor inhibitor pexidartinib with the androgen receptor antagonist enzalutamide in metastatic castration resistant prostate cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003291-47	A1 andere Population
989.	2016-003996-23	ODM-201 maintenance therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with one novel hormonal agent first line and nonprogressive disease after second line treatment with a taxane A multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase II trial. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003996-23	A1 andere Population
990.	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004461-47	A1 andere Population
991.	2016-004774-17	Impact of atorvastatin on prostate cancer progression after initiation of androgen deprivation therapy – lipid metabolism as a novel biomarker to predict prostate cancer progression – phase 3, double-blind randomized clinical trial. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004774-17	A2 andere Intervention
992.	2016-005134-29	A PHASE 4, RANDOMIZED, OPEN-LABEL TRIAL TO DESCRIBE THE SAFETY, TOLERABILITY, AND IMMUNOGENICITY OF 13- VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE FORMULATED IN MULTIDOSE VIALS WHEN GIVEN WITH ROUTINE PEDIATRIC VACCINES IN HEALTHY INFANTS IN INDIA. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005134-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
993.	2017-000040-17	Randomized, open-label and multicentric trial evaluating the non-inferiority of antiretroviral treatment taken 4 consecutive days per week versus continuous therapy 7/7 days per week in HIV-1 infected patients with controlled viral load under antiretroviral therapy. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000040-17	A1 andere Population
994.	2017-000099-27	Toxicity of first-line abiraterone versus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized clinical trial. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000099-27	A1 andere Population
995.	2017-000206-38	A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000206-38	A1 andere Population
996.	2017-000931-15	PERSEUS1: Phase II Trial of the Immune Checkpoint Inhibitor Pembrolizumab For Patients Suffering from Metastatic Prostate Cancer.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000931-15	A1 andere Population
997.	2017-001044-35	Immunogenicity and Safety of a Multi-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Children Aged 6 months to 17 Years. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001044-35	A1 andere Population
998.	2017-001110-29	A Phase 2a, Randomized, Partially-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Treatment With Multiple Doses of JNJ-56136379 as Monotherapy and in Combination With a Nucleos(t)ide Analog in Subjects With Chronic Hepatitis B Virus Infection. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001110-29	A1 andere Population
999.	2017-001606-14	A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001606-14	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1000.	2017-001626-17	A Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Either Rucaparib, Docetaxel, or Enzalutamide in Men with Castration-resistant Metastatic Prostate Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001626-17	A1 andere Population
1001.	2017-001980-19	A Phase 1b-2 Study to Evaluate Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Erdaftinib plus JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with Metastatic or Surgically Unresectable Urothelial Cancer with Selected FGFR Gene Alterations. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001980-19	A1 andere Population
1002.	2017-001992-22	Phase II open label randomised safety and efficacy study of the viral vectored ChAd-MVA 5T4 vaccine in combination with PD-1 checkpoint blockade in low- or intermediate-risk localized or locally advanced prostate cancer and advanced metastatic prostate cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001992-22	A2 andere Intervention
1003.	2017-002534-23	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002534-23	A1 andere Population
1004.	2017-002611-34	A Randomized, Open-label, Multicenter, Multiphase Study of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, Administered in Combination with Daratumumab, Compared with Daratumumab Alone in Subjects with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002611-34	A1 andere Population
1005.	2017-002641-29	A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation/Dose-Expansion, Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Subjects With Advanced Malignancies. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002641-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1006.	2017-003189-29	A phase II/III multicentric randomized trial, compared abiraterone + dexamethasone versus standard abiraterone + prednisone in patients resistant-castration in metastatic prostate cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003189-29	A1 andere Population
1007.	2017-003252-24	A Pilot Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Explore the Antiviral Activity, Clinical Outcomes, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of JNJ- 53718678 at Two Dose Levels in Non-Hospitalized Adult Subjects Infected With Respiratory Syncytial Virus. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003252-24	A1 andere Population
1008.	2017-003549-72	Phase II study of Irofulven in AR-targeted and Docetaxel-Pretreated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients, who have a Drug Response Predictor (DRP™) indicating a high likelihood of response to Irofulven. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003549-72	A1 andere Population
1009.	2017-003851-45	A Phase 1/2 Open-label Study in Patients with Arginase I Deficiency to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Intravenous AEB1102. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003851-45	A1 andere Population
1010.	2017-004034-29	A Phase I/II open-label, multi-center, dose-escalation study of safety, tolerability, pharmacokinetics, dosimetry, and response to repeat dosing of 177Lu-PSMA-R2 radio-ligand therapy in patients with prostate specific membrane antigen (PSMA) positive (68Ga-PSMA-R2) progressive metastatic castration-resistant prostate cancer, following previous systemic treatment.. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004034-29	A1 andere Population
1011.	2017-004639-35	A Phase III trial of acetylsalicylic acid and atorvastatin in patients with castrate-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004639-35	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1012.	2017-004915-38	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparatorcontrolled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 Followed by Administration of PNEUMOVAX™23 Six Months Later in Immunocompetent Adults Between 18 and 49 Years of Age at Increased Risk for Pneumococcal Disease (PNEU – DAY). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004915-38	A1 andere Population
1013.	2017-004927-56	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter Dose-ranging Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Antitumor Activity of SRA737 in Combination With Niraparib in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004927-56	A1 andere Population
1014.	2018-000285-10	An open-label Phase I/IIa study to evaluate the safety and efficacy of CCS1477 as monotherapy and in combination, in patients with advanced solid/metastatic tumours.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000285-10	A2 andere Intervention
1015.	2018-000459-41	VISION: An international, prospective, open label, multicenter, randomized Phase 3 study of 177LU-PSMA-617 in the treatment of patients with progressive PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000459-41	A1 andere Population
1016.	2018-000486-37	STRONG-HF: Safety, Tolerability and efficacy of Rapid Optimization, helped by NT-proBNP testing, of Heart Failure therapies. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000486-37	A1 andere Population
1017.	2018-000779-33	Effect of a reduced dose on cognitive side effects of enzalutamide in frail (m)CRPC patients. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000779-33	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1018.	2018-001149-15	Aqueous humour concentrations after topical application of combined levofloxacin dexamethasone eye drops and of its single components: a randomized, assessor-blinded, parallel-group study in patients undergoing cataract surgery - iPERME. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001149-15	A1 andere Population
1019.	2018-001162-42	A phase 2 open-label study to evaluate the efficacy of allogeneic human cord blood-derived mesenchymal stromal cells in maintaining remission after immunosuppressive therapy withdrawal in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001162-42	A1 andere Population
1020.	2018-001360-39	A Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab with Radiotherapy and Adjuvant Pembrolizumab in Patients with High-Risk, Localized Soft Tissue Sarcoma of the Extremity. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001360-39	A1 andere Population
1021.	2018-002249-13	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-209 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER OR ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002249-13	A1 andere Population
1022.	2018-002350-78	ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002350-78	A2 andere Intervention
1023.	2018-002587-28	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study of Pamiparib (BGB-290) for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) with Homologous Recombination Deficiency (HRD). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002587-28	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1024.	2018-003163-67	An Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of AEB1102 in Patients with Arginase I Deficiency. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003163-67	A1 andere Population
1025.	2018-003461-34	Randomised phase 2 trial of stereotactic body radiation therapy, SBRT, in combination with checkpoint inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003461-34	A1 andere Population
1026.	2018-003555-38	A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti-B7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination with MGA012 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003555-38	A1 andere Population
1027.	2018-003612-45	TREATMENT RESISTANCE FOLLOWING ANTI-CANCER THERAPIES (TRANSLATE). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003612-45	A1 andere Population
1028.	2018-003652-21	Interventional two arms open-label study for evaluating the diagnostic performance of PET PSMA in patients affected by biochemical recurrent prostate cancer.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003652-21	A2 andere Intervention
1029.	2018-003673-10	A Long-term, Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel-group, Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of PT027 Compared to PT007 Administered as Needed in Response to Symptoms in Symptomatic Adults and Children 4 Years of Age or Older with Asthma (MANDALA).. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003673-10	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1030.	2018-003734-32	A Phase 1b/2 Study of BXCL701, a Small Molecule Inhibitor of Dipeptidyl Peptidases (DPP), Administered in Combination with the Anti-Programmed Cell Death 1 (PD-1) Monoclonal Antibody Pembrolizumab (PEMBRO; Keytruda®) in Patients with mCRPC either Small Cell Neuroendocrine Prostate Cancer (SCNC; NEPC) or Adenocarcinoma Phenotype. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003734-32	A2 andere Intervention
1031.	2018-003787-31	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active - comparator-controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of V114 in Healthy Infants (PNEU-PED-EU-1). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003787-31	A1 andere Population
1032.	2018-003864-30	A Study to Evaluate the Safety and efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M in Adults with Immunotherapy Naive Metastatic Melanoma. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003864-30	A1 andere Population
1033.	2018-003866-14	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination with Nivolumab in Subjects with Non-small Cell Lung Cancer and Subjects with Metastatic Melanoma. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003866-14	A1 andere Population
1034.	2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) who have Progressed on a Next Generation Hormonal Agent (NHA) (KEYNOTE-921). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004116-22	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1035.	2018-004237-32	A Randomized, Open-Label, Study Drug-Dose Blind, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of JNJ-70033093 (BMS-986177), an Oral Factor XIa Inhibitor, Versus Subcutaneous Enoxaparin in Subjects Undergoing Elective Total Knee Replacement Surgery.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004237-32	A1 andere Population
1036.	2018-004321-86	First-in-human, dose titration and expansion trial to evaluate safety, immunogenicity and preliminary efficacy of W_pro1 (BNT112) monotherapy and in combination with cemiplimab in patients with prostate cancer.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004321-86	A1 andere Population
1037.	2018-004329-10	A Randomized, open-label, Phase 2 Study of Adjuvant Apalutamide or Standard of Care in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004329-10	A2 andere Intervention
1038.	2018-004365-13	A phase II randomized, open-label study comparing salvage radiotherapy in combination with 6 months of androgen-deprivation therapy (ADT) with LHRH agonist or antagonist versus anti-adrogen therapy (AAT) with apalutamide in patients with biochemical progression after radical prostatectomy (SAVE). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004365-13	A1 andere Population
1039.	2019-000695-41	A Phase 2a Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multi-center Study Investigating the Efficacy, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of JNJ-67953964 in Subjects with Major Depressive Disorder. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000695-41	A1 andere Population
1040.	2019-001144-22	PROCADE: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority, Efficacy and Safety Study of Oral HC-1119 versus Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001144-22	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1041.	2019-001340-22	A prospective, randomized, multicenter trial to compare a Taurolock™ based lock solution to a Citrate and Citrate/Urokinase based lock solution in tunneled hemodialysis catheters for the prevention of bacteremia and dysfunction. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001340-22	A1 andere Population
1042.	2019-001413-16	A Phase 3 Randomized Study Comparing JNJ-68284528, a Chimeric Antigen Receptor T cell (CAR-T) Therapy Directed Against BCMA, versus Pomalidomide, Bortezomib and Dexamethasone (PvD) or Daratumumab, Pomalidomide and Dexamethasone (DPd) in Subjects with Relapsed and Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001413-16	A1 andere Population
1043.	2019-001509-25	A Two-Part Study With a Birth Cohort (Observational Stage) for Early Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus (RSV), Followed by an Optional Phase 2a, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (Interventional Stage) to Evaluate the Antiviral Activity, Clinical Outcomes, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of JNJ-53718678 in Infants With Acute Respiratory Tract Infection due to RSV. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001509-25	A1 andere Population
1044.	2019-001551-39	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Clinical Outcomes, Antiviral Activity, Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of JNJ-53718678 in Adult and Adolescent Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients with Respiratory Syncytial Virus Infection of the Upper Respiratory Tract. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001551-39	A1 andere Population
1045.	2019-001683-29	Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study Investigating the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-61393215 as Adjunctive Treatment in Adults with Major Depressive Disorder with Anxious Distress with Suboptimal Response to Standard Antidepressants. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001683-29	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1046.	2019-002104-40	A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002104-40	A1 andere Population
1047.	2019-002161-36	A Randomized, Controlled, Open-Label Phase 3 Study of Melflufen in combination with Daratumumab Compared with Daratumumab in Patients with Relapsed or Relapsed-Refractory Multiple Myeloma. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002161-36	A1 andere Population
1048.	2019-002236-91	Place des inhibiteurs de la transcriptase inverse dans le traitement du psoriasis Essai « preuve de concept biologique ». EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002236-91	A1 andere Population
1049.	2019-002503-17	A Randomized, Double-masked, Phase 3 Study of ABP 938 Efficacy and Safety Compared to Aflibercept (Eylea®) in Subjects with Neovascular Age-related Macular Degeneration. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002503-17	A1 andere Population
1050.	2019-002674-31	A Randomized, Double blind, Placebo-controlled Phase 2b Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of 48-week Study Intervention With JNJ-73763989+JNJ-56136379+Nucleos(t)ide Analog (NA) Regimen Compared to NA Alone in e Antigen-negative Virologically Suppressed Participants With Chronic Hepatitis B Virus Infection. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002674-31	A1 andere Population
1051.	2019-003302-27	A Phase 2b/3, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled 48 week Safety and Efficacy trial of ANAVEX2-73 for the Treatment of Early Alzheimer's Disease (AD).. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003302-27	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1052.	2019-003485-40	ACTION: Phase I/II Trial of Abiraterone Acetate in Combination with Tildrakizumab (anti-IL23 targeting monoclonal antibody) in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003485-40	A1 andere Population
1053.	2019-003761-17	A RANdomized, open label, multicenter study of Docetaxel versus an Androgen Receptor-targeted agent (abiraterone or enzalutamide) as first-line of therapy in mCRPC patients with adverse prognostic factors (RADAR-1 CRPC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003761-17	A1 andere Population
1054.	2019-004213-13	A phase 1-2 dose-escalation and expansion study of ST101 in patients with advanced unresectable and metastatic solid tumors. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004213-13	A1 andere Population
1055.	2019-004683-22	Daratumumab as a treatment for adult immune thrombocytopenia. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004683-22	A1 andere Population
1056.	2019-004817-15	A prospective, biomarker-based, clinical trial in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004817-15	A1 andere Population
1057.	2019-004978-26	A Phase 2, randomized, open-label, multicenter study to evaluate efficacy, pharmacokinetics, safety, and tolerability of response-guided treatment with JNJ-73763989 + JNJ-56136379 + nucleos(t)ide analog regimen with or without pegylated interferon alpha-2a in treatment-naïve patients with HBeAg positive chronic hepatitis B virus infection and normal ALT.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004978-26	A1 andere Population
1058.	2020-000076-37	Lutetium-177-PSMA in Oligo-metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000076-37	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1059.	2020-000121-37	A Prospective Study on 18F-DCFPyL PET/CT Imaging in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000121-37	A2 andere Intervention
1060.	2020-000290-24	CYCLONE 1: A Phase 2 Study of Abemaciclib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Previously Treated with a Novel Hormonal Agent and Taxane-based Chemotherapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000290-24	A1 andere Population
1061.	2020-000348-77	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000348-77	A1 andere Population
1062.	2020-000851-11	Frequency and Intensity of local reactions in patients treated with 4% 5-FU vs 4% 5-FU associated with an emollient cream: a randomised, controlled clinical trial. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000851-11	A1 andere Population
1063.	2020-000936-23	Multi-centre, adaptive, randomized trial of the safety and efficacy of treatments of COVID-19 in hospitalized adults. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000936-23	A1 andere Population
1064.	2020-001001-22	A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multi-Center, International Study of Durvalumab Given Concurrently With Definitive Chemoradiation Therapy in Patients With Locally Advanced, Unresectable Esophageal Squamous Cell Carcinoma (KUNLUN) NOTE. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001001-22	A1 andere Population
1065.	2020-001310-38	A randomized, prospective, open label clinical trial on the use of convalescent plasma compared to best supportive care in patients with severe COVID-19. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001310-38	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1066.	2020-002021-28	A Multicenter, Open-Label, Parallel, Phase 1b/2a Study of PLX2853 in Combination with Abiraterone Acetate and Prednisone and Phase 1b/2a Study of PLX2853 in Combination with Olaparib in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002021-28	A1 andere Population
1067.	2020-002027-10	A prospective, multicenter, randomized PHASE II clinical trial of enzalutamide treatment to decrease the morbidity in patients with Corona virus disease 2019 (COVID-19). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002027-10	A1 andere Population
1068.	2020-003663-26	A double-blind randomised phase III trial evaluating the efficacy of ADT +/- darolutamide in de novo metastatic prostate cancer patients with vulnerable functional ability and not elected for docetaxel or androgen receptor targeted agents. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003663-26	A1 andere Population
1069.	2020-003698-24	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-40411813 as Adjunctive Therapy in Subjects with Focal Onset Seizures with Suboptimal Response to Levetiracetam or Brivaracetam. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003698-24	A1 andere Population
1070.	2020-003796-17	An Open-Label Brain Imaging and Cognition Study to Determine Changes in Cerebral Perfusion and Cognition After Oral Administration of CST-103 or CST-139. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003796-17	A1 andere Population
1071.	2020-003951-13	Randomized, open-label and multicentric trial evaluating the non-inferiority of antiretroviral dual therapy taken 4 consecutive days per week versus antiretroviral dual therapy 7/7 days per week in HIV-1 infected patients with controlled viral load under antiretroviral dual therapy ANRS 177 DUETTO. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003951-13	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1072.	2020-003968-56	PSMAAddition : An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study comparing 177Lu-PSMA-617 in combination with Standard of Care, versus Standard of Care alone, in adult male patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003968-56	A2 andere Intervention
1073.	2020-003969-19	PSMAfore : A phase III, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing 177Lu-PSMA-617 vs. a Change of androgen receptor-directed therapy in the Treatment of Taxane Naïve Men with Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003969-19	A1 andere Population
1074.	2020-005087-66	The Effect of Enzalutamide on Oxycodone Metabolism in Men with Prostate Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005087-66	A5 anderer Studientyp
1075.	2020-006067-28	A Phase II, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Crossover, Study of the Pharmacodynamic Effects of CST-103 co-administered with CST-107 on the Central Nervous System in Subjects with Neurodegenerative Disorders. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-006067-28	A1 andere Population
1076.	2021-000129-28	A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ADJUVANT GIREDESTRANT COMPARED WITH PHYSICIAN'S CHOICE OF ADJUVANT ENDOCRINE MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HER2-NEGATIVE EARLY BREAST CANCER.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000129-28	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1077.	2021-000248-23	TALAPRO-3: A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, STUDY OF TALAZOPARIB WITH ENZALUTAMIDE VERSUS PLACEBO WITH ENZALUTAMIDE IN MEN WITH DDR GENE MUTATED METASTATIC CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000248-23	A2 andere Intervention
1078.	2021-000520-35	Multiparametric assessment of bone response in mCRPC patients treated with Cabozantinib upon progression to chemotherapy and next generation hormonal agents: a phase II study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000520-35	A1 andere Population
1079.	2021-000689-14	The Finnish National Study to Facilitate Patient Access to Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000689-14	A2 andere Intervention
1080.	2021-000943-30	Randomized phase II study evaluating the clinical utility of switching from prednisone to dexamethasone after initial biochemical progression in patients with hormone-sensitive metastatic prostate cancer treated with abiraterone. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000943-30	A2 andere Intervention
1081.	2021-001205-73	A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase II Study to Evaluate Senaparib Maintenance in mCRPC Patients with Homologous Recombination Repair Gene Alterations after Docetaxel Treatment. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001205-73	A1 andere Population
1082.	2021-001488-25	A Phase 1, Multicenter, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of Intravenously Administered FHD-609 in Subjects with Advanced Synovial Sarcoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001488-25	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1083.	2021-001789-39	A Phase 1 and 2a open-label trial to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, immunogenicity, and antitumor activity of LAVA-1207, a PSMA-targeting bispecific $\gamma\delta$ -T cell engager, alone or with low dose interleukin-2 or Pembrolizumab, in patients with therapy refractory metastatic castration resistant prostate cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001789-39	A1 andere Population
1084.	2021-001990-22	An Investigator-Initiated, Phase II, Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Prospective Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Alternating Bortezomib-Based Regimens in Combination with DaratUMumab followed by Maintenance with Daratumumab in the Frontline Setting of Primary Plasma Cell LEukemIA: A Trial of the Greek Myeloma Study Group. The "EUMELEIA" Study. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001990-22	A1 andere Population
1085.	2021-003284-10	A Phase 3 Randomized Study Comparing Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Ciltacabtagene Autoleucel versus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (DVRd) followed by Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Participants with Newly Diagnosed Multiple Myeloma who are Transplant Eligible. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003284-10	A1 andere Population
1086.	2021-003523-16	A feasibility trial investigating inductive Apalutamide therapy combined with radical prostatectomy in patients with locally advanced T4 high risk prostate cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003523-16	A2 andere Intervention
1087.	2021-005201-27	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005201-27	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1088.	2021-005528-39	A Phase 2b Randomized, Double-blind, Active-and Placebo-controlled, Parallel-group, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Induction and Maintenance Combination Therapy with Guselkumab and Golimumab in Participants with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005528-39	A1 andere Population
1089.	2021-005604-35	NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) - Phase 2 Subprotocol of JNJ-42756493 (Erdafitinib) in Patients With Tumors Harboring FGFR1/2/3/4 Alterations. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005604-35	A1 andere Population
1090.	2021-006621-22	A Randomised Open-Label Trial of Early, Very High-Titre Convalescent Plasma Therapy in Clinically Vulnerable Individuals with Mild COVID-19 as model of early treatment in a pandemic with a new pathogen – Trial in Germany. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006621-22	A1 andere Population
1091.	2021-006674-22	AD ASTRA (Androgen Deprivation with Apalutamide and STereotactic RAdiotherapy) Prospective institutional phase II study of efficacy and safety of androgen deprivation with apalutamide in high-risk prostate cancer patients treated with extremely hypofractionated stereotactic radiotherapy.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006674-22	A2 andere Intervention
1092.	2022-000082-41	Impact of pitavastatin use in prostate cancer patients treated with new generation androgen therapy: multicenter clinical trial. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000082-41	A2 andere Intervention
1093.	2022-001067-27	A multicenter, international, randomized, placebo controlled, double-blind, parallel group and event driven Phase 3 study of the oral FXIa inhibitor asundexian (BAY 2433334) for the prevention of ischemic stroke in male and female participants aged 18 years and older after an acute non-cardioembolic ischemic stroke or high-risk TIA. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001067-27	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
1094.	2022-001410-20	Determining the clinical relevance of the interaction between enzalutamide and the opioid morphine and the DOAC edoxaban to improve rational pharmacological care of patients with prostate cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001410-20	A2 andere Intervention
1095.	2022-002407-37	An open-label, multicentre, integrated Phase 1 & 2 study to evaluate the safety, tolerability, radiation dosimetry and anti-tumour activity of Lutetium (177Lu) rhPSMA-10.1 injection in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002407-37	A1 andere Population
1096.	2022-003722-45	A Phase 3 Open-Label Study of Safety of Weekly Subcutaneous Pegzilarginase in Subjects with Arginase 1 Deficiency. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003722-45	A1 andere Population
1097.	2022-003792-41	A randomized phase II trial of docetaxel or cabazitaxel with or without darolutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003792-41	A1 andere Population

Darolutamid + ADT + Docetaxel

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	114	114 (Nr. 1 – 114)	0
EU-CTR	34	34 (Nr. 115 – 148)	0
Summe	148	148	0

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01317641	Safety and Pharmacokinetics of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Multiple Dose Escalation Study With a Randomised Phase II Expansion Component. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01317641	A1 andere Population
2.	NCT01429064	Safety and Tolerability of ODM-201 in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer: Open, Non-randomised, Uncontrolled, Multicentre, Extension Study to Study 3104001. ClinicalTrials.gov. 1-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01429064	A5 anderer Studientyp
3.	NCT01784757	A Bioavailability Study of ODM-201 Formulations With a Safety and Tolerability Extension Component in Subjects With Metastatic Chemotherapy-naïve Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01784757	A1 andere Population
4.	NCT02200614	A Multinational, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Efficacy and Safety Study of Darolutamide (ODM-201) in Men With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02200614	A1 andere Population
5.	NCT02363855	An Open Label Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of BAY 1841788 in Japanese Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02363855	A5 anderer Studientyp
6.	NCT02418650	A Two-Part Open-Label, Single-Centre Mass Balance, Pharmacokinetics, Biotransformation and Absolute Bioavailability Study of ODM-201 in Healthy Male Subjects. ClinicalTrials.gov. 5-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02418650	A5 anderer Studientyp
7.	NCT02671097	A Phase 1, Open Label, Fixed-sequence Study to Evaluate the Effect of BAY1841788 (ODM-201) on Drug Transporters Using Rosuvastatin as Probe Substrate and to Assess Pharmacokinetics and Safety of BAY1841788 in Female and Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02671097	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
8.	NCT02799602	A Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Phase III Study of Darolutamide (ODM-201) Versus Placebo in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02799602	A3 andere Vergleichstherapie
9.	NCT02894385	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of BAY 1841788 (ODM-201) in Male Subjects With Hepatic Impairment, Renal Impairment and Normal Hepatic and Renal Function. ClinicalTrials.gov. 9-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02894385	A5 anderer Studientyp
10.	NCT02933801	ODM-201 Maintenance Therapy in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Previously Treated With Novel Hormonal Agents and Non-progressive Disease After Subsequent Treatment With a Taxane: A Multicenter Randomized Double-blind Placebo-controlled Phase II Trial.. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02933801	A1 andere Population
11.	NCT02972060	A Phase 2 Randomized Open-Label Study of Oral Darolutamide (ODM-201) vs. Androgen Deprivation Therapy (ADT) With LHRH Agonists or Antagonist in Men With Hormone Naive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02972060	A2 andere Intervention
12.	NCT03004534	A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201). ClinicalTrials.gov. 9-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03004534	A5 anderer Studientyp
13.	NCT03048110	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of a Probe CYP3A4 Inhibitor and Inducer on the Pharmacokinetics of BAY1841788 (ODM 201) in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03048110	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
14.	NCT03237416	A Phase I, Non-randomized, Open-label, Fixed-sequence Study to Investigate the Effect of Darolutamide (ODM-201) on the Pharmacokinetics of a Probe Substrate of CYP3A4 and P-gp in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 8-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03237416	A5 anderer Studientyp
15.	NCT03314324	A Study of Patient Preference Between ODM-201 and Enzalutamide in Men With Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03314324	A1 andere Population
16.	NCT03383679	A Randomized Phase 2 Study in Patients With Triple-negative Androgen Receptor Positive Locally Recurrent (Unresectable) or Metastatic Breast Cancer Treated With Darolutamide or Capecitabine. ClinicalTrials.gov. 3-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03383679	A1 andere Population
17.	NCT03385655	Prostate Cancer Biomarker Enrichment and Treatment Selection (PC-BETS) Study. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03385655	A5 anderer Studientyp
18.	NCT03551782	An Open-label, Multicenter, Phase 1b Study of JNJ-63723283, a PD-1 Inhibitor, Administered in Combination With Apalutamide in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-28. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03551782	A5 anderer Studientyp
19.	NCT03568656	An Open-label Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CCS1477 as Monotherapy and in Combination, in Patients With Advanced Solid/Metastatic Tumours.. ClinicalTrials.gov. 7-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03568656	A5 anderer Studientyp
20.	NCT03704519	A Phase I, Randomized, Placebo-controlled, Open-label, Three Period Crossover Study to Investigate the Effect of Darolutamide and Enzalutamide on Cerebral Blood Flow in Healthy Male Volunteers.. ClinicalTrials.gov. 0-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03704519	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
21.	NCT03724747	A Phase 1, Open-label, First-in-human, Multi-center, Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Anti-tumor Activity of a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate, BAY 2315497 Injection Alone, and in Combination With Darolutamide (BAY 1841788), in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03724747	A5 anderer Studientyp
22.	NCT03878524	Serial Measurements of Molecular and Architectural Responses to Therapy (SMMART) Trial: PRIME. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03878524	A5 anderer Studientyp
23.	NCT03903835	ProBio: An Outcome-adaptive and Randomized Multi-arm Biomarker Driven Study in Patients With Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03903835	A2 andere Intervention
24.	NCT04025372	INTREPID (INTERmediate Risk Erection Preservation Trial): A Randomized Trial of Radiation Therapy and Darolutamide for Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04025372	A2 andere Intervention
25.	NCT04070209	The Role of Therapeutic Layering of Stereotactic Body Radiotherapy on Darolutamide in the Management of Oligoprogressive Castration Resistant Prostate Cancer: a Pilot Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 0-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04070209	A5 anderer Studientyp
26.	NCT04104893	A Phase 2 Study of a Checkpoint Inhibitor in Men With Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Characterized by a Mismatch Repair Deficiency or Biallelic CDK12 Inactivation. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04104893	A5 anderer Studientyp
27.	NCT04122976	Darolutamide Observational Study in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04122976	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
28.	NCT04136353	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate (ANZUP1801): A Randomised Phase 3 Double-blind, Placebo-controlled Trial of Adding Darolutamide to Androgen Deprivation Therapy and Definitive or Salvage Radiation in Very High Risk, Clinically Localised Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 3-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04136353	A2 andere Intervention
29.	NCT04157088	A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 2b Study to Evaluate Physical Function, Including Balance and Daily Activity, in Participants With Castration-resistant Prostate Cancer Treated With Darolutamide or Enzalutamide. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04157088	A1 andere Population
30.	NCT04176081	A Prospective, Randomized, Open-label, Multi-centre, Phase II Trial Evaluating IDC/SchLAP1 as a Biomarker for Prediction of Response to Intensified Combined Modality Treatment. ClinicalTrials.gov. 7-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04176081	A2 andere Intervention
31.	NCT04237584	ESCALATE, A Phase III Randomized Study Comparing Enzalutamide or Darolutamide With Radium-223 vs Enzalutamide or Darolutamide With Placebo and the Effect Upon Symptomatic Skeletal Event-Free Survival for mCRPC Patients. ClinicalTrials.gov. 6-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04237584	A1 andere Population
32.	NCT04319783	Darolutamide + Consolidation Radiotherapy in Advanced Prostate Cancer Detected by PSMA. ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04319783	A1 andere Population
33.	NCT04335682	A Randomized Phase II Study of Androgen Receptor Directed Therapy on COGNitive Function in Patients Treated With Darolutamide or Enzalutamide (ARACOG). ClinicalTrials.gov. 8-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04335682	A1 andere Population
34.	NCT04464226	An Open-label, Single Arm, Roll-over Study to Provide Continued Treatment With Darolutamide in Participants Who Were Enrolled in Previous Bayer Sponsored Studies. ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04464226	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
35.	NCT04484818	A Phase III Double Blinded Study of Early Intervention After RADICAL ProstaTEctomy With Androgen Deprivation Therapy With or Without Darolutamide vs. Placebo in Men at Highest Risk of Prostate Cancer Metastasis by Genomic Stratification (ERADICATE). ClinicalTrials.gov. 3-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04484818	A1 andere Population
36.	NCT04495179	A Phase II, Open-label, Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination With Durvalumab and in Combination With Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC). ClinicalTrials.gov. 8-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04495179	A5 anderer Studientyp
37.	NCT04558866	Extreme Bipolar Androgen Therapy With Darolutamide and Testosterone Cypionate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (ExBAT Trial). ClinicalTrials.gov. 6-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04558866	A5 anderer Studientyp
38.	NCT04641078	Stereotactic Body Radiotherapy With or Without Darolutamide for OligoRecurrent Prostate Cancer: a Randomized Phase II Trial (DART). ClinicalTrials.gov. 2-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04641078	A2 andere Intervention
39.	NCT04729114	Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of Intramuscular PRL-02 Depot in Patients With Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04729114	A5 anderer Studientyp
40.	NCT04736199	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Darolutamide in Addition to Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Men With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). ClinicalTrials.gov. 2-23. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04736199	A3 andere Vergleichstherapie
41.	NCT04737109	A Single Arm, Phase I/II Trial of Neoadjuvant Androgen Deprivation, Darolutamide, and Ipatasertib in Men With Localized, High Risk Prostate Cancer Big Ten Cancer Research Consortium BTCRC-GU19-404. ClinicalTrials.gov. 7-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04737109	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
42.	NCT04916613	A Double-blind Randomised Phase III Trial Evaluating the Efficacy of ADT +/- Darolutamide in de Novo Metastatic Prostate Cancer Patients With Vulnerable Functional Ability and Not Elected for Docetaxel or Androgen Receptor Targeted Agents. ClinicalTrials.gov. 4-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04916613	A7 anderer Publikationstyp
43.	NCT04925648	PICAASO / CA180-722: Psma Intensity Can be Altered by Androgen and Phospho-SrC Obstruction. ClinicalTrials.gov. 0-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04925648	A5 anderer Studientyp
44.	NCT05050084	Parallel Phase III Randomized Trials of Genomic-Risk Stratified Unfavorable Intermediate Risk Prostate Cancer: De-Intensification and Intensification Clinical Trial Evaluation (GUIDANCE). ClinicalTrials.gov. 2-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05050084	A2 andere Intervention
45.	NCT05059236	Open-label Study of Androgen Receptor Inhibition With dArolutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Using an External Control Arm. ClinicalTrials.gov. 1-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05059236	A5 anderer Studientyp
46.	NCT05116475	Evaluation of dAroLutamide Addition to anDrogen Deprivation Therapy and radIation Therapy in Newly Diagnosed Prostate Cancer With Pelvic Lymph Nodes Metastases. ClinicalTrials.gov. 8-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05116475	A2 andere Intervention
47.	NCT05171387	A Single-arm, Open-label Phase 2 Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Chinese Participants With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05171387	A5 anderer Studientyp
48.	NCT05202301	Medication Adherence and Discontinuation Among Patients With Prostate Cancer Who Initiated Second Generation Androgen Receptor Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 1-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05202301	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
49.	NCT05209243	Phase III Study of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) Plus Standard of Care in Castration Sensitive Oligometastatic Prostate Cancer Patients.. ClinicalTrials.gov. 1-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05209243	A2 andere Intervention
50.	NCT05249712	Medical Ethics Committee of Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05249712	A5 anderer Studientyp
51.	NCT05272709	CURATE: A Cancer Research UK Phase I/II, Dose Escalation and Expansion Trial of TT-702, A Selective Adenosine A2BR Antagonist, Given Orally as a Monotherapy Agent and in Combination, in Patients With Advanced Solid Tumours. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05272709	A5 anderer Studientyp
52.	NCT05346848	A Randomized Non-comparative Phase II Multicentric Trial on Short Term Darolutamide (ODM-201) Concomitant to Radiation Therapy for Patients With Intermediate Unfavorable Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-24. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05346848	A2 andere Intervention
53.	NCT05348876	A Single-arm, Open-label Phase 4 Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy for Participants in India With High-risk Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 8-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05348876	A5 anderer Studientyp
54.	NCT05362149	DEAR: Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide in the Real-world for Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC). ClinicalTrials.gov. 4-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05362149	A1 andere Population
55.	NCT05367440	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination With New Hormonal Agents in Patients With Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). ClinicalTrials.gov. 6-02. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05367440	A5 anderer Studientyp
56.	NCT05413421	An Open-Label, Phase 1/1b Study of ORIC-944 As a Single Agent or in Combination with an Androgen Receptor Pathway Inhibitor in Patients with Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05413421	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
57.	NCT05519449	A Phase 1, Open-Label, Multicenter Study of JANX007 in Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 9-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05519449	A1 andere Population
58.	NCT05526248	A 2-stage, Lead-in and Randomized, Phase 2, Open-label Study of Darolutamide Versus Enzalutamide as Monotherapy on Testosterone Levels Change in Men With Hormone-Naïve Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05526248	A2 andere Intervention
59.	NCT05612880	Assessing Physical Function Following Androgen Receptor Signaling Inhibitor Treatment for Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 0-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05612880	A5 anderer Studientyp
60.	NCT05617885	A Phase 1/2 Study of Darolutamide and Abemaciclib in High-Risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05617885	A1 andere Population
61.	NCT05647564	PET/CT Characterization of Treatment Resistance of AR-targeted Therapies in mCRPC. ClinicalTrials.gov. 3-06. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05647564	A5 anderer Studientyp
62.	NCT05669664	A Phase 2 Study of Darolutamide in Combination With Leuprolide Acetate in Hormone-Therapy Naïve Recurrent and/or Metastatic Androgen Receptor (AR) Positive Salivary Gland Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05669664	A1 andere Population
63.	NCT05676203	A Randomised, Phase 3 Trial Comparing 3-weekly Docetaxel 75 mg/m ² (in a 3 Week Cycle) Versus 2-weekly Docetaxel 50 mg/m ² (in a 4 Week Cycle) in Combination With Darolutamide + ADT in Patients With mHSPC. ClinicalTrials.gov. 5-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05676203	A2 andere Intervention
64.	NCT05683964	Understanding the Interaction Between Androgen Receptor Signaling and Prostate-Specific Membrane Antigen Expression. ClinicalTrials.gov. 1-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05683964	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
65.	NCT05694819	Phase II Study of Darolutamide (ODM-201) in Patients With Androgen Receptor-positive Salivary Gland Carcinoma (Discovery Study). ClinicalTrials.gov. 4-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05694819	A2 andere Intervention
66.	NCT05762536	A Randomized Phase II Trial of Docetaxel or Cabazitaxel With or Without Darolutamide in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05762536	A1 andere Population
67.	NCT05771896	A Phase III Randomized Study Comparing the Combination of Darolutamide With Radium-223 or Placebo and the Effect on Radiological Progression-Free Survival for Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC). ClinicalTrials.gov. 3-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05771896	A2 andere Intervention
68.	NCT05794906	A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Darolutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Compared With Placebo Plus ADT in Patients With High-risk Biochemical Recurrence (BCR) of Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05794906	A1 andere Population
69.	NCT05818683	A Phase 1b Study of JNJ-78278343, a T-cell Redirecting Agent Targeting Human Kallikrein 2 (KLK2), in Combination With Either JNJ-63723283 (Cetrelimab), Taxane Chemotherapy, or Androgen Receptor Pathway Inhibitors for Metastatic Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 4-26. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05818683	A1 andere Population
70.	NCT05826509	SURgery With or Without dARolutamide in High-risk and/or Locally Advanced Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05826509	A2 andere Intervention
71.	NCT05849298	An International Prospective Open-label, Multi-center, Randomized, Non-comparative Phase II Study of Lutetium [177Lu] Vipivotide Tetraxetan (AAA617) Alone and Lutetium [177Lu] Vipivotide Tetraxetan (AAA617) in Combination With Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Patients With PSMA PET Scan Positive Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05849298	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
72.	NCT05900973	A Phase 2 Trial of Darolutamide as a Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Enhancer in Patients With Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 7-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05900973	A5 anderer Studientyp
73.	NCT05938270	An Open-label, Randomised, Phase-I, Multi-Centre Study to Investigate the Biological Effects of Saruparib (AZD5305) Alone, Darolutamide Alone, and in Combination Given Prior to Radical Prostatectomy in Men With Newly Diagnosed Prostate Cancer (ASCERTAIN). ClinicalTrials.gov. 9-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05938270	A2 andere Intervention
74.	NCT05974774	Intermittent Androgen Deprivation Therapy in the Era of AR Pathway Inhibitors; a Phase 3 Pragmatic Randomized Trial.. ClinicalTrials.gov. 5-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05974774	A3 andere Vergleichstherapie
75.	NCT05999968	A Phase 1b Study of Abemaciclib Plus Darolutamide in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05999968	A5 anderer Studientyp
76.	NCT06010914	Drug Use Investigation of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel in Patients With Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). ClinicalTrials.gov. 0-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06010914	A5 anderer Studientyp
77.	NCT06013475	Use of Darolutamide, Enzalutamide and Apalutamide for Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC) - EXTension of the DEAR Real-world Study (NCT05362149). ClinicalTrials.gov. 8-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06013475	A1 andere Population
78.	NCT06029036	A Phase II, Multi-center, Single-arm, Prospective Study of Darolutamide + ADT Prior to Radical Prostatectomy (RP) in High-risk/Very High-risk Localized Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 8-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06029036	A5 anderer Studientyp
79.	NCT06120491	A Randomized, 2-cohort, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Study of Saruparib (AZD5305) in Combination With Physician's Choice New Hormonal Agents in Patients With HRRm and Non-HRRm Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (EvoPAR-Prostate01). ClinicalTrials.gov. 1-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06120491	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
80.	NCT06169124	A Phase II Study of Androgen Receptor (AR) Inhibition by Darolutamide in Combination With Leuprolide Acetate and Exemestane in Recurrent Adult-Type Ovarian Granulosa Cell Tumor. ClinicalTrials.gov. 2-08. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06169124	A5 anderer Studientyp
81.	NCT06173362	A Pragmatic Phase II Study Evaluating Tolerability in Prostate Cancer Patients Treated With Abiraterone + Prednisone or Darolutamide. ClinicalTrials.gov. 1-09. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06173362	A5 anderer Studientyp
82.	NCT06177015	Randomized Controlled Study on the Efficacy and Safety of Intermittent Darolutamide Treatment in the Triple Therapy of Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06177015	A2 andere Intervention
83.	NCT06190899	A Phase 1/2, Open-Label, Randomized, Dose Finding and Dose Expansion Study of Gedatolisib in Combination With Darolutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06190899	A1 andere Population
84.	NCT06204302	ARI Treatment Use and Outcomes in Non-metastatic Prostate Cancer (nmPC) Patients in the US. ClinicalTrials.gov. 1-05. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06204302	A1 andere Population
85.	NCT06276465	Combination of Darolutamide and Stereotactic Body Radiation Therapy in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer and Oligometastases on Functional Imaging. ClinicalTrials.gov. 0-07. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06276465	A1 andere Population
86.	NCT06282588	Treatment of High-Risk Prostate Cancer Guided by Novel Diagnostic Radio- and Molecular Tracers (THUNDER): A Two-part Phase 2/ 3 Trial. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06282588	A2 andere Intervention
87.	NCT06306612	Systemic Therapy Combined With Cytoreductive Prostatectomy for the Treatment of de Novo Poly-metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: A Prospective, Open-label Randomized Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 3-21. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06306612	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
88.	NCT06320067	Studying Treatments in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Androgen Receptor Signalling Inhibitors (ARSI) for Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug and Radiation Efficacy: A 2nd Multi-arm Multi-stage Randomised Controlled Trial (STAMPEDE2).. ClinicalTrials.gov. 6-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06320067	A2 andere Intervention
89.	NCT06334120	Post-marketing Surveillance Study for Approved Darolutamide Use in Korean Patients. ClinicalTrials.gov. 9-25. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06334120	A5 anderer Studientyp
90.	NCT06350825	Evaluating the Efficacy and Safety of Cytoreductive Prostatectomy Combined With Triple or Dual Systemic Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06350825	A2 andere Intervention
91.	NCT06378866	Dynamic Investigator Initiated Enterprise (DIVINE) in Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 6-03. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06378866	A2 andere Intervention
92.	NCT06401980	Addition of Darolutamide to First Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): a Randomized Open Label Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06401980	A1 andere Population
93.	NCT06430411	Outcomes of Local Treatment for Oligometastatic Prostate Cancer Diagnosed Using PSMA PET Imaging: OLIGOMET Study. ClinicalTrials.gov. 5-31. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06430411	A5 anderer Studientyp
94.	NCT06435702	A Prospective Observational Cohort Study of Efficacy and Safety of Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Prostate Cancer Patients With Lymph Node-positive After Radical Prostatectomy. ClinicalTrials.gov. 6-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06435702	A5 anderer Studientyp
95.	NCT06446401	Longitudinal Evaluation of Adding Docetaxel to ADT and Novel Hormone Treatment for Patients With High Volume Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer in Order to Assess Relative Effectiveness: the Case of "Triple" Versus "Double" Therapy. ClinicalTrials.gov. 0-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06446401	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
96.	NCT06463457	Comeback From Long course ADT With RELugolix and Darolutamide in Hormone-sensitive Prostate Cancer (CLEARED). ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06463457	A5 anderer Studientyp
97.	NCT06473259	Evaluation of Clinical Outcomes of Chemotherapy or Androgen-receptor Targeting Therapy (Alone or in Combination) or Radiotherapy on the Primary Tumor in Combination With Androgen Deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Multicenter Observational Study of Patients Undergoing Treatment in Clinical Practice in Italian Hospitals. ClinicalTrials.gov. 2-16. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06473259	A5 anderer Studientyp
98.	NCT06496581	A Randomized Phase III Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Standard of Care +/- 177Lu-PSMA617 in de Novo Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients Having a PSA ≥ 0.2 ng/mL at 6-8 Months After Systemic Treatment Initiation. ClinicalTrials.gov. 9-12. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06496581	A2 andere Intervention
99.	NCT06498921	Retrospective Observational Study With NUBEQA® (Darolutamide) for the Treatment of Adult Men With Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) in Combination With ADT and Docetaxel in BELGIUM. ClinicalTrials.gov. 7-15. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06498921	A5 anderer Studientyp
100.	NCT06575257	Neoadjuvant ADT +/- Darolutamide Followed by Radical Prostatectomy for High-risk Prostate Cancer: a Randomized, Open Label Trial. ClinicalTrials.gov. 5-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06575257	A2 andere Intervention
101.	NCT06585007	Metastasis-directed Therapy in Oligoprogressive Castration-refractory Prostate Cancer: a Randomized Phase 3 Trial. ClinicalTrials.gov. 2-19. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06585007	A1 andere Population
102.	NCT06592924	A Randomized Phase III Clinical Trial for the Addition of Docetaxel to Androgen Receptor Pathway Inhibitors in Patients With Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer and Suboptimal PSA Response. ClinicalTrials.gov. 5-30. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06592924	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
103.	NCT06594926	Evaluating the Efficacy of Bipolar Androgen Therapy in Extending Metastasis-free Survival in Patients With M0 Castrate-resistant Prostate Cancer With PSA Progression But Not Radiological or Clinical Progression on Darolutamide. ClinicalTrials.gov. 8-14. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06594926	A5 anderer Studientyp
104.	NCT06625970	A Randomized Phase III Trial With a Factorial Design Evaluating the Efficacy and Safety of Darolutamide and Stereotactic Dose Escalated Radiotherapy in Patients With Localized Prostate Cancer and High-risk Features of Relapse, From the Prostate Cancer Consortium in Europe (PEACE). ClinicalTrials.gov. 5-04. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06625970	A2 andere Intervention
105.	NCT06627530	A Randomized Trial of Neoadjuvant Leuporelin, Darolutamide or Both Prior to Radical Prostatectomy for Intermediate or High-risk Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 2-17. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06627530	A2 andere Intervention
106.	NCT06631521	Neoadjuvant Darolutamide and Relugolix Combination Preceding Radical Prostatectomy for High Risk Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: A Phase I/Ib Trial. ClinicalTrials.gov. 0-22. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06631521	A5 anderer Studientyp
107.	NCT06652607	Evaluation of Biochemical Response as Prognostic Factor in Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer and Analysis of Baseline Characteristics Between Patients With or Without PSA Value of 0.2 ng/dl.. ClinicalTrials.gov. 2-20. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06652607	A5 anderer Studientyp
108.	NCT06660862	DAROSTEP: Evaluating Step Counts as a Biomarker and Its Relationship on Treatment Outcomes in Vulnerable Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer on Darolutamide and Androgen Deprivation Therapy. ClinicalTrials.gov. 5-11. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06660862	A2 andere Intervention
109.	NCT06661122	An Observational Study of Darolutamide in Addition to Standard Androgen Deprivation Therapy and Docetaxel in Patients With Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-18. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06661122	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
110.	NCT06724159	PRINCIS Study ("Public Health Clinical Research Project"): Observational Study of the Effectiveness of Drugs Funded by the National Health System for Genitourinary Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2-13. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06724159	A5 anderer Studientyp
111.	NCT06734130	A Phase IIA Study of Adaptive Androgen Deprivation and Docetaxel in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. ClinicalTrials.gov. 1-10. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06734130	A5 anderer Studientyp
112.	NCT06838520	A Prospective Study on the Impact of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Androgen Receptor Pathway Inhibitors (ARPI) on Bone Loss in Prostate Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 4-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06838520	A2 andere Intervention
113.	NCT06894511	A Phase II, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing the Combination of Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (AAA617) and Androgen Receptor Pathway Inhibitor (ARPI) vs. Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan (AAA617) in First-line Treatment of Patients With Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Positive Progressive Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). ClinicalTrials.gov. 8-29. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06894511	A2 andere Intervention
114.	NCT06992232	Radiotherapy or Radical Prostatectomy Combined With Intense Androgen Deprivation Therapy for Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer: A Multi-center Randomized Controlled Phase II Trial. ClinicalTrials.gov. 8-01. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06992232	A3 andere Vergleichstherapie
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
115.	2013-003820-36	A MULTINATIONAL, RANDOMISED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PHASE III EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DAROLUTAMIDE (DCM-201) IN MEN WITH HIGH-RISK NON-METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003820-36	A1 andere Population
116.	2015-002590-38	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III study of darolutamide (ODM-201) versus placebo in addition to standard androgen deprivation therapy and docetaxel in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002590-38	A3 andere Vergleichstherapie

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
117.	2016-003996-23	ODM-201 maintenance therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) previously treated with one novel hormonal agent first line and nonprogressive disease after second line treatment with a taxane A multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase II trial. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003996-23	A1 andere Population
118.	2016-004334-17	A phase 2 Randomized Open-Label Study of Oral darolutamide (ODM-201) vs. androgen deprivation therapy (ADT) with LHRH agonists or antagonist in Men with Hormone Naive Prostate Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004334-17	A2 andere Intervention
119.	2016-004151-79	A Presurgical Tissue-Acquisition Study to Evaluate Molecular Alterations in Human Breast Cancer Tissue Following Short-Term Exposure to the Androgen Receptor Antagonist Darolutamide (ODM-201). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-004151-79	A5 anderer Studientyp
120.	2017-002284-18	A randomized phase 2 study in patients with triple-negative, androgen receptor positive locally advanced (unresectable) or metastatic breast cancer treated with darolutamide or capecitabine. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002284-18	A1 andere Population
121.	2019-003618-15	An open-label, single arm, roll-over study to provide continued treatment with darolutamide in participants who were enrolled in previous Bayer-sponsored studies. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-003618-15	A5 anderer Studientyp
122.	2020-000209-10	A Phase II, Open-label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AZD4635 in Combination with Durvalumab and in Combination with Cabazitaxel and Durvalumab in Patients Who Have Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (AARDVARC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000209-10	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
123.	2020-003093-48	A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 3 study of darolutamide in addition to androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC).. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003093-48	A3 andere Vergleichstherapie
124.	2020-003663-26	A double-blind randomised phase III trial evaluating the efficacy of ADT +/- darolutamide in de novo metastatic prostate cancer patients with vulnerable functional ability and not elected for docetaxel or androgen receptor targeted agents. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003663-26	A7 anderer Publikationstyp
125.	2021-006289-19	A Multi-arm, Open-label Phase I/IIa Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy of AZD5305 in Combination with New Hormonal Agents in Patients with Metastatic Prostate Cancer (PETRANHA). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006289-19	A5 anderer Studientyp
126.	2010-022802-41	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, MULTIPLE DOSE ESCALATION STUDY WITH A RANDOMISED PHASE II EXPANSION COMPONENT. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022802-41	A1 andere Population
127.	2010-022803-24	SAFETY AND TOLERABILITY OF ODM-201 IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER: OPEN, NON-RANDOMISED, UNCONTROLLED, MULTICENTRE, EXTENSION STUDY TO STUDY 3104001. EU-CTR. 2010. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-022803-24	A1 andere Population
128.	2016-003141-28	ACE: Proof of concept Phase I/II trial of the CXCR2 antagonist AZD5069, administered in combination with enzalutamide, in patients with metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003141-28	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
129.	2017-001606-14	A study of patient preference between ODM-201 and Enzalutamide in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001606-14	A1 andere Population
130.	2017-002534-23	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-208 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002534-23	A1 andere Population
131.	2018-002249-13	SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF ODM-209 IN PATIENTS WITH METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER OR ESTROGEN RECEPTOR-POSITIVE, HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR 2-NEGATIVE ADVANCED BREAST CANCER. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002249-13	A1 andere Population
132.	2018-002350-78	ProBio: An outcome adaptive and randomised multi-arm biomarker driven study in patients with metastatic prostate cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002350-78	A2 andere Intervention
133.	2018-004116-22	A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Docetaxel Plus Prednisone versus Placebo Plus Docetaxel Plus Prednisone in Participants with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) who have Progressed on a Next Generation Hormonal Agent (NHA) (KEYNOTE-921). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004116-22	A1 andere Population
134.	2019-000476-42	A Phase 4, randomized, open-label, multicenter efficacy and safety study of standard dose of radium-223 dichloride vs. standard doses of novel anti-hormonal therapy (NAH) in patients with bone dominant metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing on/after one line of NAH.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000476-42	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
135.	2019-002104-40	A phase II, open-label, biomarker-guided study of Carboplatin efficacy in pretreated metastatic castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)-BioChiP. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002104-40	A1 andere Population
136.	2019-004818-34	DASL-HiCaP: Darolutamide Augments Standard Therapy for Localised Very High-Risk Cancer of the Prostate (ANZUP1801). A randomised phase 3 double-blind, placebo-controlled trial of adding darolutamide to androgen deprivation therapy and definitive or salvage radiation in very high risk, clinically localised prostate cancer.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004818-34	A2 andere Intervention
137.	2019-004952-13	Stereotactic body radiotherapy with or without Darolutamide for OligoRecurrent prostate cancer: a randomized phase II trial (DART). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004952-13	A2 andere Intervention
138.	2020-000290-24	CYCLONE 1: A Phase 2 Study of Abemaciclib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Previously Treated with a Novel Hormonal Agent and Taxane-based Chemotherapy. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000290-24	A1 andere Population
139.	2020-000348-77	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) in Combination with Atezolizumab vs Second Novel Hormonal Therapy (NHT) in Subjects with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000348-77	A1 andere Population
140.	2020-000823-38	Study on the pharmacokinetic interaction between cabazitaxel and darolutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000823-38	A5 anderer Studientyp
141.	2020-001305-23	A Master Protocol Evaluating the Safety and Efficacy of Therapies for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001305-23	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
142.	2020-003969-19	PSMAfore : A phase III, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing 177Lu-PSMA-617 vs. a Change of androgen receptor-directed therapy in the Treatment of Taxane Naïve Men with Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003969-19	A1 andere Population
143.	2021-002641-15	SPLASH: Study Evaluating Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Treatment Using 177Lu-PNT2002 PSMA Therapy After Second-line Hormonal Treatment. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-002641-15	A1 andere Population
144.	2021-003542-21	Evaluation of dAroLutamid Addition to anDrogen Deprivation therapy and radIation therapy in newly diagnosed prostate cancer with pelvic lymph nodes metastases. EU-CTR. 2024. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003542-21	A2 andere Intervention
145.	2021-005201-27	A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Docetaxel Versus Placebo + Docetaxel as Treatment for Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC). EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005201-27	A1 andere Population
146.	2022-000082-41	Impact of pitavastatin use in prostate cancer patients treated with new generation androgen therapy: multicenter clinical trial. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-000082-41	A2 andere Intervention
147.	2022-002431-53	A RANDOMIZED NON-COMPARATIVE PHASE II MULTICENTRIC TRIAL ON SHORT TERM DAROLUTAMIDE (ODM-201) CONCOMITANT TO RADIATION THERAPY FOR PATIENTS WITH INTERMEDIATE UNFAVORABLE RISK PROSTATE CANCER. EU-CTR. 2024. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002431-53	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
148.	2022-003792-41	A randomized phase II trial of docetaxel or cabazitaxel with or without darolutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 02.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-003792-41	A1 andere Population

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-109 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 4-109 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-109 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARANOTE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Ziel der ARANOTE-Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid zusätzlich zu ADT im Vergleich zu Placebo zusätzlich zu ADT bei Patienten mit mHSPC. Die Nullhypothese für den primären Endpunkt Gesamtüberleben lautet: $H_0, rPFS: HR_{rPFS}=1$. Die Alternativhypothese ist: $H_1, rPFS: HR_{rPFS} < 1$.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Ca. 665 Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu Darolutamid + ADT oder Placebo + ADT randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (28. Juni 2022):</u> • Eine offene Phase wurde zum Studiendesign hinzugefügt, um den Patienten Zugang zum aktiven Medikament zu gewähren, falls die primären Ergebnisse positiv ausfallen. • Alle Zielkriterien werden bei der primären Fertigstellung analysiert und nur limitierende Analysen werden in der finalen Analyse durchgeführt. • „Radiologisch“ wurde aus dem Begriff „radiologisches progressionsfreies Überleben 2 (rPFS2)“ entfernt. • Unzulässige Begleitmedikation: Es wurde ein neuer Punkt hinzugefügt: „Jede andere antineoplastische Therapie für Prostatakrebs, ausgenommen lokale Therapien und ADT“. Die Verwendung anderer Behandlungen mit tumorbekämpfender Wirkung kann die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte verfälschen; daher werden sie als unzulässige Begleitmedikation betrachtet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Radiopharmazeutika wurden aus Kriterium Nr. 4 entfernt und zu Kriterium Nr. 3 hinzugefügt. Zudem wurde die Anwendung jeglicher tumorbekämpfenden Behandlungen als Ausschlusskriterium hinzugefügt. Die frühere Anwendung von Radiopharmazeutika oder anderen Behandlungen mit tumorbekämpfender Wirkung könnte die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte verzerren; daher gelten sie als unzulässige Vortherapien. • „(+7 Tage)“ wurde aus dem Zeitraum der Sicherheitserhebungen für TEAE entfernt, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Behandlung mit Darolutamid/Placebo beginnt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Die Haupteinschlusskriterien für die Studie waren: • Unterschriebene Einverständniserklärung • Männliche Patienten ≥ 18 Jahre • Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom der Prostata • Metastasierte Erkrankung, die entweder durch eine positive Knochenszintigrafie oder, bei Weichteil- oder viszerale Metastasen, mittels CT oder MRT durch eine zentrale radiologische Überprüfung bestätigt wurde. • Metastasierte Erkrankung war definiert entweder als maligne Läsionen in der Knochenszintigrafie oder messbare Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation oder Weichteil-/viszerale Läsionen laut RECIST 1.1. Lymphknoten sind messbar, wenn der Durchmesser der kurzen Achse ≥ 15 mm beträgt, Weichteil-/viszerale Läsionen sind messbar, wenn der Durchmesser der langen Achse ≥ 10 mm beträgt. • Patienten mit ausschließlich regionalen Lymphknotenmetastasen (N1, unterhalb der Aortenbifurkation) konnten nicht an der Studie teilnehmen. Nur Patienten mit nicht regionalen Lymphknotenmetastasen (M1a) und/oder Knochenmetastasen (M1b) und/oder Metastasen an anderen Orten mit oder ohne Knochenbeteiligung (M1c), nach National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Klassifikation, waren teilnahmeberechtigt. • Patienten haben die ADT-Therapie (GnRH-Agonist/Antagonist oder operative Kastration) mit oder ohne Antiandrogene der ersten Generation ≤ 12 Wochen vor Randomisierung begonnen. Für Patienten, die GnRH-Agonisten erhielten, wurde eine Behandlung in Kombination mit einem Antiandrogen der ersten Generation für mindestens 14 Tage vor der Randomisierung empfohlen. • Die Therapie mit dem Antiandrogen der ersten Generation musste mindestens einen Tag vor Beginn der Behandlung abgesetzt werden. • ECOG-PS von 0, 1 oder 2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Blutbild zum Zeitpunkt des Screenings: Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dL, absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9$/L und Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9$/L (der Patient durfte keinen Wachstumsfaktor binnen 4 Wochen und keine Bluttransfusion binnen 7 Tage vor der Abnahme der hämatologischen Probe beim Screening erhalten). • Ausreichende Leberfunktion bei Screening: ALT und AST $\leq 1,5 \times$ ULN, Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN, Kreatinin $\leq 2,0 \times$ ULN. (Für Kanada: Ausreichende Leberfunktion bei Screening: ALT und AST $\leq 1,5 \times$ ULN, Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN) • Sexuell aktive männliche Patienten müssen der Verwendung von Kondomen als wirksame Barrieremethode zustimmen und auf Samenspende verzichten und/oder ihre weiblichen Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen der Verwendung einer wirksamen Verhütungsmethode während der Behandlung mit Darolutamid/Placebo und für 4 Wochen nach der Beendigung der Behandlung mit Darolutamid/Placebo zustimmen. • Für Kanada: Beim Screening; geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≥ 30 mL/min/1,73 m² (berechnet nach der CKD-EPI-Formel). <u>Ausschlusskriterien:</u> Die Hauptausschlusskriterien für die Studie waren: • Pathologischer Befund, der auf ein kleinzelliges, duktales oder neuroendokrines Karzinom der Prostata hinweist. • Bekannte Hirn-/Leptomeningealmetastasen • Vorbehandlung mit: ○ GnRH-Agonist/Antagonist-Therapie, begonnen >12 Wochen vor Randomisierung, ausgenommen sind neoadjuvante und/oder adjuvante Therapien mit einer Dauer von ≤ 24 Monaten und abgeschlossen ≥ 12 Monaten vor Randomisierung, ○ Androgeninhibitoren der zweiten Generation, wie Enzalutamid, Darolutamid, Apalutamid oder jeglichen anderen experimentellen Androgeninhibitoren, ○ CYP17-Enzyminhibitoren, wie Abirateronacetat oder orale Ketoconazole als antineoplastische Therapie des Prostatakarzinoms, ○ Chemotherapie, einschließlich Docetaxel, oder Immuntherapie des Prostatakarzinoms, ○ Verwendung eines systemischen Kortikosteroids mit einer Dosis von mehr als 10 mg Prednison/Tag innerhalb von 28 Tagen vor der Randomisierung, ○ Radiopharmazeutika, ○ jeglicher anderer antineoplastischen Therapie des Prostatakarzinoms, ausgenommen lokale Therapien und Androgendeprivationstherapie. • Strahlentherapie (perkutane Strahlentherapie [EBRT]), Brachytherapie oder radiopharmazeutische Substanzen innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierung • Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation, Studienmedikationsklasse oder jeglichen Bestandteilen der Studienmedikation • Kontraindikation für sowohl CT-, als auch MRT-Kontrastmittel

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Anamnese einer malignen Erkrankung, außer einem adäquat behandelten Basalzell- oder Plattenepithelzellkarzinom der Haut oder einem oberflächlichen Blasenkarzinom, wie auch jeglicher andere Krebs in situ, der sich in kompletter Remission befand und für den die Behandlung vor ≥ 5 Jahren vor der Randomisierung abgeschlossen wurde. - Aktive virale Hepatitis, aktive Erkrankung mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) mit nachweisbarer Viruslast oder chronische Lebererkrankung, die einer Behandlung bedarf. - Jeglicher der folgenden Vorfälle innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung: Schlaganfall, Herzinfarkt, schwere/unstabile Angina pectoris, koronare/periphere Arterienbypass-Operation, kongestive Herzinsuffizienz Stadium III oder IV gemäß New York Heart Association (NYHA) - Unkontrollierte Hypertonie dargestellt durch einen ruhenden systolischen Blutdruck ≥ 160 mmHg oder einen diastolischen Blutdruck ≥ 100 mmHg trotz medizinischer Behandlung - Gastrointestinale Störungen oder Verfahren von dem erwartet wurde, dass es die Absorption der Studienmedikation signifikant beeinträchtigen würde. - Behandlung mit jeglicher Studienmedikation (innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten [die längere Dauer von den beiden] vor dem Beginn der Studienbehandlung) oder gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie - Jegliche andere ernsthafte Erkrankung oder medizinischer, sozialer, oder psychologischer Zustand, der gemäß der Meinung des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährden und/oder die Fähigkeit des Patienten zur Einhaltung des Studienverfahrens beeinträchtigen könnte. - Unvermögen des Patienten, die Studienmedikation zu schlucken.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 133 Studienzentren in 15 Ländern: Australien, Brasilien, Chile, China, Indien, Kanada, Lettland, Litauen, Neuseeland, Peru, Russland, Südafrika, Spanien, Taiwan, Ukraine
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Prüfintervention:</u> Die zu verabreichende Darolutamid-Dosis betrug 600 mg, d. h. zwei Tabletten à 300 mg, zweimal täglich mit dem Essen, was einer täglichen Gesamtdosis von 1.200 mg entsprach. <u>Vergleichsintervention:</u> Placebo-Tabletten, die in ihrem Aussehen Darolutamid-Tabletten glichen, wurden ebenfalls zweimal täglich mit dem Essen verabreicht. <u>Hintergrundtherapie:</u> Alle Patienten sollten eine Androgendeprivationstherapie nach Wahl des Prüfarztes, GnRH-Agonisten/Antagonisten oder operative Kastration, als Standardtherapie erhalten, die frühestens 12 Wochen vor der Randomisierung auf kontinuierlicher Basis begonnen wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Für Patienten, die GnRH-Agonisten erhalten, wird eine Behandlung in Kombination mit einem Antiandrogen der ersten Generation für mindestens 14 Tage vor der Randomisierung empfohlen. Die Antiandrogene der ersten Generation werden vor Beginn der Studienbehandlung abgesetzt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Radiografisches progressionsfreies Überleben (radiographic Progression-free Survival, rPFS) nach zentralem Review nach RECIST v.1.1-Kriterien für Weichteilmetastasen und PCWG3-Kriterien für Knochenmetastasen. Das rPFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zur Krankheitsprogression bei malignen Weichgewebeläsionen, bei malignen Knochenläsionen oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> • Gesamtüberleben (OS), definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. • Die Zeit bis CRPC ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Auftretens der folgenden Ereignisse, unabhängig davon, welches zuerst eintritt: ○ Eine PSA-Progression mit Serumtestosteron auf Kastrationsniveau <0,50 ng/mL ist definiert als ein $\geq 25\%$iger Anstieg über den Nadir-Wert (niedrigster Wert zu oder nach Baseline) und ein Anstieg des absoluten Wertes von ≥ 2 ng/mL über den Nadir, und zwar mindestens 12 Wochen nach der Randomisierung, was durch einen zweiten Wert ≥ 3 Wochen später bestätigt wurde. Alle PSA-Werte, die zwischen der Erstuntersuchung und der Bestätigungsuntersuchung erfasst wurden, müssen ≥ 2 ng/mL und $\geq 25\%$ über dem Nadir-Wert liegen. Serumtestosteron auf Kastrationsniveau <0,50 ng/mL wurde bei der Erstuntersuchung verlangt. ○ Radiologische Progression von malignen Weichgewebsläsionen, die nach zentralen Review nach RECIST Version 1.1 bestimmt wurde. ○ Radiologische Progression von Knochenläsionen, bestimmt nach den PCWG3-Kriterien auf der Grundlage von Ganzkörper-^{99m}Tc-Methylenbisphosphonat-Knochenszintigrafien, die nach zentralem Review bewertet wurden. ○ Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignisses (SSE). • Die Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden systemischen Krebstherapie bei Prostatakarzinom ist definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zum Beginn einer ersten nachfolgenden Krebstherapie beim Prostatakarzinom. • Die Zeit bis zur PSA-Progression ist definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zur ersten PSA-Progression.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- PSA unterhalb der Nachweisgrenze (<0,2 ng/mL) ist definiert als der Anteil der Patienten mit nachweisbaren PSA-Werten von $\geq 0,2$ ng/mL bei Studienbeginn, die ab der Randomisierung bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie, je nachdem, was früher eintrat, nicht nachweisbar werden, basierend auf den Patienten mit nachweisbaren PSA-Werten zu Baseline. - Zeit bis zur Schmerzprogression (BPI-SF), definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt, an dem ein Patient eine Schmerzprogression erfährt. Für asymptomatische Patienten (BPI-SF-Item 3=0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als - eine Verschlechterung von ≥ 2 Punkten des BPI-SF-Item 3 gegenüber dem geringsten Wert (d. h. 0) beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von ≥ 4 Wochen oder - Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie wegen einer malignen Erkrankung an ≥ 7 aufeinanderfolgenden Tagen nach der Randomisierung. Für symptomatische Patienten (BPI-SF-Item 3 >0 zu Baseline) ist die Schmerzprogression definiert als - eine Verschlechterung von ≥ 2 Punkten des BPI-SF-Item 3 gegenüber dem geringsten Wert beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von ≥ 4 Wochen oder - Initiierung einer kurz- oder langwirkenden Opioidtherapie wegen einer malignen Erkrankung an ≥ 7 aufeinanderfolgenden Tagen nach der Randomisierung. - UE nach NCI-CTCAE (v. 5.0) <u>Weitere Zielkriterien:</u> - PFS2 ist definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Datum der ersten klinischen, biochemischen oder radiologischen Progression unter der ersten nachfolgenden Krebstherapie (ACT) für Prostatakarzinom oder Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. - Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE), definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines SSE. Ein SSE ist definiert als Durchführung einer EBRT, oder als neue symptomatische pathologische Knochenbrüche oder das Auftreten einer Rückenmarkskompression oder eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs, je nachdem, was zuerst eintritt. - Veränderungen von Markern, die mit Prostatakrebs und AR-Hemmung zusammenhängen, wie AR-Veränderungen, alternative AR-Spleißvarianten (z. B. AR V7), PTEN-Verlust. - Verschiedene Biomarker (z. B. diagnostische, sicherheitsrelevante, pharmakodynamische, Überwachungs- oder potenziell prädiktive Biomarker) - Die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamtscores ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Verschlechterung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit bis zum ersten invasiven Eingriff beim Prostatakarzinom ist definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des ersten invasiven Eingriffs im Zusammenhang mit Prostatakarzinom. Ein prostatakarzinombedingter invasiver Eingriff ist definiert als jeder Eingriff, der zur Linderung von Symptomen, Anzeichen oder Befunden erforderlich ist, die durch den Progress des Prostatakarzinoms verursacht werden (z. B. Katheterisierung der Blase, perkutane Drainage der Hydronephrose, palliative Elektroresektion der Prostata usw.).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Amendment 1 (28. Juni 2022):</u> „Radiologisch“ wurde aus dem Begriff „radiologisches progressionsfreies Überleben 2 (rPFS2)“ entfernt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Um eine Power von 90% für ein statistisch positives Ergebnis zu erreichen, sind 214 Ereignisse erforderlich, wenn von einem einseitigen Alpha von 0,025 für rPFS, eines Hazard Ratio von 0,625 und einem Randomisierungsverhältnis von 2:1 zwischen Versuchs- und Kontrollarm ausgegangen wird. Unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung der rPFS-Ereignisse und einer medianen Dauer des Kontrollarms von 20 Monaten würde der Median des aktiven Arms bei etwa 32 Monaten liegen, was einer 60%igen Verlängerung der medianen Dauer entspricht. Die voraussichtliche Studiendauer beträgt 36 Monate unter der Annahme, dass etwa 665 Patienten mit einer Rate von 45 Patienten pro Monat randomisiert werden, die Rekrutierung 6 Monate dauert, 18 Monate bis zum Abschluss der Randomisierung vergehen, die Dropout-Rate für die rPFS-Nachbeobachtung bei 33% liegt, die Ereigniszeiten exponentiell verteilt sind und die rPFS-Zeit in der Kontrollgruppe im Median 20 Monate beträgt. Geht man von einer Abbruchquote von 25% beim Screening aus, würden aus 886 gescreenten Patienten 665 randomisierte Patienten hervorgehen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalysen</u> Es ist keine formelle Interimsanalyse für den primären Endpunkt geplant. Eine Interimsanalyse für den sekundären Endpunkt OS wird zum Zeitpunkt der primären Analyse durchgeführt. <u>Vorzeitiger Studienabbruch</u> Der Sponsor behält sich das Recht vor, die Studie jederzeit nach seinem Ermessen zu beenden bzw. bestimmte Studienzentren zu schließen. Der Prüfarzt darf ein Studienzentrum jederzeit schließen, wenn ein angemessener Grund dafür vorliegt. Zu den Gründen eines vorzeitigen Schließens eines Studienzentrums gehören u.a.: das Vorgehen des Prüfarztes entspricht nicht dem Protokoll, den Vorschriften des IEC/IRB (Independent Ethics Committee/Institutional Review Board) oder der lokalen Behörde, der durch den Sponsor definierten Vorgehensweise oder den Good Clinical Practice (GCP)-Richtlinien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- unzureichende Rekrutierungszahlen - die weitere Entwicklung der Studienmedikation wird eingestellt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Teilnehmer werden in einem Verhältnis von 2:1 auf das Studienmedikament (Darolutamid oder Placebo) randomisiert. Die Teilnehmer werden bei der Randomisierung wie folgt stratifiziert: • Vorhandensein von viszeralen Metastasen vs. Abwesenheit von viszeralen Metastasen (beurteilt durch ein zentrales Reviewkomitee) • Vorherige lokale Therapie vs. keine vorherige lokale Therapie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip zentral über das IWRS dem Studienmedikament zugeteilt. Eine computergenerierte Randomisierungsliste wurde vom Sponsor für die Zufallszuweisung erstellt und an den IWRS-Anbieter übermittelt. Die Randomisierungsnummer wurde durch das IWRS auf der Grundlage der vom Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung gemachten Angaben zugewiesen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Eine computergenerierte Randomisierungsliste wurde vom Sponsor für die Zufallszuweisung erstellt und an den IWRS-Anbieter übermittelt. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip zentral über das IWRS dem Studienmedikament zugeteilt.
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) nein Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip randomisiert und erhielten entweder Darolutamid oder ein entsprechendes Placebo in doppelblinder Form, so dass weder der Prüfarzt, noch der Sponsor, noch der Patient wussten, welcher Wirkstoff verabreicht wurde. Die Randomisierungsnummer wurde durch das IWRS auf der Grundlage der vom Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung gemachten Angaben zugewiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder Placebo, wurden in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer gekennzeichnet. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IWRS durchgeführt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Das primäre Zielkriterium:</u> Der primäre Endpunkt rPFS verwendet konventionelle bildgebende Verfahren (^{99m}Tc-Phosphonat-Knochenszintigrafie, CT/MRT). Maligne Weichteilveränderungen werden nach den RECIST 1.1-Kriterien und maligne Knochenschäden nach den PCWG3-Kriterien beurteilt. Die vergleichende Analyse von rPFS wird ein einseitiger Typ-I-Fehler von 0,025 mit einem stratifizierten Log-Rank-Test sein, unter Verwendung der gleichen IWRS-Stratifizierungsfaktoren wie bei der Randomisierung: viszerale Erkrankung (vorhanden vs. abwesend), vorherige lokale Therapie (ja vs. nein). Wenn der p-Wert des einseitigen Log-Rank-Tests kleiner als 0,025 ist und das HR kleiner als 1, wird die Nullhypothese zugunsten der alternativen Hypothese abgelehnt. Das HR von Darolutamid wird im Vergleich zu Placebo für rPFS inkl. 95%-KI anhand des Cox-Modells berechnet und stratifiziert nach denselben Faktoren wie oben angegeben. Kaplan-Meier-Schätzungen für die mediane Zeit inkl. 95%-KI werden für jeden Behandlungsarm vorgelegt. Für die Analyse des primären Zielkriteriums wurden alle randomisierten Patienten, d. h. alle im Full Analysis Set (FAS) enthaltenen Patienten, berücksichtigt. <u>Die sekundären Zielkriterien:</u> Falls das primäre Zielkriterium rPFS statistisch signifikant ist, dann werden die sekundären Zielkriterien mit einem hierarchischen Testverfahren in der folgenden Reihenfolge getestet: • OS • Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden systemischen Krebstherapie bei Prostatakarzinom • Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom • Zeit bis zur PSA-Progression • PSA unterhalb der Nachweisgrenze • Schmerzprogression gemäß BPI-SF • UE nach NCI CTCAE (v.5.0)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen werden für den primären Wirksamkeitsendpunkt rPFS und den sekundären Wirksamkeitsendpunkt OS auf der Grundlage der FAS-Population durchgeführt, wobei ein nicht-stratifiziertes Cox-Regressionsmodell und ein nicht-stratifizierter Log-Rank-Test verwendet werden. Sofern die Gesamtzahl der Ereignisse innerhalb der Subgruppen über die Behandlungsarme hinweg ausreichend ist, werden diese deskriptiv beschrieben und das HR inklusive 95%-KI dargestellt. Die Subgruppen für die Wirksamkeitsendpunkte waren definiert, wie folgt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorhandensein von viszerale Metastasen (beurteilt durch ein zentrales Review): ja vs. nein • vorherige lokale Therapie (ja vs. nein) • vorherige lokale Bestrahlung und/oder Prostatektomie (ja vs. nein) • Alter (<65 vs. 65-74 vs. 75-84 vs. ≥85 Jahre) • Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. andere) • geografische Region (Lateinamerika [Brasilien, Chile, Peru] vs. Asien [China, Indien, Taiwan] vs. Rest der Welt [Australien, Kanada, Spanien, Litauen, Lettland, Neuseeland, Russland, Ukraine, und Südafrika]) • PSA zur Baseline (<Median der Gesamtpopulation vs. ≥Median der Gesamtpopulation) • ECOG-PS zur Baseline (0 vs. ≥1) • Gleason-Score zur initialen Diagnose (<8 vs. ≥8) • Krankheitsvolumen bei Baseline (hoch und niedrig) Für die Verträglichkeit waren folgenden Subgruppen definiert: • Alter (<65 vs. 65-74 vs. 75-84 vs. ≥85 Jahre) • geografische Region (Lateinamerika [Brasilien, Chile, Peru] vs. Asien [China, Indien, Taiwan] vs. Rest der Welt [Australien, Kanada, Spanien, Litauen, Lettland, Neuseeland, Russland, Ukraine, und Südafrika]) • Nierenfunktion: normal vs. leichte Beeinträchtigung vs. mäßige Beeinträchtigung ○ normal: eGFR ≥90 mL/min ○ leichte Beeinträchtigung: 60 ≤ eGFR <90 mL/min ○ mäßige Beeinträchtigung: 30 ≤ eGFR <60 mL/min ○ schwere Beeinträchtigung: 15 ≤ eGFR <30 mL/min • Leberfunktion: normal vs. leichte Beeinträchtigung ○ normal: Gesamtbilirubin und AST ≤ULN ○ leichte Beeinträchtigung: Gesamtbilirubin >ULN bis 1,5xULN oder Gesamtbilirubin ≤ULN und AST >ULN ○ mäßige Beeinträchtigung: Gesamtbilirubin >1,5 bis 3 ULN, jegliche AST ○ schwere Beeinträchtigung: Gesamtbilirubin >3xULN, jegliche AST • Krankheitsgeschichte
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	a) Darolutamid: N=446; Placebo: N=223 b) Darolutamid: N=443; Placebo: N=223

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) Darolutamid: N=240; Placebo: N=63
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 23. Februar 2021 Voraussichtliches Studienende: 26. September 2025 Datenschnitt der primären Analyse: 07. Juni 2024 Zweiter präspezifizierter Datenschnitt: 10. Januar 2025
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet. Das geschätzte Datum für den Abschluss der Studie ist der 26. September 2025.
a: nach CONSORT 2010. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

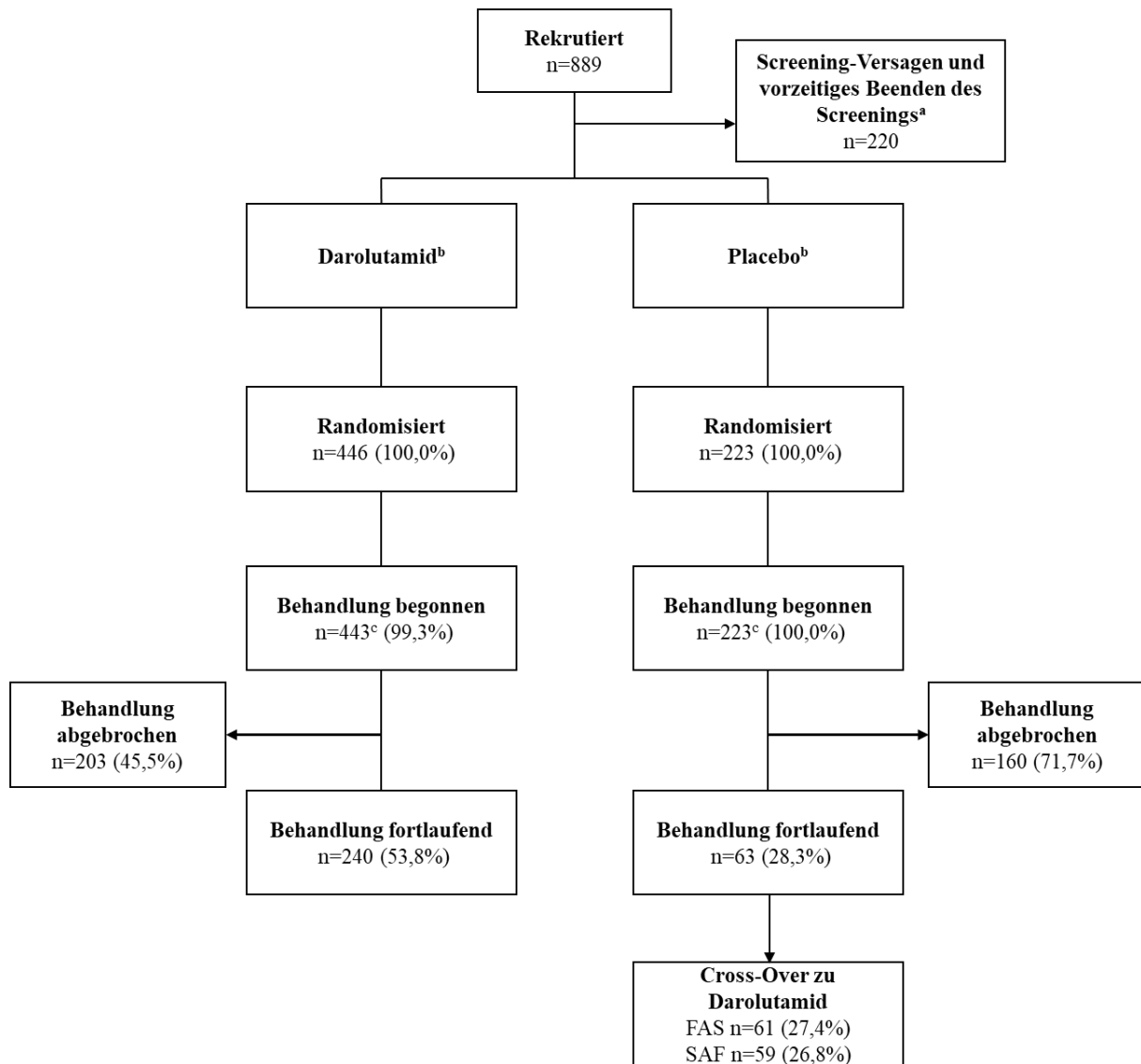


Abbildung 4-51: Flow-Chart der Studie ARANOTE

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Screening-Versagen und primäre Gründe für den vorzeitigen Abbruch: Screening-Versagen (n=202), Rückzug der Einwilligung (n=13), „Sonstiges“ (n=2) sowie Tod, Lost to follow-up und Patientenentscheidung (COVID-19-Pandemiebedingt) (jeweils n=1).

b: Die ADT wurde während der gesamten Studie verabreicht. Alle Studienteilnehmer erhielten eine begleitende ADT (GnRH-Agonist/Antagonist und/oder hatten eine operative Kastration), mit Ausnahme von einem Studienteilnehmer im Placebo-Arm. Dieser Studienteilnehmer erhielt eine Dosis ADT vor Beginn der Studienbehandlung und erhielt keine weiteren ADT-Dosen.

c: Die Anzahl der Studienteilnehmer, die mit der Behandlung begannen, wird auf der Grundlage der randomisierten Behandlungszuweisung angegeben. Zwei der 223 Studienteilnehmer, die auf Placebo randomisiert wurden, erhielten mindestens eine Dosis von Darolutamid.

Tabelle 4-110 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TITAN

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivation (A-ADT) versus Placebo in Kombination mit einer Androgendeprivation (P-ADT) bei Patienten mit einem metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (Metastatic Hormon-sensitive Prostate Cancer, mHSPC). <u>Primäres Ziel:</u> Zur Demonstration der Überlegenheit einer zusätzlichen Behandlung mit Apalutamid bei mHSPC-Patienten mit einer ADT in den Zielkriterien des radiografischen progressionsfreien Überlebens (radiographic Progression-free Survival, rPFS) und des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS). <u>Hypothese:</u> Apalutamid in Kombination mit ADT verbessert in Patienten mit mHSPC das rPFS und/oder OS gegenüber ADT allein und weist ein annehmbares Sicherheitsprofil auf.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, multinationale, doppelblinde, randomisierte, parallele, placebokontrollierte Phase-III-Studie 1.052 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Apalutamid + ADT oder Placebo + ADT randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<u>Amendment 1 (08.04.2016)</u> - Die Zielpopulation wurde im Titel und im Protokolltext verändert, um neben Low-volume mHSPC auch High-volume mHSPC mit einzuschließen und die Anforderung für den histologischen Beweis des Prostataadenokarzinoms von einer metastasierten Läsion, die mehr als 5 Jahre vor der Randomisierung bestimmt worden waren, entfernt. Die Definition der High-volume Patienten basiert auf einer Adaption aus der CHAARTED-Studie. Die Patienten müssen entweder viszerale Metastasen und mindestens eine Knochenläsion haben oder mindestens vier Knochenläsionen, von denen mindestens eine außerhalb der Wirbelsäule oder des Beckens lokalisiert ist. Low-volume mHSPC wird definiert als Präsenz von Knochenläsionen, die nicht den Kriterien der High-volume mHSPC entsprechen. - Die statistischen Annahmen wurden bezüglich des OS und der Analysezeitpunkte aufgrund des Einschließens der High-volume mHSPC-Patienten in die Zielpopulation modifiziert. - Zur differenzierten Darstellung von Low-volume und High-volume mHSPC-Patienten wurde eine Subgruppenanalyse ergänzt. - Für die Subgruppenanalyse wurde die Definition von Low-volume und High-volume mHSPC festgelegt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Es erfolgte eine Ergänzung von Daten zu High-volume mHSPC und eine Entfernung detaillierter Daten zu Low-volume mHSPC. Die Daten aus den CHAARTED- und STAMPEDE-Studien wurden dementsprechend modifiziert, um die veränderte Zielpopulation abzubilden; entsprechende Anpassung der Referenzen. • Anpassung von Einschlusskriterium Nr. 2.1: Die Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata wird durch den Prüfarzt bestätigt, um zu berücksichtigen, dass der histologische Nachweis nicht der Therapiestandard für diese Zielpopulation ist. • Anpassung von Einschlusskriterium Nr. 3.1: Auch Patienten mit einer einzigen Knochenläsion werden eingeschlossen, wenn die Metastasierung in die Knochen durch eine Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) bestätigt wurde. • Anpassung von Einschlusskriterium Nr. 4.1: Einschluss von Patienten mit Stadium 0 oder 1 im Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS), um zu berücksichtigen, dass durch den Einschluss der Patienten mit High-volume mHSPC, Patienten mit Stadium 2 nicht länger geeignet sind. • Anpassung von Ausschlusskriterium Nr. 4.1: High-volume mHSPC-Patienten werden nicht länger ausgeschlossen, dafür werden Patienten mit ausschließlich viszerale Metastasen ausgeschlossen. <u>Amendment 2 (02.02.2017)</u> - Ergänzung der erlaubten Dosierungen und Darreichungsformen von Leuprolid, - Ergänzung der Anleitung zum Vorgehen bei Hautausschlag bedingt durch die Einnahme des Arzneimittels, - Anpassung der Beschreibung der Co-primären Endpunkte, um klarzustellen, dass die Subgruppenanalyse gemäß Volumen der Krankheit für beide Endpunkte (rPFS und OS) durchgeführt wird. Eine weitere Ergänzung wurde eingefügt, um klarzustellen, dass die Zeitpunkte der Interimsanalyse für das OS und die finale Analyse für das rPFS möglicherweise nicht übereinstimmen, sollte die Anzahl der Todesfälle in der Interimsanalyse für das OS eine verlängerte Verzögerung in der Analyse des rPFS erfordern. <u>Amendment 3 (22.02.2018)</u> - Die Open-label-Erweiterungsphase wurde überarbeitet, um Informationen und Details für den Cross-over zum Open-label-Apalutamid nach der Entblindung der Studie zu enthalten, wie z. B. Details zur Cross-over-Eignungsphase, zum Zeitplan der von den Patienten berichteten Ergebnisse und zur Sammlung von Biomarkern, Informationen zur Sammlung zusätzlicher Endpunkte, zum Zeitplan der Serumchemie und zur hämatologischen Probenahme.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Interimsanalyse wurde aufgrund externer Daten über die Studienpopulation überarbeitet, so dass sie bei etwa 60% der Ereignisse (zuvor 50%) durchgeführt wird. <u>Amendment 4 (05.09.2018)</u> - Die zwei für diese Studie geplanten Interimsanalysen wurden dahingehend geändert, dass etwa 50% (zuvor 60%) und 70% (zuvor 75%) der Gesamtzahl der erforderlichen OS-Ereignisse beobachtet werden, basierend auf einer geringeren Anzahl von OS-Ereignissen und auf aktuellen Daten aus einer klinischen Phase-III-Apalutamid-Studie. - Auf der Grundlage der neuesten verfügbaren Informationen über die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelinteraktionen mit Apalutamid wurden Aktualisierungen der eingeschränkten Begleitmedikation vorgenommen. <u>Amendment 5 (16.03.2020)</u> - Die Studie wurde um eine Langzeit-Erweiterungsphase (Long-term Extension, LTE) ergänzt. Die LTE-Phase bietet Apalutamid-Zugang zu Patienten, die auch nach Abschluss der Open-label Erweiterungsphase noch von der Behandlung profitieren können.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Männliche Patienten ≥ 18 Jahre 2. Durch den Prüfarzt bestätigte Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata 3. Metastasierung bestätigt durch ≥ 1 Knochenläsion in der Technetium-99m (^{99m}Tc) Knochenszintigrafie. Patienten mit einer einzigen Knochenläsion und einer Bestätigung dieser durch ein CT/MRT. 4. ECOG-PS Stadium von 0 oder 1 5. ADT muss ≥ 14 Tage vor der Randomisierung begonnen haben. Patienten, die ≤ 28 Tage vor der Randomisierung einen GnRH-Agonisten eingenommen haben, müssen ≥ 14 Tage vor der Randomisierung ein Anti-Androgen der 1. Generation einnehmen. Die Einnahme des Anti-Androgens muss vor der Randomisierung beendet werden. 6. Patienten, die mit Docetaxel vorbehandelt sind, müssen die folgenden Kriterien erfüllen: a. sie dürfen maximal 6 Zyklen Docetaxel-Therapie erhalten haben, b. sie dürfen die letzte Dosis Docetaxel ≤ 2 Monate vor der Randomisierung erhalten haben, c. vor der Randomisierung muss die Aufrechterhaltung eines Ansprechens auf Docetaxel, welche in einem stabilen Krankheitsbild oder einer Besserung resultiert, gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt anhand von bildgebenden Verfahren und PSA festgestellt werden. 7. Patienten müssen in der Lage sein, Tabletten zu schlucken.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		8. Stimmt der protokolldefinierten Verwendung einer wirksamen Empfängnisverhütung, sowie dem Unterlassen der Spende der Spermien während der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis zu. 9. Unterschriebene Einverständniserklärung aus der hervorgeht, dass der Patient Zweck und Verfahren der Studie versteht und bereit ist daran teilzunehmen. 10. Weitere erlaubte Vorbehandlungen des mHSPC: a. maximal einmalige Bestrahlung/chirurgische Intervention; Bestrahlung zur Behandlung von metastatischen Läsionen muss vor der Randomisierung abgeschlossen sein, b. ≤6 Monate ADT vor der Randomisierung. 11. Erlaubte Vorbehandlung des lokalen Prostatakarzinoms (alle Behandlungen müssen ≥1 Jahr vor der Randomisierung abgeschlossen sein) a. insgesamt ≤3 Jahre ADT, b. alle anderen Formen der Vorbehandlung einschließlich Bestrahlung, Prostatektomie, Lymphknotenpräparation und systemische Therapien. <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Pathologischer Befund, der auf ein kleinzelliges, duktales oder neuroendokrines Prostatakarzinom hindeutet. 2. Diagnostizierte Hirnmetastasen 3. Metastasen ausschließlich in den Lymphknoten 4. Ausschließlich viszerale Metastasen (z. B. Leber oder Lunge) 5. Anderer primäre Malignität (Ausnahme: angemessen behandelte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, oberflächlicher Blasenkrebs oder jeder andere Krebs in situ, der sich derzeit in kompletter Remission befindet) ≤5 Jahre vor der Randomisierung. 6. Klinische Laborwerte in der Screening Phase: a. Hämoglobin <9,0 g/dL b. Neutrophile <1,5 x 10⁹/L c. Thrombozyten <100 x 10⁹/L d. Gesamtbilirubin >1,5 x oberer Grenzwert des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) (Anmerkung: Bei Patienten mit Gilbert-Syndrom mit einem Gesamtbilirubin von >1,5 x ULN soll das direkte und indirekte Bilirubin gemessen werden. Wenn das direkte Bilirubin ≤1,5 x ULN beträgt, könnte der Patient geeignet sein.) e. Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartataminotransferase (AST) >2,5 x ULN f. Serumkreatinin >2,0 x ULN g. Serumalbumin <3,0 g/dL 7. Vorbehandlung mit anderen Anti-Androgenen (z. B. Enzalutamid) der nächsten Generation, 17α-hydroxy/17,20-lyase (CYP17)-Inhibitoren (z. B. Abirateronacetat), Immuntherapie (z. B. Sipuleucel-T), radiopharmazeutischen Wirkstoffen oder anderen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungen des Prostatakarzinoms außer denen, die in den Einschlusskriterien aufgelistet sind. 8. Beginn einer Therapie mit Bisphosphonat oder Denosumab zur Behandlung der Knochenmetastasen ≤ 28 Tage vor der Randomisierung. 9. Medikationen, die dafür bekannt sind, die Schwelle für Krampfanfälle zu senken, müssen ≥ 28 Tage vor der Randomisierung abgesetzt oder substituiert werden. 10. Verabreichung anderer experimenteller Therapeutika, Blutproduktsupport, Wachstumsfaktorsupport oder invasive chirurgische Eingriffe (mit Ausnahme der operativen Kastration) ≤ 28 Tage vor der Randomisierung oder derzeitige Teilnahme an einer experimentellen Studie. 11. Aktuelle oder vorherige Therapie mit Antiepileptika zur Behandlung von Krampfanfällen. Anamnese von Krampfanfällen oder Erkrankung, die eine Prädisposition für Krampfanfälle darstellen kann (einschließlich, aber nicht begrenzt auf frühere zerebrovaskuläre Ereignisse, transitorische ischämische Attacken oder Bewusstseinsverlust innerhalb eines Jahres vor der Randomisierung; hirnarteriovenöse Malformationen; oder intrakranielle Tumoren wie ein Schwannom oder Meningeom, die Ödeme oder Masseneffekte verursachen). 12. Aktueller Nachweis für eines der Folgenden: a. schwere/instabile Angina, Herzinfarkt, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, unbehandelte Hypertonie, klinisch signifikante arterielle oder venöse thromboembolische Ereignisse oder klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien ≤ 6 Monate vor der Randomisierung, b. gastrointestinale Störungen, welche die Absorption beeinflussen, c. aktive Infektionen, die einer systematischen Therapie bedürfen, wie das Humane Immundefizienz-Virus (HIV), d. aktive oder symptomatisch virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankung; Aszites oder Blutungsstörungen in Folge einer Leberfunktionsstörung. 13. Bekannte Allergien, Überempfindlichkeiten oder Intoleranzen gegen Apalutamid oder einen seiner Hilfsstoffe. 14. Jeglicher andere Zustand, der aus Sicht des Prüfarztes die Fähigkeit des Patienten zur Studienteilnahme beeinträchtigen könnte.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, multinationale Studie, durchgeführt in 230 Studienzentren in 22 Ländern (Argentinien, Australien, Brasilien, Kanada, Tschechien, China, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Israel, Japan, Südkorea, Mexiko, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Schweden, Türkei, Ukraine, UK, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Prüfintervention:</u> Die zu verabreichende Apalutamid-Dosis betrug 240 mg; d. h. 4 Tabletten á 60 mg, einmal täglich, oral mit oder ohne Nahrung. Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten oder operative Kastration gemäß Verschreibungsinformation.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Vergleichsintervention:</u> Placebo-Tabletten, 4 x 0 mg/Tag, einmal täglich, oral mit oder ohne Nahrung. GnRH-Agonisten oder -Antagonisten oder operative Kastration gemäß Verschreibungsinformation. Ein Behandlungszyklus bestand aus 28 Kalendertagen. Die Patienten erhalten die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten unerwünschter behandlungsbedingter Toxizitäten. Die Patienten müssen das Studienmedikament bei dokumentierter Krankheitsprogression absetzen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Co-primäre Zielkriterien</u> • Radiografisches progressionsfreies Überleben (radiographic Progression-free Survival, rPFS) definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten radiografischen Progression nach Studiendefinition und Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) oder bis zum Tod jeglicher Ursache. • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. <u>Sekundäre Zielkriterien</u> • Die Zeit bis zur Schmerzprogression ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer Schmerzprogression nach Studiendefinition. • Die Zeit bis zu einem skelettbezogenen Ereignis (Skeletal-related Event, SRE) ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung eines SRE. • Die Zeit bis zum chronischen Opiatgebrauch ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Tag des als chronisch erklärten Opiatgebrauchs. • Die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Tag der Initiierung der zytotoxischen Chemotherapie. • Die Evaluation des Sicherheitsprofils der zusätzlichen Behandlung von mHSPC-Patienten mit Apalutamid • Charakterisierung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Apalutamid • Evaluation der Konzentration und Beurteilung der Pharmakodynamik von Leuprolid auf die Testosteronkonzentration, allein oder in Kombination mit Apalutamid • Bewertung der Wirksamkeit der Behandlung mit Apalutamid zusätzlich zur ADT in den Subgruppen Low-volume oder High-volume mHSPC. <u>Andere Zielkriterien</u> • Die Zeit bis zur symptomatischen lokalen Progression ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer symptomatischen lokalen Progression wie eine Harnröhrenobstruktion oder eine Blasenauflassobstruktion.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Zeit bis zur PSA-Progression ist definiert als Zeit von der Randomisierung und dem Eintritt der Kriterien gemäß Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2). - Erforschung von Biomarkern: Für das Ansprechen auf Apalutamid, genetischer Anomalien der Androgenrezeptoren und anderer Biomarker, die im Zusammenhang mit einer Resistenz gegen Apalutamid stehen. - Prostatakarzinomspezifisches Überleben ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum, auf das Prostatakarzinom zurückgeführten, Tod. - PSF2 ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer Krankheitsprogression (klinisch oder radiografisch) unter der ersten nachfolgenden Therapie oder bis zum Tod. - Die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Punkt. - Verschlechterung auf den patientenberichteten Teilskalen - Funktionsfähigkeitsfragebogen (FACT-P) - Gesundheitszustand (EQ-5D-5L) - Visuelle Analogskala (VAS) - Schmerzfragebogen (BPI-SF) - Aktivitätseinschränkungsfragebogen (BFI)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das Gesamtsignifikanzniveau der Studie liegt bei 0,05, verteilt auf die Co-primären Zielkriterien (0,045 für OS-Ereignisse und 0,005 für die rPFS-Ereignisse). Es wird angenommen, dass die Ereignisse für das Zielkriterium rPFS einer exponentiellen Verteilung mit einem konstanten Hazard Ratio (HR) folgen. Es wird geschätzt, dass annähernd 368 Ereignisse zum Zielkriterium rPFS benötigt werden, um mit einer Power von 85% und einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,005 ein HR von 0,67 (medianes rPFS 20 Monaten für den Placebo-Arm versus 30 Monate für den Apalutamid-Arm) zu detektieren. Das Studiendesign unterliegt einer 80%-igen Power, um für das Zielkriterium OS, bei einem geschätzten medianen OS von 44 Monaten für den Placebo-Arm, ein HR von 0,75 erfassen zu können. Es werden 410 Todesfälle benötigt, um bei einem 2-seitigen Signifikanzlevel von 0,045, einer Rekrutierungsdauer von 30 Monaten und einer Patientenzahl von 1.000 das geschätzte HR zu detektieren. Die benötigten 410 Ereignisse (Todesfälle) werden in einer Gesamtstudiendauer von annähernd 54 Monaten erreicht.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<u>Interimsanalysen</u> Für das Zielkriterium rPFS ist keine Interimsanalyse geplant. Für das Zielkriterium OS sind zwei Interimsanalysen geplant. Die erste nach ungefähr 50% (~205 Todesfälle) und die zweite nach ungefähr 70% (~287 Todesfälle) der insgesamt für die finale Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		benötigten 410 Todesfälle. Die erste Interimsanalyse zum OS kann zeitgleich mit der finalen Analyse zum rPFS erfolgen. <u>Vorzeitiger Studienabbruch</u> Der Sponsor behält sich das Recht vor, die Studie jederzeit nach seinem Ermessen zu beenden bzw. bestimmte Studienzentren zu schließen. Der Prüfarzt darf ein Studienzentrum jederzeit schließen, wenn ein angemessener Grund dafür vorliegt. Zu den Gründen eines vorzeitigen Schließens eines Studienzentrums gehören u. a.: - das Vorgehen des Prüfarztes entspricht nicht dem Protokoll, den Vorschriften des IEC/IRB (Independent Ethics Committee/Institutional Review Board) oder der lokalen Behörde, der durch den Sponsor definierten Vorgehensweise oder den Good Clinical Practice (GCP)-Richtlinien, - unzureichende Rekrutierungszahlen, - die weitere Entwicklung der Studienmedikation wird eingestellt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte als permutierte Blockrandomisierung in einer 1:1 Ratio auf den Interventions- und Placebo-Arm. Die Stratifizierung erfolgte anhand folgender Kriterien: - Gleason-Score bei Diagnose (≤ 7 versus > 7) - Region (Nordamerika und Europa versus andere Länder) - Vorbehandlung mit Docetaxel (ja versus nein)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das IWRS ordnet jedem Studienteilnehmer eine einmalige Identifikationsnummer zu, die die Einteilung in Interventions- bzw. Kontrollarm bestimmt und die entsprechende Studienmedikation zuordnet. Dem Prüfarzt werden die Randomisierungscodes nicht zur Verfügung gestellt. Sie verbleiben im IWRS, können jedoch im Notfall für einen individuellen Patienten vom Prüfarzt persönlich angefordert werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nach Einschluss der Patienten durch Unterzeichnung der Einverständniserklärung und Feststellung der Eignung durch den Prüfarzt im jeweiligen Studienzentrum findet die Randomisierung für alle Studienzentrum über ein zentrales IWRS statt. Eine permutierte Block-Randomisierung wird angewendet. Bei der Randomisierung teilt das IWRS jedem Patienten eine spezifische Patientenidentifikationsnummer zu.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden Patienten und/oder b)	a) ja b) ja

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	c) ja Patienten und Prüfarzte/Prüfpersonal sind in Bezug auf den Behandlungs- und Kontrollarm verblindet. Die Randomisierung wurde mit einem IWRS vorgenommen und anhand der in Abschnitt 8b aufgeführten Kriterien stratifiziert. Die Randomisierungsdaten werden innerhalb des IWRS verwaltet. Im Normalfall wird die Verblindung aufrechterhalten, bis die Studie beendet und der Database-Lock erfolgt ist. Sollte eine Entblindung im Rahmen einer Interimsanalyse notwendig sein, kann der Randomisierungscode denjenigen, die an der Interimsanalyse beteiligt sind, offengelegt werden. Eine Entblindung durch den Prüfarzt kann im Einzelfall aus Sicherheitsgründen (z. B. schwere unerwünschte Ereignisse, medizinische Notfälle) oder nach dem Ausscheiden des Patienten aus der Behandlungsphase aufgrund von Krankheitsprogression erfolgen. Diese sollte vorab immer mit dem Sponsor abgesprochen sein.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	- Für alle stetigen Variablen werden Patientenzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, Minimal- und Maximalwert angegeben. Für alle diskreten Variablen werden n und Prozente angegeben. - Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte werden die Daten der ITT-Population verwendet. - Time-to-event-Variablen werden mittels der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst und grafisch dargestellt, wenn passend. Die medianen Ereigniszeiten inklusive zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) wird für jede Behandlungsgruppe angegeben. HR und sein 95%-KI wird mithilfe des Cox-Modells geschätzt. Die Überprüfung der Time-to-event-Variablen basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. - Eine multivariate Cox-Regression wird als unterstützende Analyse für die Zielkriterien rPFS und OS durchgeführt. - Zielkriterien mit binärem Ergebnis werden unter Verwendung deskriptiver Statistik (Anzahl und Prozent) je Behandlungsgruppe zusammengefasst. Das relative Risiko (RR) wird zusammen mit dem entsprechenden 95%-KI berichtet. - Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wird mittels Chi-Quadrat-Test oder bei kleinen Werten mittels des exakten Fisher-Tests durchgeführt. - Für das Zielkriterium rPFS werden Forest-Plots für die Subgruppen angegeben. - Die Überprüfung der sekundären Zielkriterien erfolgt mittels Hochberg-Test. - Für die patientenberichteten Endpunkte wird die Entwicklung über die Zeit mittels deskriptiver Statistik dargestellt (Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Minimal- und Maximalwert).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Subgruppenanalysen</u> Univariate Analysen für die beiden Co-primären Zielkriterien rPFS und OS werden für folgende Subgruppen durchgeführt: • ECOG-PS: (0 vs. 1) • Geografische Region (Europa und Nordamerika vs. andere Länder) • Baseline-Knochenmetastasen (ja vs. nein) • Vorhandensein von viszerale Metastasen zu Baseline (ja vs. nein) • Gleason-Score bei Diagnose (≤ 7 vs. > 7) • Vorbehandlung mit Docetaxel (ja vs. nein) • Alter (< 65 vs. ≥ 65 vs. ≥ 75) • Baseline-PSA-Wert höher als Median (ja vs. nein) • Baseline-LDH-Wert höher als Obergrenze (ja vs. nein) • Baseline-ALP-Wert höher als Obergrenze (ja vs. nein) • Krankheitsvolumen des mHSPC (High-volume vs. Low-volume) • Anzahl der Knochenmetastasen (≤ 10 vs. > 10) <u>Sensitivitätsanalysen</u> Ein nicht-stratifizierter Log-Rank-Test wird zur Sensitivitätsanalyse bei den Time-to-event-Variablen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) N=1052 b) Apalutamid + ADT: N=525 Placebo + ADT: N=527 c) Apalutamid + ADT: N=525 Placebo + ADT: N=527
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient erste Visite: 27. November 2015 Voraussichtliches Studienende: 31. Dezember 2027 Datenschnitt der primären Analyse: 7. September 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist noch nicht beendet. Das geschätzte Datum für den Abschluss der Studie ist der 31. Dezember 2027.
a: nach CONSORT 2010 Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

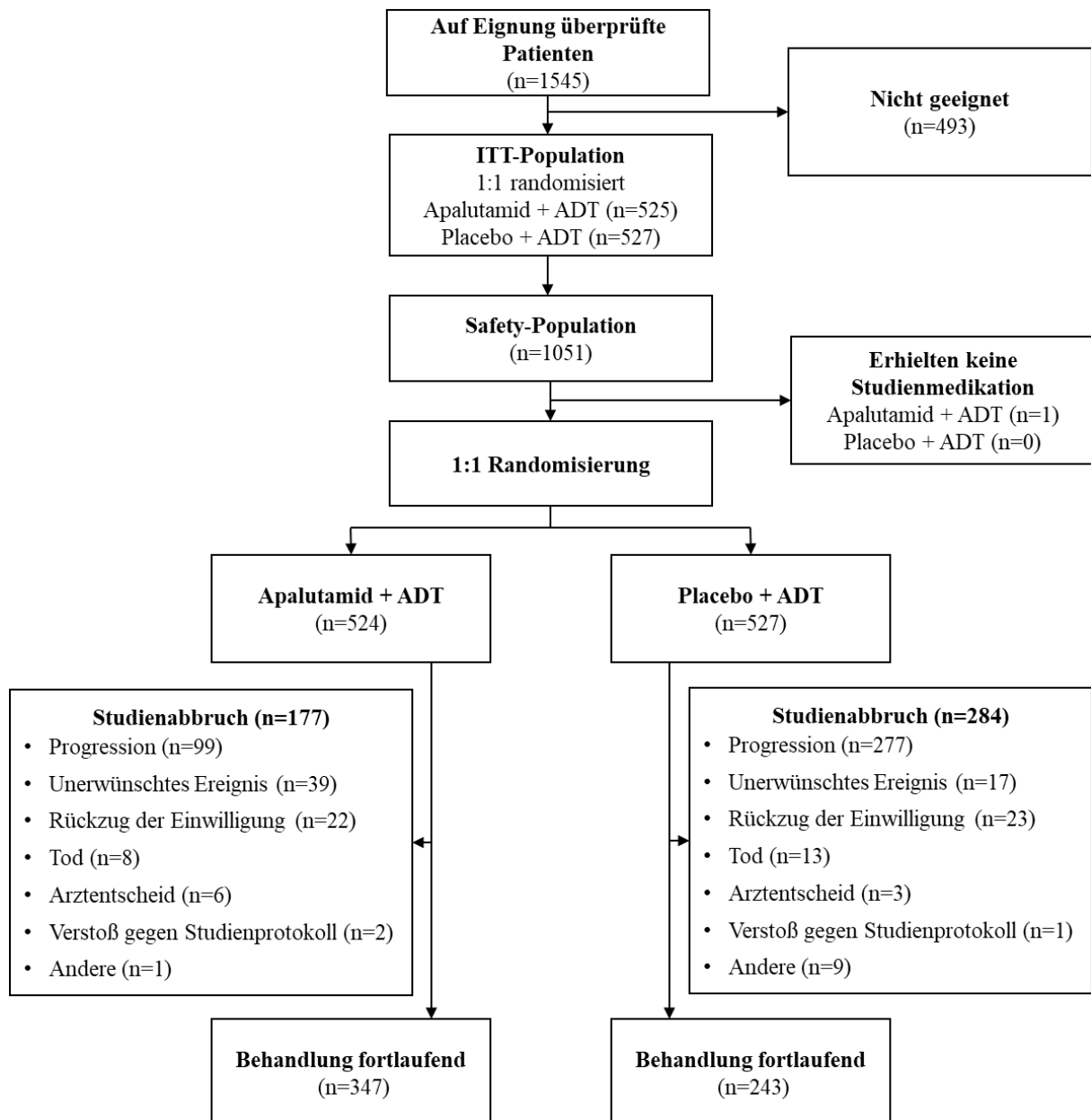


Abbildung 4-52: Flow-Chart der Studie TITAN

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

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

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ARANOTE

Studie: ARANOTE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
C. Abschnitt 6.3

Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder Placebo, wurden in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer gekennzeichnet. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IWRS durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder Placebo, wurden in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer gekennzeichnet. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IWRS durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da es keine Hinweise auf Aspekte gibt, die Ergebnisse auf Studienebene verzerren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder Placebo, wurden in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer gekennzeichnet. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IWRS durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Symptomatisch skelettale Ergebnisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder Placebo, wurden in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer gekennzeichnet. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IWRS durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schmerz gemessen anhand BPI-SF**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder Placebo, wurden in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer gekennzeichnet. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IWRS durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Prostatakarzinomspezifische invasive Verfahren**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder Placebo, wurden in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer gekennzeichnet. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IWRS durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder Placebo, wurden in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer gekennzeichnet. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IWRS durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Darolutamid und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Die Studienmedikationen, entweder Darolutamid oder Placebo, wurden in einer Arzneimittelpackung mit einer eindeutigen Packungsnummer gekennzeichnet. Dabei wurde die Zuweisung der Nummern der Arzneimittelpackungen mithilfe des IWRS durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TITAN

Studie: TITAN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Modul 4A aus der Nutzenbewertung von Apalutamid	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

C. Abschnitt 5

Die Randomisierung erfolgte mittels IWRS.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Dabei wurde die Zuweisung mithilfe des IWRS durchgeführt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Dabei wurde die Zuweisung mithilfe des IWRS durchgeführt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Da es keine Hinweise auf Aspekte gibt, die Ergebnisse auf Studienebene verzerren, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Dabei wurde die Zuweisung mithilfe des IWRS durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Symptomatisch skelettale Ergebnisse**5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Dabei wurde die Zuweisung mithilfe des IWRS durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Schmerz gemessen anhand BPI-SF**5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Dabei wurde die Zuweisung mithilfe des IWRS durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P**5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Dabei wurde die Zuweisung mithilfe des IWRS durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: UE, UESI und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten**5. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Dabei wurde die Zuweisung mithilfe des IWRS durchgeführt.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich keine Anhaltspunkte für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse: SUE und Schwere UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Prüfpräparat bzw. Co-Medikation und die entsprechenden Placebos sind in ihrer Erscheinung (Darreichung, Größe, Farbe, Form) übereinstimmend, um die Verblindung aufrecht zu erhalten. Dabei wurde die Zuweisung mithilfe des IWRS durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☐ ja ☒ nein

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

A, B, C

Es gibt möglicherweise hohe und zwischen den Therapiearmen differenzielle Anteile an unvollständig beobachteten Patienten aufgrund von Therapieabbruch (Apalutamid + ADT: 34%, Placebo + ADT: 54%).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig

☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Aus den oben genannten Punkten ergeben sich ein Anhaltspunkt für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Anhang 4-G liegt als separates Dokument vor.