

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

*Abirateronacetat (Zytiga<sup>®</sup>)*

Janssen-Cilag GmbH

### **Modul 4 A**

*Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik .....	30
4.2.1 Fragestellung .....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	39
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	39
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	40
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	53
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	56
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	70
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	71
4.3.1.3.1 Endpunkte aus RCT .....	72
4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Mortalität: Gesamtüberleben - RCT.....	73
4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie Morbidität: Radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS) - RCT .....	78

4.3.1.3.1.3	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie – RCT.....	82
4.3.1.3.1.4	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – RCT.....	85
4.3.1.3.1.5	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad – RCT.....	89
4.3.1.3.1.6	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur PSA-Progression – RCT.....	96
4.3.1.3.1.7	Endpunktkategorie Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen durch den FACT-P Version 4.....	99
4.3.1.3.1.8	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur Schmerzprogression – RCT.....	110
4.3.1.3.1.9	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte Regel) – gemessen durch den Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) – RCT.....	115
4.3.1.3.1.10	Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT.....	119
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	129
4.3.1.3.2.1	Endpunktkategorie Mortalität: Gesamtüberleben in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT.....	134
4.3.1.3.2.2	Endpunktkategorie Mortalität: rPFS in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT.....	137
4.3.1.3.2.3	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT.....	140
4.3.1.3.2.4	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT.....	143
4.3.1.3.2.5	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT.....	146
4.3.1.3.2.6	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur PSA-Progression in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT.....	149
4.3.1.3.2.7	Endpunktkategorie Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P Version 4 in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT.....	152
4.3.1.3.2.8	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur Schmerzprogression in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT.....	155
4.3.1.3.2.9	Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel) in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT.....	157

4.3.1.3.2.10	Endpunktkategorie Nebenwirkungen: UE in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT .....	159
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	161
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	164
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	164
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	164
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	165
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	165
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	165
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	168
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	168
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	168
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	169
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	169
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	169
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	170
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	170
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	171
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	171
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	171
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	171
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	172
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	172
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	172
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	172
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	179
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	189
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	193
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	194
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	194
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	194
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	194
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	195
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	198
4.7	Referenzliste.....	199
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>206</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>213</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>	<b>215</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>	<b>216</b>
<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>	<b>217</b>
<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>	<b>218</b>
<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>230</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Kaplan-Meier-Analysen für verschiedene Studienendpunkte – COU-AA-302; Datenschnitt 22.05.2012; ITT-Analyse.....	22
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Günstige-Prognose-Gruppe (PSA ≤114 ng/mL und BPI 0/1).....	24
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Ungünstige-Prognose-Gruppe (PSA >114 ng/mL und/oder BPI 2/3) .....	26
Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen .....	34
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	56
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – COU-AA-302: Baseline-Patienten- und Krankheitscharakteristika, ITT-Population.....	63
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Günstige-Prognose-Gruppe und der Ungünstige-Prognose-Gruppe – COU-AA-302: Baseline-Patienten- und Krankheitscharakteristika der, ITT-Population.....	67
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben .....	73
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in COU-AA-302.....	73
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben unter Ausschluss der Placebo-Patienten, die Abirateronacetat + Prednison anstatt Placebo + Prednison erhielten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts rPFS .....	78
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt rPFS in COU-AA-302.....	79
Tabelle 4-22: Ergebnisse für rPFS aus COU-AA-302.....	80
Tabelle 4-23: Operationalisierung der Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie .....	82
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zur Opiattherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie .....	86
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in COU-AA-302.....	86
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad.....	90
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad aus COU-AA-302 .....	90
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad mit Bestätigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur PSA-Progression.....	96
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression in COU-AA-302 .....	97
Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-36: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	100
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
Tabelle 4-38: Ergebnisse der FACT-P Version 4 Gesamt-Score und Unterskalen für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus COU-AA-302 zum Zeitpunkt der IA2 .....	104
Tabelle 4-39: Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P Version 4 Gesamt Score und Unterskalen aus COU-AA-302 zum Zeitpunkt der IA3 .....	105
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Total Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	106
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur Schmerzprogression.....	110
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression – gemessen durch den Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	111
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel .....	115
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	116
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegs-Regel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	117
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt UE.....	119
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	120
Tabelle 4-50: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	123
Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse Grad 3 und 4 aus IA3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Tabelle 4-53: Auswahl der wichtigsten UE mit Grad 3 und 4, die bei mindestens 5% der Patienten in COU-AA-302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorkamen (basierend auf der IA3) – In Anlehnung derer die im Dossier 2011-10-01-D-023 (Janssen-Cilag GmbH, 2011) berichtet wurden.....	127
Tabelle 4-54: p-Werte aus den Interaktionstests zur Überprüfung von Wechselwirkungen zwischen Therapie und Subgruppen für die ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS .....	132
Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für die Gruppen Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe für alle betrachteten Endpunkte - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Interaktionstest zwischen Behandlung und Prognose).....	134
Tabelle 4-56: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	135
Tabelle 4-57: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für rPFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-58: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141



Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	144
Tabelle 4-60: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur PSA-Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	150
Tabelle 4-62: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamt Score und aller Subscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	153
Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse für Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) und aller Subscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	154
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Studienpopulation stratifiziert in Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlimmerung des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt IA3: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	160
Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	165
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	166
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	166
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	167
Tabelle 4-71: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	167
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	169
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	169
Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	170
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	171
Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Günstige-Prognose-Gruppe.....	182

Tabelle 4-77: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Ungünstige-Prognose-Gruppe.....	185
Tabelle 4-78: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen: Abirateronacetat + P/P + vs. Abwartendes Vorgehen + ADT (Günstige-Prognose-Gruppe) 188	
Tabelle 4-79: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen: Abirateronacetat + P/P + ADT vs. Abwartendes Vorgehen + ADT (Ungünstige-Prognose-Gruppe).....	189
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	191
Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	194
Tabelle 4-82 (Anhang): DIMDI-Suchstrategie für MEDLINE 1946-18.12.2012 .....	208
Tabelle 4-83 (Anhang): DIMDI-Suchstrategie für EMBASE 1947-18.12.2012.....	210
Tabelle 4-84 (Anhang): DIMDI-Suchstrategie für Cochrane 1948-18.12.2012.....	212
Tabelle 4-85 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene nicht relevante Publikationen .....	215
Tabelle 4-86 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel 216	
Tabelle 4-87 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	217
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COU-AA-302 .....	219
Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COU-AA-302.....	231

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abirateronacetat .....	59
Abbildung 2: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der IA3 (COU-AA-302 ITT Population).....	76
Abbildung 3: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für das rPFS der IA3 (COU-AA-302 ITT Population).....	81
Abbildung 4: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie der IA3 (COU-AA-302 ITT Population).....	85
Abbildung 5: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie der IA3 (COU-AA-302 ITT Population).....	89
Abbildung 6: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS um $\geq 1$ Grad der IA3 (COU-AA-302 ITT Population) .....	93
Abbildung 7: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS um $\geq 1$ Grad mit Bestätigung der IA3 (COU-AA-302 ITT Population).....	95
Abbildung 8: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression der IA3 (COU-AA-302 ITT Population).....	99
Abbildung 9: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Total Score) der IA3 (COU-AA-302 ITT Population).....	107
Abbildung 10: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (PCS) der IA3 (COU-AA-302 ITT Population) .....	109
Abbildung 11: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression der IA3 (COU-AA-302 ITT Population).....	114
Abbildung 12: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegs-Regel der IA3 (COU-AA-302 ITT Population).....	118
Abbildung 13: Präspezifizierte Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben (COU-AA-302 ITT Population).....	130
Abbildung 14: Präspezifizierte Subgruppenanalysen für das radiografische progressionsfreie Überleben (COU-AA-302 ITT Population).....	131
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben.....	137
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt rPFS.....	140
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für dem Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie.....	143

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie.....	146
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad.....	149
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt PSA- Progression .....	152
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlimmerung des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel).....	157
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel).....	159
Abbildung 23: Patientenfluss der Studie COU-AA-302 .....	229

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Abirateronacetat
ADT	Androgen Deprivation Therapy (Androgenentzugstherapie)
ALK-P	Alkalische Phosphatase
BPI(-SF)	Brief Pain Inventory(-Short Form)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CRPC	Castration Resistant Prostate Carcinoma (Kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CT	Computertomographie
CYP17	Cytochrom P 450 17 (17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG(-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group(-Performance Status)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EWB	Emotional Well-Being (Emotionales Wohlergehen)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-G	Functional Assessment Cancer Therapy-General
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FWB	Functional Well-Being (Funktionelles Wohlergehen)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
IA	Interimsanalyse
IARC	International Agency for Research in Cancer
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IPE	Iterative Parameter Estimate
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
IU	International Unit

IVRS	Interactive Voice Response System
IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
mCRPC	metastatic Castration Resistant Prostate Carcinoma (Metastasiertes Kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MID	Minimal important Difference
MRI	Magnetresonanzbildgebung
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Advers Events
NE	Nicht Erreicht
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
P	Placebo
P/P	Prednison oder Prednisolon
PCa	Prostate Carcinoma (Prostatakarzinom)
PCS	Prostate Cancer Scale
PCWG2	Prostate Cancer Clinical Trials Working Group-2
PRO	Patient-Reported Outcomes (Patientenberichtete Endpunkte)
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSA-DT	PSA-Doubling Time (PSA-Verdopplungszeit)
PWB	Physical Well-Being (Physisches Wohlergehen)
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte Kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
rPFS	radiographic Progression-Free Survival (Radiografisches progressionsfreies Überleben)
S(F)WB	Social/(Family) Well-Being (Soziales Wohlergehen)
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Upper Limit of Normal (Obergrenze des Normalen)
WHO	World Health Organization

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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



## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

### Hintergrund

In Deutschland ist das Prostatakarzinom (PCa) mit jährlich ca. 60.000 Neuerkrankungen die häufigste Krebserkrankung des Mannes und Ursache für ca. 12.000 Todesfälle pro Jahr (International Agency for Research in Cancer (IARC), 2012; Robert Koch Institut (RKI) und Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID), 2012). Das PCa ist typischerweise eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters und tritt vor allem bei über 60-jährigen Männern auf, wobei das Erkrankungsrisiko durch ethnische Zugehörigkeit, Lebensstil und erbliche Vorbelastung beeinflusst wird. Im Folgenden wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Abirateronacetat in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie (ADT), bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, dargestellt.

Die deutsche Erstzulassung erhielt Abirateronacetat (Handelsname Zytiga<sup>®</sup>) am 05.09.2011 für folgendes Anwendungsgebiet: „in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist“. Im bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren mit der Vorgangsnummer 2011-10-01-D-023 (Janssen-Cilag GmbH, 2011) nach § 35a SGB V spricht der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Abirateronacetat für Patienten, für die eine weitere Therapie mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“) zu (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2012).

Am 18. Dezember 2012 erfolgte die Genehmigung der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) für eine Änderung der Zulassung nach Typ 2 (Type 2 Variation), wonach Abirateronacetat mit Prednison oder Prednisolon (P/P) nun auch zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, zugelassen ist.

Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf das Anwendungsgebiet dieser Zulassungserweiterung. Die schon bewertete Indikation ist, wie vom GBA bestätigt, nicht Gegenstand dieses Dossiers (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012).

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat + P/P in der Behandlung von erwachsenen Männern mit mCRPC mit einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, im Vergleich zu einem

abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden primären ADT als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der Zusatznutzen wird evaluiert auf Basis der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

### Datenquellen

Die Daten zum Nachweis des Zusatznutzens von Abirateronacetat entstammen der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie COU-AA-302 von Janssen-Cilag zur Zulassungserweiterung von Abirateronacetat. Die Studie wurde unter Beibehaltung der bestehenden primären ADT als Basistherapie in allen Behandlungsgruppen gegen Placebo durchgeführt und ermöglicht somit einen direkten Vergleich gegenüber der in Übereinstimmung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Datenquellen für die Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie sind der unveröffentlichte Studienbericht (Ergebnisse der 1. und 2. Interimsanalysen; IA1 und IA2) und dessen Update (Ergebnisse der 3. Interimsanalyse; IA3) sowie die Publikation der Ergebnisse der 2. Interimsanalyse (IA2) der COU-AA-302.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion klinischer Studien, die für die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Abirateronacetat relevant sind, waren wie folgt definiert:

- Population: Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist
- Intervention/Kontrollgruppe: Abirateronacetat + P/P in der zugelassenen Dosierung/ Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT
- Patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben, radiografisch bestätigtes progressionsfreies Überleben (rPFS), Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS), Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel, Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse
- Studiendesign: randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ohne Einschränkung bzgl. der Studiendauer
- Verfügbarkeit von Vollpublikation oder Studienbericht

Studien, in denen Patienten in einem anderen Krankheitsstadium des Prostatakarzinoms (PCa) oder im späteren Verlauf des mCRPC nach Durchführung einer zytotoxischen Chemotherapie bzw. in denen Patienten mit Krankheitssymptomen untersucht wurden, wurden ebenso von

der Nutzenbewertung ausgeschlossen wie Studien, in denen das zu bewertende Arzneimittel nicht entsprechend der Angaben der Fachinformation verabreicht wurde.

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

Die Bemessung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte entsprechend den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten dieses Dokuments. Sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte wurden berücksichtigt. Für die Nutzenbewertung lag eine Studie, COU-AA-302, vor. Eine Zusammenfassung der Evidenz aus mehreren Studien war somit nicht möglich. In Ausnahmefällen kann jedoch auch auf der Basis einer einzelnen Studie der Beleg eines Nutzens oder Zusatznutzens abgeleitet werden. Die Erfordernisse hierfür sind gemäß Kapitel 3.1.4 des IQWiG Methodenpapiers 4.0 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011) in den "Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study" (European Medicines Agency (EMA) - Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2001) definiert. Die in der Empfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) geforderten Kriterien hinsichtlich interner und externer Validität, statistischer und klinischer Relevanz der Ergebnisse und Konsistenz des Effekts über Subgruppen wurden überprüft.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie wurde anhand von Designcharakteristika nach den entsprechenden Punkten des CONSORT-Statement charakterisiert; die Studienpopulation anhand demographischer und krankheitsspezifischer Merkmale beschrieben. Um Nutzaussagen für das zu bewertende Arzneimittel zu treffen, wurden separat für jeden Endpunkt die Resultate in den zur vergleichenden Therapiearmen gegenübergestellt und anhand eines geeigneten Effektmaßes verglichen. Subgruppenanalysen mit vorgeschalteten Interaktionstests gaben Aufschluss über mögliche Effektmodifikatoren und sollen Patientengruppen abgrenzen, die von dem zu bewertenden Arzneimittel einen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen erwarten können.

Anhand der validierten und klinisch relevanten Parameter Baseline-PSA-Wert und Schmerz wurde die Studienpopulation in zwei für das Gesamtüberleben prognostisch unterschiedliche Patientengruppen unterteilt und hinsichtlich der Bewertung der Studienendpunkte post-hoc getrennt analysiert (Günstige-Prognose-Gruppe: Baseline-PSA  $\leq 114$  ng/mL und BPI 0/1; Ungünstige-Prognose-Gruppe: Baseline-PSA  $> 114$  ng/mL und/oder BPI 2/3). Aufgrund eines Belegs für eine Interaktion dieser Subgruppen in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgt die Nutzaussage getrennt für diese beiden Patientengruppen. Für alle weiteren präspezifizierten Subgruppen der Studienpopulation ergaben sich im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtüberleben keine signifikanten Interaktionstests mit einem Beleg für eine Interaktion.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

In die Bewertung des Zusatznutzens gingen die folgenden Endpunkte ein:

**Mortalität**

- Gesamtüberleben

**Morbidität**

- Zeit des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS)
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad
- Zeit bis zur Progression des Prostataspezifischen Antigens (PSA)
- Zeit bis zur Schmerzprogression
- Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung im FACT-P Gesamt Score bzw. in den FACT-P Unterauswertungen

**Unerwünschte Ereignisse**

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die in der Studie untersuchten Endpunkte sind klinisch etabliert, patientenrelevant und im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006) bzw. der Prostate Cancer Clinical trials Working Group (Scher et al., 2008) 1 und 2 zur Planung klinischer Studien in der Onkologie bzw. beim mCRPC. Die untersuchten Endpunkte der Studie COU-AA-302 wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben, gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet (ITT-Prinzip) und ergebnisunabhängig berichtet und sind daher als valide anzusehen. Auf Grund des konsequent umgesetzten Studiendesigns (Randomisierung, verdeckte Gruppenzuteilung, doppelte Verblindung, Placebo-Kontrolle) und der umfassenden und transparenten Auswertung mit ergebnisunabhängiger Berichterstattung ist das Verzerrungspotential der COU-AA-302 auf Studien- und Endpunktebene als niedrig zu bewerten.

Die angewandten Endpunkte sind als valide und patientenrelevant anzusehen:

- Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner klaren Definition und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit als harter und patientenrelevanter Studienendpunkt.
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie markiert einen Krankheitsprogress in ein prognostisch ungünstigeres Stadium des metastasierten PCa, weswegen dieser Endpunkt auch patientenrelevant ist.
- Einhergehend mit dem Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie kommt es häufig und teilweise auch zu gravierenden Nebenwirkungen (Doyle-Lindrud, 2012; Moul und Dawson, 2012; Singer und Srinivasan, 2012) und zu einer psychischen Belastung des Patienten (Wahrnehmung eines weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadiums mit mangelnden Behandlungsalternativen, Nähe zum finalen Stadium der Erkrankung) (Cheng und Lee, 2011; Casey et al., 2012; Ervik und Asplund, 2012), weswegen dieser Endpunkt auch als patientenrelevanter Endpunkt zu werten ist.
- Der ECOG-PS dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und des Allgemeinzustandes bzw. der Morbidität des Patienten, der Einschränkungen seiner Aktivitäten des alltäglichen Lebens sowie der Selbstversorgung und Selbstbestimmung des Patienten. Ein Krankheitsprogress hin zu einem nicht mehr symptomfreien bzw. -armen Stadium des mCRPC geht auch mit einer Verschlechterung des ECOG-PS einher. Damit stellt die Zeit bis zu einer Verschlechterung des ECOG-PS einen patientenrelevanten Endpunkt dar.
- Im späteren Verlauf des mCRPC ist das Krankheitsbild oft mit zunehmenden Schmerzen assoziiert. Eine Verzögerung der Entstehung eines relevanten tumorbedingten Schmerzes bedeutet für betroffene Patienten eine längere Zeit ohne wesentliche körperliche und psychische Einschränkung und stellt damit einen patientenrelevanten Endpunkt dar.
- Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten infolge des Tumorleidens bzw. einer hierfür notwendigen Therapie wider und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.
- Das Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Therapie wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Insbesondere bei einer Therapie, die in einem relativ frühen, noch symptomfreien bzw. -armen Krankheitsstadium angewandt wird, ist es wichtig, dass neben dem Ziel der Lebensverlängerung und einer langanhaltenden guten Lebensqualität, der Patient auch möglichst wenig durch unerwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen des Medikamentes eingeschränkt wird.

Zusätzlich zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten, die sich wie in § 35b SGB V gefordert auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität beziehen, wurden die Surrogatparameter

radiografisch bestätigtes progressionsfreies Überleben (rPFS) und Zeit bis zur PSA-Progression in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der Endpunkt rPFS wurde als Morbiditäts-Zielkriterium als patientenrelevant und gleichzeitig als Surrogat für das Gesamtüberleben betrachtet, ebenso wurde die Zeit bis zur PSA-Progression als Surrogat unterstützend berichtet.

- Das rPFS ist ein Frühindikator für Arzt und Patient hinsichtlich der Wirksamkeit einer Therapie. Eine radiografische Progression im Stadium des mCRPC geht kurz- bzw. mittelfristig mit einer Zunahme an skelettalen Ereignissen infolge von zunehmenden Knochenmetastasen und lokalen Komplikationen infolge von Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen als auch einer Schmerzzunahme einher und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Das rPFS korreliert auch im Stadium des mCRPC mit weiteren patientenrelevanten Endpunkten und ist sowohl prognostisch als auch zur Mitentscheidung des weiteren therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag etabliert (Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012). Eine zuverlässige und starke Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben wurde für hormonelle Therapien wie z.B. Abirateron als auch für zytotoxische Therapien nachgewiesen (Scher et al., 2005; Scher et al., 2008; Ryan et al., 2011; Sonpavde et al., 2011; Armstrong et al., 2012).
- Das Prostataspezifische Antigen (PSA) dient als Biomarker bei Patienten mit PCa (Schroder, 2006). Der PSA-Wert korreliert auch in späten Stadien der Erkrankung, wie dem mCRPC, mit patientenrelevanten Endpunkten und ist sowohl prognostisch als auch zur Mitentscheidung des weiteren therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag etabliert und zudem einfach messbar (Scher et al., 2008) (Wirth et al., 2011; Armstrong et al., 2012; Heidenreich et al., 2012).

Im Einzelnen ergaben sich für die Gesamtpopulation beim letzten Datenschnitt, der 3. präspezifizierten Interimsanalyse (IA3) (22. Mai 2012) folgende Ergebnisse:

Tabelle 4-1: Kaplan-Meier-Analysen für verschiedene Studienendpunkte – COU-AA-302; Datenschnitt 22.05.2012; ITT-Analyse

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer</b> <b>Abirateronacetat + P/P + ADT vs.</b> <b>Placebo + P/P + ADT</b>
Gesamtüberleben	HR=0,792; 95% KI: [0,655; 0,956]; p=0,0151; <i>35,29 vs. 30,13 Monate</i>
rPFS	HR=0,525; 95% KI: [0,449; 0,615]; p<0,0001; <i>16,46 vs. 8,25 Monate</i>
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	HR=0,710; 95% KI: [0,592; 0,852]; p=0,0002; <i>Nicht erreicht vs. 23,66 Monate</i>
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	HR=0,607; 95% KI: [0,514; 0,717]; p<0,0001; <i>26,48 vs. 16,82 Monate</i>
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad	HR=0,825; 95% KI: [0,721; 0,944]; p=0,0052; <i>19,15 vs. 15,47 Monate</i>
Zeit bis zur PSA-Progression	HR=0,501; 95% KI: [0,432; 0,581]; p<0,0001; <i>11,07 vs. 5,55 Monate</i>
Zeit bis zur Schmerzprogression*	HR=0,772; 95% KI: [0,606; 0,982]; p=0,0349; <i>26,75 vs. 18,40 Monate</i>
Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel	HR=0,772; 95% KI: [0,606; 0,982]; p=0,0349; <i>jeweils nicht erreicht</i>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P Gesamt Score)	HR=0,791; 95% KI: [0,672; 0,931]; p=0,0046; <i>12,65 vs. 8,31 Monate</i>
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
Gesamtrate UE	RR=1,023 95% KI: [1,006; 1,040] 99,3% vs. 97,0%
UEs der CTCAE-Grade 3 und 4	RR=1,132 95% KI: [0,995; 1,287] 49,3% vs. 43,5%
SUE	RR=1,283 95% KI: [1,071; 1,537] 34,7% vs. 27,0%
Studienabbrüche aufgrund UE	RR=1,090 95% KI: [0,766; 1,552] 10,7% vs. 9,8%
* Für das Item „stärkster Schmerz in den vergangenen 24 Stunden“; eine Verschlechterung um mindestens 2 Punkte bezogen auf den Ausgangswert an zwei aufeinanderfolgenden Beurteilungen im Abstand von mindestens 4 Wochen wurde als Schmerzprogression gewertet ADT: Androgenentzugstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Advers Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group(-Performance Status); FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; P/P: Prednison oder Prednisolon; PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: radiografisch progressionsfreies Überleben; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Für die gesamte Studienpopulation ergab sich somit infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P eine signifikante Verbesserung aller primären und sekundären Endpunkte, des Weiteren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von Grad 3/4 UE und UE, die zum Studienabbruch führten.

Im klinischen Alltag wird in den verschiedenen Stadien des PCa vor allem der PSA-Wert für Therapieentscheidungen und zur Verlaufskontrolle verwendet. Zusätzlich spielt das Vorhandensein einer klinischen Symptomatik eine Rolle, um zu entscheiden, ob die Notwendigkeit einer Therapie oder eines Therapiewechsels für einen Patienten besteht. Aus diesem Grund wurden die beiden Parameter Baseline-PSA-Wert und Schmerz zur Stratifizierung der Studienpopulation angewandt. Beide Parameter gelten als valide prognostische Marker für das Gesamtüberleben im Stadium des metastasierten PCa und wurden bereits mehrfach publiziert und als prognostische Parameter in den Leitlinien veröffentlicht. Daher erfolgte eine Unterteilung der Studienpopulation anhand der beiden Parameter Baseline-PSA-Wert und Baseline-Schmerz. Hierfür wurde für den Baseline-PSA-Wert ein Grenzwert von 114 ng/mL angewandt, der als validierter und hinsichtlich des Gesamtüberlebens prognostischer Grenzwert auch in den Leitlinien genannt wird (Berthold et al., 2008; Armstrong et al., 2010b; Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012). Hinsichtlich des Parameters Schmerz erfolgte eine Aufteilung der Studienpopulation in Patienten mit einem BPI-Score 0/1 und Patienten mit einem BPI-Score 2/3. Die Gesamtpopulation wurde daher in die Teilpopulationen "Günstige-Prognose-Gruppe" (PSA  $\leq$ 114 ng/mL und BPI 0/1) und "Ungünstige-Prognose-Gruppe" (PSA >114 ng/mL und/oder BPI 2/3) aufgeteilt.

Unter Anwendung dieser Patientenstratifizierung zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Beleg für eine signifikante Interaktion zwischen einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P und ein signifikante Verbesserung des Endpunktes Gesamtüberleben für Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe. Da dieser Endpunkt ko-primärer Endpunkt der COU-AA-302 Studie war und per se sehr valide ist, wurden auch alle anderen Endpunkte getrennt für die beiden Subpopulationen berechnet und der Zusatznutzen für beide Populationen getrennt dargestellt.



Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Günstige-Prognose-Gruppe (PSA ≤114 ng/mL und BPI 0/1)

	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	HR: 0,608 [0,447; 0,828] Median: <i>jeweils nicht erreicht</i> p=0,0016  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebensdauer  Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
<b>Morbidität</b>		
rPFS	HR: 0,468 [0,373; 0,586] Median: 19,3 vs. 10,8 p<0,0001  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	HR: 0,738 [0,555; 0,982] Median: <i>jeweils nicht erreicht.</i> p=0,0370  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: gering
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	HR: 0,538 [0,420; 0,688] Median: <i>n.e. vs. 20,9 Monate</i> p<0,0001  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um ≥1 Grad	HR: 0,782 [0,645; 0,949] Median: 14,7 vs. 11,7 Monate p=0,0126  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: gering
Zeit bis zur PSA Progression	HR 0,427 [0,349; 0,522] Median: 13,9 vs. 5,6 Monate p<0,0001  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zur Schmerzprogression	HR 0,653 [0,439; 0,970] Median: <i>jeweils nicht erreicht</i> p=0,0374  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: gering

	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel	HR 0,751 [0,543; 1,039] Median: <i>n.e.</i> vs. 24,8 p=0,0833  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamt Score	HR 0,706 [0,564; 0,885] Median: 16,6 vs. 8,5 Monate p=0,0025  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität  Zusatznutzen Ausmaß : beträchtlich
<b>Sicherheit</b>		
UE	RR 1,022 [0,997; 1,048] 99% vs. 97% p=0,08	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE (Grad 3-4)	RR 1,067 [0,887; 1,282] 46% vs. 43% p=0,49	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	RR 1,238 [0,964; 1,589] 34% vs. 28% p=0,09	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Studienabbrüche aufgrund UE	RR 0,699 [0,398; 1,227] 7% vs. 10% p=0,21	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Ungünstige-Prognose-Gruppe (PSA &gt;114 ng/mL und/oder BPI 2/3)

	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	HR 0,966 [0,758; 1,230] Median: 26,6 vs. 26,1 Monate p=0,7776	Endpunktkategorie: Überlebensdauer  Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
rPFS	HR 0,589 [0,473; 0,733] Median: 11,0 vs. 5,7 Monate p<0,0001  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	HR 0,689 [0,544; 0,874] Median: 23,7 vs. 16,7 Monate p=0,0021  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	HR 0,663 [0,529; 0,832] Median: 19,8 vs. 13,0 Monate p=0,0004  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zur ECOG-Progression um $\geq 1$ Grad	HR 0,871 [0,722; 1,050] Median: 11,5 vs. 9,5 Monate p=0,1481	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zur PSA Progression	HR 0,646 [0,524; 0,795] Median: 8,3 vs. 5,5 Monate p<0,0001  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zur Schmerzprogression	HR 0,689 [0,411; 1,156] Median: <i>jeweils nicht erreicht</i> p=0,1584	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen Zusatznutzen nicht belegt
Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel	HR 0,800 [0,558; 1,147] Median: 21,2 vs. 18,4 p=0,2243  Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Schwere/schwerwiegende Symptome Folgekomplikationen  Zusatznutzen nicht belegt

	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score)	HR 0,920 [0,730; 1,160] Median: 11,0 vs. 6,4 Monate p=0,4806	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen nicht belegt
<b>Sicherheit</b>		
UE	RR 1,008 [0,982; 1,035] 98% vs. 97% p=0,55	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
UE (Grad 3-4)	RR 1,149 [0,974; 1,355] 55% vs. 48% p=0,10	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
SUE	RR 1,175 [0,935; 1,477] 39% vs. 33% p=0,17	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Studienabbrüche aufgrund UE	RR 1,640 [1,006; 2,674] 14% vs. 9% p=0,05	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

In der Gesamtschau der betrachteten Endpunkte ergab sich für Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe ein erheblicher Zusatznutzen für Abirateronacetat + P/P bezüglich des Gesamtüberlebens, des rPFS, der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, sowie der Zeit bis zur PSA-Progression und ein beträchtlicher Zusatznutzen bezogen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Gesamtscore und in allen Subdomains sowie ein geringer Zusatznutzen bezüglich der Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS und der Zeit bis zur Schmerzprogression. In der Günstige-Prognose-Gruppe findet sich kein größerer oder geringerer Schaden in den Sicherheitsdaten.

Nach Abwägung der positiven und negativen Nutzenaspekte ist für die Günstige-Prognose-Gruppe ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen infolge einer Abirateronacetat-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies folgt aus der Definition eines „erheblichen Zusatznutzens“ in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt demnach vor, wenn „eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ (§ 5 (7),1 Kapitel 5 Verfahrensordnung) erreicht wird. Für die „Günstige-Prognose-Gruppe“ liegt eine solche Verbesserung vor, insbesondere was die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer angeht, die ebenfalls ein Definitionsmerkmal eines erheblichen Zusatznutzens ist. Zwar ist das mediane Überleben in

der mit Abirateronacetat behandelten Gruppe noch nicht erreicht, Prognosen deuten allerdings darauf hin, dass es 4,5 bis 5 Jahre betragen kann. Für die „Günstige-Prognose-Gruppe“ steht damit erstmals ein wirkungsvolles Arzneimittel zur Verfügung, das neben einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens Auswirkung auf mehrere patientenrelevante Endpunkte hat und damit die Behandlungschancen für diese Gruppe dramatisch verbessert.

Für die Ungünstige-Prognose-Gruppe wurde für Abirateronacetat + P/P ein erheblicher Zusatznutzen im Hinblick auf eine Verlängerung des rPFS und ein beträchtlicher Zusatznutzen gemessen anhand der Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie sowie hinsichtlich der Zeit bis zur PSA-Progression festgestellt. Bezüglich sicherheitsrelevanter Endpunkte findet sich auch für die Subgruppe der Patienten mit ungünstiger Prognose kein größerer oder geringerer Schaden als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nach Abwägung der positiven und negativen Nutzenaspekte ist für die Ungünstige-Prognose-Gruppe ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen infolge einer Abirateronacetat-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten im Sinne einer „bisher nicht erreichte(n) deutliche(n) Verbesserung des therapielevanten Nutzens“ (§ 5 (7), 2. Kapitel 5 Verfahrensordnung des G-BA). Insbesondere die deutlich verlängerte Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie sowie bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zeigen deutlich, dass durch eine Therapie mit Abirateronacetat Nebenwirkungen, die aufgrund dieser Therapien auftreten und die den Patienten teilweise schwer beeinträchtigen, für erhebliche Zeiträume vermieden werden können. Gleichzeitig treten keine neuen Nebenwirkungen auf.

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

Das frühe Stadium des mCRPC nach Versagen einer ADT verläuft zunächst meist ohne Symptome bzw. ohne eine ausgeprägte Symptomatik. Erst im weiteren Verlauf der Erkrankung, wenn es zu einem Fortschreiten der Metastasierung kommt, treten weitere Symptome auf.

Für asymptomatische und mild symptomatische Patienten im Stadium des mCRPC nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, existiert derzeit keine geeignete therapeutische Option. Während für symptomatische Patienten im Stadium des mCRPC die Möglichkeit einer Chemotherapie, beispielsweise mit Docetaxel, gegeben ist und von den Leitlinien empfohlen wird, gibt es bisher keine adäquate Therapie für asymptomatische und mild symptomatische Patienten. Bisher erfolgt neben weiteren hormonellen Manipulationen, für deren Anwendung in diesem Krankheitsstadium allesamt keine Evidenz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens vorliegt, in der Regel ein abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT. Gerade in einer Patientenpopulation, die meist noch keine tumorbedingte Symptomatik aufweist, besteht ein konkreter therapeutischer Bedarf auch dahingehend, neben einer reinen Lebensverlängerung auch die Zeit bei erhaltener Lebensqualität, ohne tumorbedingte Symptomatik und ohne

wesentliche Nebenwirkungen infolge der angewandten Therapie zu verlängern. Nachdem bereits verschiedene Substanzen in Phase-II- und Phase-III-Studien mit geringem Erfolg in dieser Indikation getestet wurden, steht nun mit Abirateronacetat erstmalig ein Arzneimittel im Indikationsgebiet des mCRPC für asymptomatische und mild symptomatische Patienten zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit im Anwendungsgebiet in klinischen Studien nachgewiesen wurde.

Der Nutzenbewertung von Abirateronacetat liegt eine Studie des Evidenzlevels 1b zugrunde, aus der sich wegen der Erfüllung der Anforderungen der oben erwähnten „CHMP Points to consider“ ein Beleg für einen Zusatznutzen ableiten lässt. Für die gesamte Studienpopulation ergaben sich signifikante Vorteile durch eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P gegenüber einem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT. Insbesondere profitieren jene Patienten von einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch hinsichtlich weiterer patientenrelevanter Endpunkte, die sich in einem noch relativ frühen und symptomarmen Verlauf des mCRPC befinden. Ein besonderer Nutzen infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P mit deutlicher Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte kann aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Studie für Patienten angenommen werden, die sich in einem prognostisch günstigen, frühen Verlauf des mCRPC befinden und zum Zeitpunkt des Therapiebeginns sowohl weitgehend symptomfrei (BPI 0/1) sind als auch einen PSA-Wert von maximal 114 ng/mL haben (Günstige-Prognose-Gruppe). Für diese prognostisch günstige Patientenpopulation liegt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor. Für alle anderen asymptomatischen und mild symptomatischen Patienten im Stadium des mCRPC ist durch Abirateronacetat + P/P ein im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegeben. Insgesamt profitiert damit die gesamte Patientenpopulation entweder im Ausmaß erheblich oder beträchtlich von Abirateronacetat + P/P.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

#### Wissenschaftliche Fragestellung

Dieses Nutzendossier bewertet den medizinischen Zusatznutzen von Abirateronacetat + P/P in der Behandlung des mCRPC bei Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden primären ADT. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien (RCT).

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden genauer spezifiziert.

#### Patientenpopulation

Die Zielpopulation des zu bewertenden Arzneimittels besteht aus erwachsenen Männern mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

#### Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel ist Abirateronacetat. Die Dosis beträgt einmal täglich 1000 mg (vier Tabletten mit jeweils 250 mg), in Kombination mit niedrig dosiertem P/P. Die bestehende primäre ADT soll, wie in den geltenden Leitlinien (Wirth et al., 2011) und auch in

der Fachinformation (Janssen-Cilag GmbH, 2013) empfohlen, unter Therapie mit Abirateronacetat + P/P fortgesetzt werden.

Abirateron hemmt selektiv die Enzyme 17 $\alpha$ -Hydroxylase und C17,20-Lyase (CYP17). CYP17 wird in den Geweben der Hoden, Nebennieren und teilweise in den PCa-Zellen selbst exprimiert und spielt eine Schlüsselrolle in der Androgenbiosynthese.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden primären ADT festgelegt (Begründung s. Modul 3, Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2).

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens gegenüber abwartendem Vorgehen erfolgt auf Grundlage der für das PCa im klinischen Alltag angewandten und etablierten patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS), Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-Performance Status um  $\geq 1$  Grad, Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel, gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 ausführlich dargestellt. Zur Bewertung des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens werden die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse betrachtet.

### **Studientypen**

Alle oben aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte wurden in RCT untersucht, daher erfolgt die Nutzenbewertung von Abirateronacetat ausschließlich auf Basis von RCT.

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

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

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



Die Ein- und Ausschlusskriterien charakterisieren diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß 4.2.1 geeignet sind. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden wie folgt definiert und begründet:

Patientenpopulation: Für die Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, deren Studienpopulation folgender Patientenpopulation entspricht bzw. Daten für folgende Patientenpopulation berichtet: Erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Intervention: Es werden nur Studien berücksichtigt, in denen Abirateronacetat gemäß den Empfehlungen der Fachinformation (Janssen-Cilag GmbH, 2013) verabreicht wurde, d.h. insbesondere in der empfohlenen Dosierung und in Kombination mit P/P.

Vergleichstherapie: Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht der vom G-BA im Beratungsgespräch am 1. Oktober 2012 bestätigten Therapie des abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der primären ADT. Ein abwartendes Vorgehen unter Beibehalten der primären ADT inkludiert außerdem intermittierend oder dauerhaft eingesetzte Therapien und Maßnahmen, die sich an den Symptomen des Patienten bzw. seiner Tumorlast und den Metastasenlokalisationen orientieren, u.a. die Anwendung knochenaktiver Substanzen bei Vorhandensein von Knochenmetastasen, von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) bei tumorbedingtem Schmerz sowie operative palliative Maßnahmen bei lokalen Tumorkomplikationen.

Endpunkte: Mindestens einer der folgenden Endpunkte muss berichtet sein:

- Gesamtüberleben
- Radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS)
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie
- Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie
- Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad
- Zeit bis zur Progression des Prostataspezifischen Antigen (PSA)
- Zeit bis zur Schmerzprogression
- Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Studientyp: Da die genannten Endpunkte alle im Rahmen von RCT beurteilt werden können, schränkt das Einschlusskriterium hinsichtlich Studientyp die Nutzenbewertung auf RCT ein.

RCT, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, sind mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Studiendauer: Hinsichtlich der Studiendauer werden keine Einschränkungen vorgenommen.

Publikationstyp: Um eine Einschätzung der Beweissicherheit der Studienergebnisse zu ermöglichen, werden nur Studien eingeschlossen, für die Studienberichte oder entsprechende Vollpublikationen vorliegen, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen.

Sprache: Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Tabelle 4-4: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien zum Nutzen und Zusatznutzen

	<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>	
Patientenpopulation	erwachsene Männer mit mCRPC und asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.	E1	Patienten in anderen Stadien des PCa Patienten im weiter fortgeschrittenen Verlauf des mCRPC oder hormonrefraktären PCa nach Chemotherapie Patienten im Stadium des mCRPC oder hormonrefraktären PCa mit stärkerer Krankheitssymptomatik	A1
Intervention	Behandlung mit Abirateronacetat täglich 4x250 mg in Kombination mit P/P	E2	Abweichende Dosierungen, Kombination mit anderen Medikationen als ADT oder P/P	A2
Vergleichsarm	Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT	E3		A3
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: -Gesamtüberleben, -rPFS, -Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, -Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, -Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad, -Zeit bis zur PSA-Progression, -Zeit bis zur Schmerzprogression -Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel, -gesundheitsbezogene Lebensqualität, -unerwünschte Ereignisse	E4		A4
Studientypen	RCT	E5	Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel Case Reports, andere Artikel	A5
Studiendauer	Keine Einschränkung	E6		A6
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht <sup>4</sup>	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar	A7
Sprache	Keine Einschränkung	E8		A8

ADT: Androgenentzugstherapie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PCa: Prostatakarzinom; P/P: Prednison oder Prednisolon; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte klinische Studien; rPFS: radiografisch progressionsfreies Überleben

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Das zu bewertende Arzneimittel Abirateronacetat wurde erstmals am 28. April 2011 in den USA in dem Anwendungsgebiet des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Für die Erstellung des vorliegenden Dossiers wurde von Janssen-Cilag eine systematische Literaturrecherche für Abirateronacetat in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials; CCTR93) in Auftrag gegeben und durchgeführt. Für jede der Datenbanken wurde eine individuelle adaptierte Suchstrategie entwickelt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Mithilfe von validierten Filtern wurde die Suche auf RCT eingeschränkt. Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache wurden nicht vorgenommen. Für die Suche wurde die Plattform des Deutschen Instituts für medizinischen Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Um eine Berücksichtigung aller verfügbaren Studiendaten über Abirateronacetat zur Bewertung sicherzustellen, wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Die Suche erfolgt entsprechend den Vorgaben in den Studienregistern clinicaltrials.gov und über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO). Da das Studienregister clinicalstudyresults.org nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen.

Für jede Suche wurde eine an das jeweilige Studienregister adaptierte Suchstrategie verwendet. Die Suchstrategie, das Datum der Suche und die Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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

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

Die Selektion relevanter Studien aus der bibliographisch durchgeführten Literaturrecherche und der Studienregistersuche erfolgte unter Anwendung der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei Personen unabhängig voneinander.

Diskrepanzen wurden durch Diskussion aufgelöst. Die selektierten Studien wurden mit dem schon bekannten Studienpool abgeglichen, um gegebenenfalls neue, für die Fragestellung relevante Studien, in einen Studienpool zusammenzuführen.

#### **4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise**

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

#### **Bewertung des Verzerrungspotenzials**

Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt und

gegebenenfalls jede Operationalisierung getrennt betrachtet. Entsprechend den Vorgaben der Dossiervorlage wurden dabei folgende Aspekte bewertet:

*Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:*

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

*Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:*

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat- (ITT-) Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der Einzelstudie wurde tabellarisch zusammengefasst. Gemäß den o.g. Vorgaben wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, 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.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial auf Ebene der Endpunkte als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Von einem „niedrigen“ Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Eine relevante Verzerrung liegt vor, falls sich die Aussagen und Schlussfolgerungen bezüglich der Ergebnisse bei Behebung des verzerrenden Aspektes verändern würden. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung beeinflusste vielmehr die Sicherheit der Aussage.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotentials für die Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-G.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung



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

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

Die für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat herangezogene RCT wurde im Abschnitt 4.3.1.2 sowie im Anhang 4-F anhand von Design-Charakteristika beschrieben. Die Beschreibung erfolgte gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wurde gemäß CONSORT-Flow-Chart 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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Von den oben genannten Vorgaben zur Darstellung der Patientencharakteristika und der Studienergebnisse wurde nicht abgewichen.

---

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

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

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

Die Beschreibung der Studienpopulation und Darstellung der Ergebnisse der Studie erfolgt im Abschnitt 4.3.1.

Zur Beschreibung der Patientenpopulation der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie wurden folgende demographische und krankheitsspezifische Faktoren aufgeführt (Janssen Research & Development, 2012a):

- Alter der Patienten zu Studienbeginn (Median mit Spannweite und kategorial  $<65$ ,  $\geq 65$ ,  $\geq 75$ )
- Zeit seit primärer Diagnose des PCa
- PSA-Wert zu Studienbeginn (in ng/mL)
- Alkalische Phosphatase (ALK-P) zu Studienbeginn (IU/L)
- Hämoglobin (Hb) Wert zu Studienbeginn (g/dL)
- Laktatdehydrogenase (LDH) Wert zu Studienbeginn (IU/L)
- BPI-SF Score (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) zu Studienbeginn (0-1, 2-3)
- Gleason-Score bei Diagnosestellung ( $<8$  und  $\geq 8$ )
- Anteil M1-Patienten
- Prozentualer Anteil der Patienten mit Knochenmetastasen zu Studienbeginn
- Prozentualer Anteil der Patienten mit Lymphknoten oder viszerale Metastasen zu Studienbeginn
- ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn (0;1)

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wurden für beide Studienarme Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, rPFS, Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad, Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Auftreten unerwünschter Ereignisse dargestellt. Die Endpunkte Zeit bis zur PSA-Progression basierend auf Prostate Cancer Clinical Trials Working Group-2-Kriterien (PCWG2) und PSA-Ansprechraten wurden in die Studienberichte inkludiert, da das PSA einen wichtigen Tumormarker zur Verlaufsbeurteilung in der Therapie des PCa und zur Stratifizierung von Patienten vor einer Therapieentscheidung darstellt.

Diese Endpunkte sind aus folgenden Gründen patientenrelevant:

Gesamtüberleben: Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit als harter Studienendpunkt, der zudem eine klare Patientenrelevanz aufweist. Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von Studienbeginn bzw. Randomisierung bis zum Tod und dient somit der Evaluation eines möglichen Einflusses der Studienmedikation auf die Mortalität. Damit ist das Gesamtüberleben ein valider und patientenrelevanter Endpunkt.

Neben einer reinen Verlängerung des Überlebens ist es für Patienten in einer palliativen Behandlungssituation mit letztlich durch die Erkrankung bedingt begrenzter Lebenserwartung von Bedeutung, dass die verlängerte Überlebenszeit auch mit einer höheren Lebensqualität, weniger Komplikationen der primären Tumorerkrankung, geringerer Notwendigkeit weiterer belastender Therapien und Eingriffe und (insbesondere in einem noch relativ symptomarmen Krankheitsstadium) mit wenig Nebenwirkungen infolge der angewandten Therapie oder nachfolgender Therapien assoziiert ist. Mit der Darstellung zusätzlicher Endpunkte wird das Gesamtüberleben in einen biologisch-medizinischen Kontext gebracht und weiteren patientenrelevanten Therapiezielen wie der Reduktion der Morbidität und der Verbesserung der Lebensqualität Rechnung getragen.

Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie: Wie im Folgenden beschrieben, wird dieser Endpunkt im vorliegenden Nutzendossier sowohl als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte, als auch selbst als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Für Patienten mit einem mCRPC sind die häufigsten Symptome Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen, die bei mehr als 70% der Patienten im Verlauf dieses Stadiums auftreten (Coleman, 2006; Wirth et al., 2011). Bei stärkeren tumorassoziierten Schmerzen wird während des Krankheitsverlaufes die Gabe von Opiaten notwendig. Da die Verabreichung von Opiaten in der Regel infolge einer zunehmenden Metastasierung mit konsekutiv entstehenden tumorbedingten Schmerzen erfolgt, stellt der Endpunkt Zeit bis zur Opiattherapie ein Surrogat für das Auftreten eines stärkeren Schmerzes und ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung in ein prognostisch ungünstiges Krankheitsstadium des mCRPC sowie ein Surrogat für die Lebensqualität des Patienten dar. Die Endpunkte Zeit bis zur Schmerzprogression und Lebensqualität des Patienten wurden in der COU-AA-302 als separate Endpunkte analysiert, so dass die Surrogatkomponente des Endpunkts Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden muss. Allerdings stellt die Zeit bis zur Opiattherapie jedoch zusätzlich auch einen patiententelevanten Endpunkt dar, da neben den infolge der Schmerzreduktion positiven Wirkungen die Durchführung einer Opiattherapie jedoch häufig auch mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen assoziiert ist (u.a. Obstipation, Übelkeit, Atemdepression, Sedierung, Toleranz mit der Notwendigkeit weiterer Dosismodifikationen). Diese sind direkt patientenrelevant und machen häufig Begleitmedikationen erforderlich (Tassinari et al., 2008). Die objektive Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet die Validität des Endpunkts.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie: Wie im Folgenden beschrieben, wird dieser Endpunkt im vorliegenden Nutzendossier sowohl als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte, als auch selbst als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet. Der

Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des mCRPC bedeutet für die Patienten regulär einen gravierenden Einschnitt in ihr Leben und den Eintritt in ein weiter fortgeschrittenes und schweres Krankheitsstadium. Allerdings ist die Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie auch ein Indiz für das Fortschreiten der Erkrankung in ein prognostisch ungünstiges Krankheitsstadium des mCRPC. Einhergehend mit der zytotoxischen Chemotherapie zusätzlich zu einer bereits bestehenden Hormontherapie kommt es häufig zu teilweise gravierenden Nebenwirkungen (Doyle-Lindrud, 2012; Moul und Dawson, 2012; Singer und Srinivasan, 2012) und zu einer psychischen Belastung des Patienten (Wahrnehmung eines weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadiums mit mangelnden Behandlungsalternativen, Nähe zum finalen Stadium der Erkrankung) (Cheng und Lee, 2011; Casey et al., 2012; Ervik und Asplund, 2012). Deswegen ist dieser Endpunkt direkt patientenrelevant und wird in diesem Sinne in die Zusatznutzenbewertung aufgenommen. Die objektive Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet die Validität des Endpunkts. Infolge der zytotoxischen Chemotherapie kommt es in der Regel zu einer Einschränkung der Lebensqualität, weswegen dieser Endpunkt ein Surrogat für eine Veränderung der Lebensqualität des Patienten darstellt. Der Endpunkt Lebensqualität wurde in der Studie separat ausgewertet, deshalb wird diese Eigenschaft des Endpunkts hier vernachlässigt, so dass die Surrogatkomponente dieses Endpunkts nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden muss.

Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad: Der ECOG-PS dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und des Allgemeinzustandes bzw. der Morbidität des Patienten, der Einschränkung seiner Aktivitäten des alltäglichen Lebens sowie der Selbstversorgung und Selbstbestimmung des Patienten und beschreibt damit den physischen Zustand von Krebspatienten. Ein Krankheitsprogress hin zu einem nicht mehr symptomfreien bzw. -armen Stadium des mCRPC geht auch mit einer Verschlechterung des ECOG-PS einher. Damit stellt die Zeit bis zu einer Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad auf der von 0 bis 5 (=Tod des Patienten) reichenden Skala einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der ECOG-PS dient weiterhin auch der Abschätzung der Prognose des Patienten und einer Progression der Grunderkrankung und wird als prognostisch stratifizierender Parameter und als Messinstrument für die Lebensqualität von Patienten in klinischen Studien angewandt. Die objektive Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet die Validität des Endpunkts.

Zeit bis zur Schmerzprogression: Im späteren Verlauf des mCRPC ist das Krankheitsbild oft mit zunehmenden Schmerzen assoziiert. Eine Verzögerung der Entstehung eines relevanten tumorbedingten Schmerzes bedeutet für betroffene Patienten eine längere Zeit ohne wesentliche körperliche und psychische Einschränkung und stellt damit einen wesentlichen patientenrelevanten Endpunkt dar. Als Instrument zur Erfassung einer Veränderung der Schmerzintensität oder einer Veränderung der Zeit bis zur Schmerzprogression unter Studienmedikation im Vergleich zu Baseline wurde in der COU-AA-302-Zulassungsstudie zu Abirateronacetat der Brief Pain Inventory-Short-Form (BPI-SF)-Fragebogen zur Erfassung des tumorbedingten Schmerzes durch die Patienten eingesetzt. Eine klinisch bedeutsame Schmerzprogression wurde definiert als Ansteigen des höchsten BPI-SF-Scores um

mindestens 30% über die letzten 24 Stunden, ohne dass an zwei aufeinanderfolgenden Arztbesuchen der letzten vier Wochen eine Senkung des Schmerzmittelverbrauchswertes stattgefunden hatte. Der BPI-SF und insbesondere die Beurteilung des stärksten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden (Frage 3) ist validiert und eignet sich zur Verlaufskontrolle hinsichtlich des Vorhandenseins von tumorassoziierten Schmerzen, der Stärke der Schmerzen und der Einschränkung des Patienten infolge von tumorbedingtem Schmerz und dient damit der Beurteilung eines patientenrelevanten Nutzens (Atkinson et al., 2010). Tumorassoziiertes Schmerz zählt außerdem zu den validierten prognostischen Faktoren bei mCRPC-Patienten (Armstrong et al., 2010b). Das Vorhandensein von Schmerz bei diesen Patienten ist regulär mit einer Verschlechterung der Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben assoziiert und deutet auf einen weiteren Krankheitsprogress mit Übergang in ein prognostisch ungünstigeres Krankheitsstadium hin. Die objektive Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet die Validität des Endpunkts.

Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel: Die Zeit bis zum Ereignis war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Tag, an dem der Patient einen 2-Punkte-Anstieg gegenüber des Baseline-Wertes der Frage zum schlimmsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Frage 3 des BPI-SF) berichtet, beobachtet an 2 aufeinanderfolgenden Visiten, die  $\geq 4$  Wochen auseinanderlagen, ohne eine gleichzeitige Senkung des Analgetikaverbrauchswertes. Für eine Patientenpopulation, die sich noch in einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium der Erkrankung befindet, kann ein 2-Punkte Anstieg zur Messung des Anstiegs der schlimmsten Schmerzintensität klinisch bedeutsamer sein als eine Analyse ohne die 2-Punkte-Regel. Daher ist dieser Endpunkt zusätzlich zur Zeit bis zur Schmerzprogression als patientenrelevant einzustufen. Die objektive Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet die Validität des Endpunkts.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P Version 4: Der Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostata (mit Einschluss der PCa-Subscale) (FACT-P) Fragebogen ist ein weltweit eingesetztes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer PCa-Therapie unterziehen (Esper et al., 1997). Der FACT-P ermöglicht Rückschlüsse über den Krankheitsverlauf des Patienten bzw. über eine funktionelle Einschränkung des Patienten infolge seiner Erkrankung, zudem ist er mehrfach validiert und zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung (Carducci et al., 2005; Cella et al., 2009). Die bestevaluierte und derzeit bevorzugt eingesetzte Version ist Version 4. Ein Vergleich der Version 3 des Fragebogens, die durch (Esper et al., 1997) validiert worden ist, und der in der COU-AA-302 angewandten Version 4 basierend auf aktuellen validierenden klinischen Forschungsarbeiten (Cella, 2012) zeigt, dass Version 4 des FACT-P eine zuverlässigere Beurteilung der funktionalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten ermöglicht als Version 3 und daher zur Datenerhebung bei PCa-Patienten bevorzugt werden sollte. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten infolge des Tumorleidens bzw. einer hierfür notwendigen Therapie wider. Da jede Tumorthherapie, neben einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer Verzögerung einer Tumorprogression

auch zum Ziel haben sollte, dem Patienten eine möglichst lange Zeit bei erhaltener oder verbesserter Lebensqualität zu ermöglichen, ist dieser Endpunkt als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.

Unerwünschte Ereignisse (UE): Das Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Therapie wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da sowohl ein gelegentliches Auftreten höhergradiger unerwünschter Ereignisse als auch ein längerfristiges Vorhandensein niedriggradiger unerwünschter Ereignisse mit einer Reduktion der Funktionalität der Patienten und seiner Lebensqualität assoziiert sein kann. Insbesondere bei einer Therapie, die zwar in einem palliativen aber dennoch frühen, noch symptomfreien bzw. -armen Krankheitsstadium angewandt wird, erscheint es wichtig, dass neben dem Ziel der Lebensverlängerung und einer langanhaltenden guten Lebensqualität, der Patient auch möglichst wenig durch unerwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen des zu bewertenden Wirkstoffs eingeschränkt wird.

Zusätzlich zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten, die sich wie in § 35b SGB V gefordert auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität beziehen, wurden die Surrogatparameter radiografisch bestätigtes progressionsfreies Überleben (rPFS) und Zeit bis zur PSA-Progression in der Nutzenbewertung Analyse berücksichtigt.

Radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS): Im Rahmen von klinischen Studien erfolgt eine Beurteilung des rPFS mit Hilfe bildgebender Verfahren zur Dokumentation der Tumorlast bzw. der Größe, Anzahl und Manifestation von Metastasen in der Regel alle 8-12 Wochen. Im Behandlungsalltag erfolgt eine Beurteilung des rPFS mittels Bildgebung entweder in ähnlich festgelegten Abständen, teilweise jedoch auch symptomorientiert und patientenindividuell, wenn aus einer Änderung des Befundes eine klinische Konsequenz oder Therapieentscheidung resultiert. Das rPFS ist ein Frühindikator für Arzt und Patient hinsichtlich der Wirksamkeit einer Therapie. Eine radiografische Progression geht kurz- bzw. mittelfristig mit einer Zunahme an skelettalen Ereignissen infolge von zunehmenden Knochenmetastasen und lokalen Komplikationen infolge von Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen als auch einer Schmerzzunahme einher und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Das rPFS korreliert auch im Stadium des mCRPC mit weiteren patientenrelevanten Endpunkten und ist sowohl prognostisch als auch zur Mitentscheidung des weiteren therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag etabliert (Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012). Eine zuverlässige und starke Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben wurde für hormonelle Therapien wie z.B. Abirateron als auch für zytotoxische Therapien nachgewiesen (Scher et al., 2005; Scher et al., 2008; Ryan et al., 2011; Sonpavde et al., 2011; Armstrong et al., 2012). Auch in der vorliegenden Studie erfolgte eine Beurteilung der Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben auf individueller Ebene anhand der Spearman-Korrelation, welche einen Rho-Wert 0,72 ergab, was einer sehr guten Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben entspricht (Ryan et al., 2012b). Im Auftrag von Janssen-Cilag erfolgt aktuell eine Validierung von rPFS bzw. PFS als

Surrogat für das Gesamtüberleben anhand von Validierungsmethoden auf individuellem als auch auf Studienlevel und basierend auf einem meta-analytischem Ansatz nach Burzykowski et al. (Burzykowski et al., 2001; Burzykowski et al., 2004).

Zeit bis zur PSA-Progression: Das Prostataspezifische Antigen (PSA) dient als Biomarker bei Patienten mit PCa (Schroder, 2006). Der PSA-Wert korreliert auch in späten Stadien der Erkrankung (mCRPC) mit patientenrelevanten Endpunkten und ist sowohl prognostisch als auch zur Mitentscheidung des weiteren therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag etabliert und zudem einfach messbar (Scher et al., 2008; Wirth et al., 2011; Armstrong et al., 2012; Heidenreich et al., 2012). Die Endpunkte Zeit bis zur PSA-Progression basierend auf PCWG2-Kriterien und PSA-Ansprechraten wurden daher in die Studienberichte der COU-AA-302 inkludiert. Bereits seit langem ist bekannt, dass das PSA das Ausmaß der Tumorerkrankung bei Patienten mit einem CRPC reflektiert (Vollmer et al., 1998). Prognostische Modelle inkludieren das PSA-Level als unabhängigen prognostischen Marker für die Gesamtmortalität (Halabi et al., 2003; Armstrong et al., 2007b; Oudard et al., 2007). Veränderungen im PSA-Wert können zudem auf eine Reduktion der Tumorlast und einen klinischen Nutzen infolge einer Therapie hindeuten (auch wenn dies bisher insbesondere für zytotoxische Chemotherapien nachgewiesen wurde (Armstrong et al., 2012)). Während die PCWG1 im Rahmen von klinischen Studien noch eine Erfassung von prozentualen PSA-Ansprechraten unter Therapie empfahl, wurde von der PCWG2 stattdessen die Empfehlung gegeben, das maximale PSA-Ansprechen unter Therapie und die prozentuale Veränderung des PSA-Wertes gegenüber dem Baseline-PSA-Wert anzugeben (Fleming et al., 2006; Scher et al., 2008). Neben der Eignung des PSA-Wertes zur Therapieplanung und Verlaufskontrolle muss außerdem berücksichtigt werden, dass der PSA-Wert einen Nutzen auch dahingehend hat, den Patienten zu informieren und ihm prognostische Informationen zu seinem Krankheitsverlauf geben zu können (Scher et al., 1999; Petrylak et al., 2006).

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da der Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat nur ein RCT zugrunde liegt.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

---

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

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



*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.*

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und ermöglichen Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Die Nutzenbewertung für Abirateronacetat erfordert keine Meta-Analyse, so dass sich die durchgeführten Sensitivitätsanalysen nicht auf die Variation meta-analytischer Methodik (bei der Zusammenfassung von Resultaten aus mehreren Studien wie z.B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten) beziehen, sondern auf die Untersuchung der Robustheit der Resultate der Einzelstudie im Hinblick auf methodische Variation. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus der Einzelstudie angewiesen. Bei der Darstellung der Studienergebnisse im vorliegenden Dossier wurden die gemäß Studienprotokoll präspezifizierten Sensitivitätsanalysen berücksichtigt. Sensitivitätsanalysen erfolgten zur Beurteilung eines Cross-Over-Effektes infolge eines Wechsels von Patienten aus dem Placebo-Arm der COU-AA-302 in den Abirateronacetat-Arm nach Entblindung der Studie nach der Interimsanalyse 2 (IA2), zur vorläufigen Erfassung von patientenberichteten Endpunkten vor finaler Analyse und zur Analyse von Patientengruppen, die von einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P am meisten profitierten.

*Gesamtüberleben:*

Für das Gesamtüberleben wurde in den Interimanalysen IA2 und IA3 auf Basis der ITT Population eine Sensitivitätsanalyse mit drei unterschiedlichen Methoden im CSR berichtet. Dabei wurden Patienten der Placebo-Gruppe, die anstatt Placebo + P/P die Behandlung Abirateronacetat + P/P bekommen hatten, aus der Analyse ausgeschlossen. Neben der Bestimmung der Hazard Ratio (HR) und des 95% Konfidenzintervall (KI) mittels Cox-proportional Hazards Modell wurden folgende zwei Methoden verwendet:

- Iterative Parameter Estimate (IPE) nach Branson und Whitehead zur Schätzung des Behandlungseffekts und des 95% KI in einem Accelerated Failure Time Modell auf Basis realer Daten (Branson und Whitehead, 2002)
- Rank preserving failure time Modell nach Robins und Tsiatis (Robins und Tsiatis, 1991)

*Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS  $\geq 1$  Grad:*

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS  $\geq 1$  Grad wurden auf Basis der ITT-Population zwei Sensitivitätsanalysen in den Interimanalysen IA2 und IA3 im CSR berichtet. Diese Analysen wurden durchgeführt, um transiente Fluktuationen des Performance-Status zu adressieren. Die Analyse erfolgte analog zur primären Analyse dieses Endpunkts mittels Cox-Proportional Hazards Modell zur Bestimmung der HR mit 95% KI.

- Als Ereignis wurde gezählt, wenn eine Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad berichtet und beim nächsten Studienbesuch des Patienten bestätigt wurde.
- Als Ereignis wurde gezählt, wenn eine Verschlechterung des ECOG-PS von Grad 0 oder 1 zu  $\geq 2$  oder Grad 2 zu  $\geq 3$  vorhanden war.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

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

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

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

*etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

Im Rahmen der Zulassungsstudie COU-AA-302 und der Dossiererstellung hat Janssen-Cilag Subgruppenanalysen durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt von Abirateronacetat + P/P über alle Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Hinweise für eine Effektmodifikation gibt. Die Identifikation möglicher Effektmodifikatoren erfolgte anhand von Interaktionstests. Ein p-Wert kleiner als 0,05 galt als Beleg für eine Effektmodifikation und führte dazu, dass Nutzensaussagen nur getrennt für die jeweiligen Subgruppenkategorien, nicht aber für die Gesamtpopulation getroffen wurden. Im Fall, dass ein Beleg für eine Effektmodifikation bezüglich eines subgruppenbildenden Faktors in einem der beiden ko-primären Endpunkte (Gesamtüberleben, rPFS) gefunden wurde ( $p < 0,05$ ), so wurden auch die weiteren sekundären Endpunkte getrennt für die entsprechenden Subgruppen betrachtet.

Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 wurde als Hinweis für eine Effektmodifikation gewertet. Für den betreffenden Endpunkt wurden neben der Nutzensaussage für die Gesamtpopulation zusätzlich Aussagen für die Subpopulationen gemacht. Die Aussagesicherheit für einzelne Subgruppenkategorien konnten im Fall nicht signifikanter Ergebnisse in einzelnen Subgruppenkategorien bei einem signifikanten Gesamtergebnis heruntergestuft werden. Für Interaktionstests mit einem p-Wert  $\geq 0,2$  wurde der p-Wert des Interaktionstests dargestellt.

Das Studienprotokoll der COU-AA-302 sah Subgruppenanalysen für die ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS vor (Cougar Biotechnology Inc., 2010; Cougar Biotechnology Inc., 2011). Interaktionstests waren jedoch nicht vorgesehen. Diese wurden post-hoc berechnet. Die Therapieeffekte in den Subgruppen wurden als konsistent eingestuft, wenn der Punktschätzer der primären Analyse durch das 95% Konfidenzintervall (KI) des (nicht-stratifizierten) Schätzers für die Hazard Ratio (HR) in der Subgruppe überdeckt wurde. Abweichend hiervon wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Interaktionsterme aus Cox-Regressionen betrachtet.

Folgende Subgruppen wurden für die Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS, wie im Studienprotokoll präspezifiziert, evaluiert. Die Trennpunkte für Subgruppen hinsichtlich kontinuierlicher Merkmale waren im Studienprotokoll präspezifiziert:

- Alter ( $<65$ ,  $\geq 65$ ,  $\geq 75$ )
- Baseline ECOG Performance Status (0; 1)
- Baseline BPI (0-1, 2-3)
- Baseline PSA größer als Median (ja/nein)
- Knochenmetastasen an Baseline (ja/nein)
- Baseline LDH größer als Median (ja/nein)
- Baseline ALK-P größer als Median (ja/nein)

- Region (Nordamerika/nicht Nordamerika)

Die anhand des Studienprotokolls präspezifizierten Trennpunkte für die Subgruppen scheinen wenig geeignet, um Patientengruppen hinsichtlich ihrer Prognose oder des Schweregrades ihrer Erkrankung zu differenzieren. Insbesondere in der klinischen Routine erweisen sich die studienspezifischen Trennpunkte zur Patientenstratifizierung als ungeeignet. Für Subgruppen unterteilt anhand von Routinelaborparametern zu Studienbeginn war der Median der Studienpopulation aus methodischen Gründen im Studienprotokoll als Trennpunkt vorgesehen. Diese Trennpunkte sind für die Patientenstratifizierung in der klinischen Routine jedoch ungeeignet, da sie im Normbereich der jeweiligen Parameter liegen. Daher wurde zusätzlich zum Median der Werte zu Studienbeginn der obere Wert des Normbereichs verwendet. Für den Parameter Alter wurde neben dem präspezifizierten Trennpunkt von 65 Jahren angesichts eines durchschnittlichen Alters von 70 Jahren in der Studienpopulation der im Indikationsgebiet und in der urologischen Onkologie üblicherweise als Grenzwert zur Definition älterer Patienten verwendete Trennpunkt von 75 Jahren verwendet (May et al., 2011; Porres et al., 2012; Spahn und Haeni, 2012).

Das Ziel der Analyse einer Effektmodifikation für einzelne Subgruppen ist insbesondere festzustellen, welche Patienten basierend auf einer Stratifizierung anhand Baseline-Charakteristika am meisten von einer Therapie profitieren. Neben den oben genannten, anhand des Statistischen Analyseplans präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde mittels weiterer Sensitivitätsanalysen untersucht, ob sich innerhalb der Zielpopulation der mCRPC-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung ein unterschiedlicher Therapieerfolg für Patienten in einem frühen Verlauf gegenüber Patienten in einem späteren Verlauf des mCRPC zeigte.

Die Stratifizierung dieser beiden Patientengruppen innerhalb der Zielpopulation erfolgte anhand klinisch relevanter Parameter, die eine Unterteilung der Patienten im Hinblick auf Krankheitsschwere und -stadium innerhalb des Stadiums des mCRPC ermöglichen. Hierfür wurden im klinischen Alltag etablierte, in peer-reviewed Publikationen zum CRPC als prognostische oder prädiktive Parameter veröffentlichte und in Empfehlungen der Leitlinien als Kriterien für Therapieentscheidungen empfohlene Marker herangezogen. Im klinischen Alltag wird vor allem der PSA-Wert für Therapieentscheidungen und zur Verlaufskontrolle bei PCa-Patienten verwendet. Zusätzlich spielt das Vorhandensein einer klinischen Symptomatik eine Rolle, um zu entscheiden, ob die Notwendigkeit einer Therapie oder eines Therapiewechsels für einen Patienten besteht. Aus diesem Grund werden die beiden Parameter Baseline-PSA-Wert und Schmerz zur Stratifizierung der Studienpopulation angewandt. Beide Parameter gelten als valide prognostische Marker für das Gesamtüberleben im Stadium des metastasierten PCa und wurden bereits mehrfach publiziert und als prognostische Parameter in den Leitlinien veröffentlicht (Berthold et al., 2008; Armstrong et al., 2010b; Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012).

Weitere prognostische Marker für PCa-Patienten, die publiziert und teilweise validiert sind z.B. viszerale Metastasierung, Anzahl der Metastasenlokalisationen, Laktatdehydrogenase (LDH), Hämoglobin (Hb), Alkalische Phosphatase (ALK-P) und PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT, PSA-Doubling Time) eignen sich für eine Stratifizierung der Zielpopulation für eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P in der beschriebenen Indikation nicht, einerseits deshalb, weil Patienten mit viszeraler Metastasierung in der vorliegenden Studie ausgeschlossen waren, andererseits auch, weil Patienten mit erniedrigten Hämoglobinwerten, erhöhten LDH-Werten, erhöhten ALK-P-Werten, mehr als zwei Metastasenlokalisationen und einer schnellen PSA-DT in den COU-AA-302 nur zu einem geringen Teil eingeschlossen waren. Die Parameter Baseline-LDH und Hb gelten als prognostische Parameter, sind jedoch tumorunspezifisch und daher zur prognostischen Stratifizierung von Patienten im klinischen Alltag weniger geeignet.

Es erfolgte daher eine Patientenstratifizierung der COU-AA-302-Studienpopulation anhand der beiden klinisch relevanten, für das metastasierte PCa prognostischen Parameter Baseline-PSA-Wert und Baseline-Schmerz, die in der Studienpopulation der COU-AA-302 erhoben worden waren. Als Grenzwert für den Baseline-PSA-Wert bei Patienten mit einem CRPC existiert derzeit ein publizierter Wert von 114 ng/mL, der auf mehreren Analysen der TAX-327-Studie, der Zulassungsstudie für Docetaxel, bei PCa-Patienten im hormonrefraktären Stadium beruht und als stratifizierender Grenzwert berechnet wurde (Armstrong et al., 2007b; Berthold et al., 2008). In dieser Studie lag der mediane Baseline-PSA-Wert in der Studienpopulation bei 114 ng/mL. Gleichzeitig wurde dieser Wert zur Stratifizierung der Studienpopulation angewandt, wobei sich hier der Wert von 114 ng/mL auch als prognostisch stratifizierender Wert hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patienten bestätigte. Auch in den Leitlinien findet der Wert von 114 ng/ml mittlerweile als prognostischer Parameter für das metastasierte PCa Erwähnung (Armstrong et al., 2007b; Eisenberger et al., 2007; Berthold et al., 2008; Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012).

Anhand der beiden beschriebenen Parameter PSA-Wert und Schmerz erfolgte eine Stratifizierung der Studienpopulation der COU-AA-302 in die folgenden zwei Gruppen:

1. Patienten mit einem Baseline-PSA-Wert (zum Randomisierungszeitpunkt)  $\leq 114$  ng/mL und gleichzeitig einem Baseline-BPI (Frage 3)-Score von 0 oder 1. Diese Gruppe beinhaltet Patienten, die sich in einem noch früheren Stadium des mCRPC befinden und anhand der verwendeten prognostischen Marker einer prognostisch günstigeren Gruppe angehören. Diese Patientengruppe soll im weiteren Verlauf des Dossiers als Günstige-Prognose-Gruppe bezeichnet werden.
2. Patienten mit einem Baseline-PSA-Wert  $>114$  ng/mL und/oder einem Baseline-BPI (Frage 3)-Score von 2 oder 3. Diese Gruppe beinhaltet Patienten, die sich in einem weiter fortgeschrittenen Verlauf des mCRPC befinden und anhand der verwendeten prognostischen Marker einer prognostisch ungünstigeren Gruppe angehören. Diese Patientengruppe soll im weiteren Verlauf des Dossiers als Ungünstige-Prognose-Gruppe bezeichnet werden.

Diese Stratifizierung ermöglicht zudem eine gezielte Analyse der Therapiemöglichkeiten insbesondere für jene mCRPC-Patienten mit noch fehlender oder sehr geringer Symptomatik und noch relativ niedrigen PSA-Werten, die sich also noch in einem frühen Krankheitsverlauf befinden und für die es bisher keine adäquaten effektiven Therapieoptionen gibt.

In der gesamten Studienkohorte der COU-AA-302 gehörten nach dieser Stratifizierung n=560 Patienten (51%) zur Günstige-Prognose-Gruppe (Patienten mit einem PSA  $\leq$ 114 ng/mL und einem BPI 0/1) und n=528 Patienten (49%) zur Ungünstige-Prognose-Gruppe (Patienten mit einem PSA >114 ng/mL und/oder BPI 2/3).

Für die beiden definierten Patientenpopulationen wurde zunächst überprüft, ob die Baseline-Kriterien gleich verteilt waren, um eine deutlich unterschiedliche Verteilung einzelner oder mehrerer Baseline-Kriterien auszuschließen, was zu einer signifikanten Beeinflussung der Studienendpunkte hätte führen können. Anschließend erfolgten Kaplan-Meier-Analysen, die separat für alle Studienendpunkte anhand dieser Stratifizierung durchgeführt wurden, um zu untersuchen, inwiefern sich Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe und der Ungünstige-Prognose-Gruppe in der COU-AA-302-Studienpopulation, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden, prognostisch unterschieden gegenüber Patienten der jeweiligen Gruppe, die mit Placebo + P/P behandelt wurden. In Interaktionstests für die Studienendpunkte wurde außerdem überprüft, ob sich neben einem möglichen prognostischen Unterschied auch ein prädiktiver Unterschied in Bezug auf eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P nachweisen ließ, d.h. ob die durchgeführte Stratifizierung auch eine Prädiktion des Therapieeffektes mit Abirateronacetat + P/P ermöglicht.

Zusätzlich erfolgten für alle Studienendpunkte jeweils multivariate Analysen unter Einschluss des kombinierten Stratifizierungsparameter Baseline-PSA (Grenzwert 114 ng/mL) und BPI (0/1 vs. 2/3) mit Adjustierung dieses Parameter gegenüber anderen Baseline-Parametern.

Des Weiteren erfolgte eine Validierung des Grenzwertes von 114 ng/mL für den PSA-Wert, um dessen prognostische Wertigkeit auch außerhalb der ursprünglichen Evaluierungskohorte (Studie TAX-327) in der aktuellen Studienkohorte (COU-AA-302) zu überprüfen. Hierfür erfolgte eine Überprüfung der HR für verschiedene bikategoriale Baseline-PSA-Werte unter Einschluss des bikategorialen Baseline-PSA-Wertes mit einem Grenzwert von 114 ng/mL in jeweils separate multivariate Cox-Modelle.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

---

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

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

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

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

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

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

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche von Abirateronacetat und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt, da ein direkter Vergleich vorlag.

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

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

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

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



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

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

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
COU-AA-302	Ja	Laufend*	4 Jahre, 10 Monate	Abirateronacetat + P/P + ADT Placebo + P/P + ADT
ABI-PRO-3002	Nein	laufend	2 Jahre	Abirateronacetat+Prednison + ADT Placebo+Prednison + ADT

\* Die Zulassung von Abirateronacetat erfolgte auf Basis der Ergebnisse einer Interimsanalyse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-5 ist der 20.11.12.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
ABI-PRO-3002	Die Studie läuft noch. Es liegen keine Ergebnisse vor

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

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

Es wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Abirateronacetat in der Indikation des mCRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung durchgeführt, um sämtliche RCT für einen direkten Vergleich zwischen Abirateronacetat und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT, zu identifizieren.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliographische Literaturrecherche wurde am 18. Dezember 2012 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (CCTR93) auf der DIMDI-Plattform durchgeführt.

Die Suche ergab eine Trefferzahl mit 316 Zitaten. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=41) wurden die verbleibenden 275 Publikationen gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien in 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz selektiert. Potentiell relevante Publikationen wurden anhand der jeweiligen Volltextversion auf Relevanz geprüft.

Aufgrund der Informationen aus Titel und Abstract konnten 267 der Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden acht Publikationen wurden die Volltexte hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Allerdings entsprachen auch diese, bis auf eine, nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-85). Die Publikation, die nicht ausgeschlossen werden konnte, war die Veröffentlichung der COU-AA-302, der Zulassungsstudie von Abirateronacetat + P/P zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (Ryan et al., 2012b).

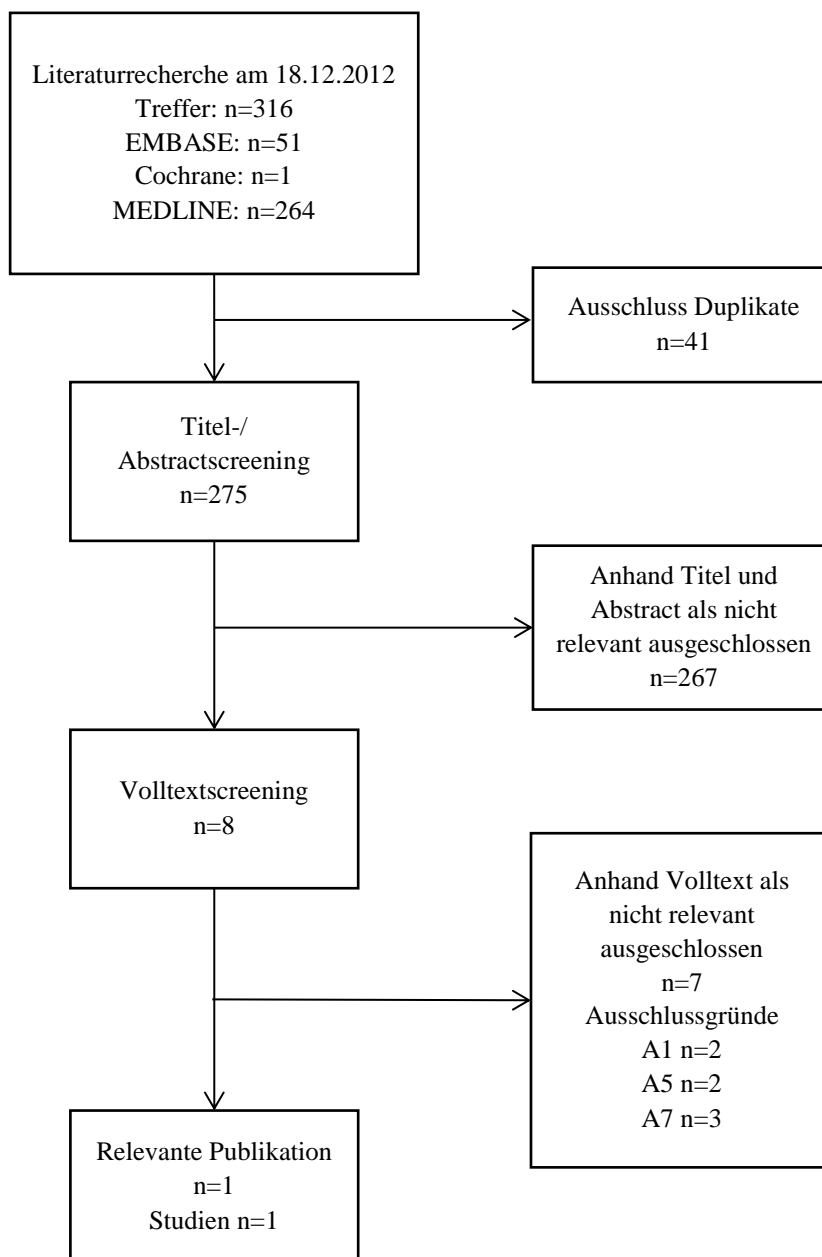


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Abirateronacetat

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
COU-AA-302	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2012b),	Ja	Ja
ABI-PRO-3002	clinicaltrials.gov (clinicaltrials.gov, 2012a)	Ja	Nein
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

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

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

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

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Placebokontrolliert</b>						
COU-AA-302	Ja	Ja	Nein	Ja (Janssen Research & Development, 2012a; Janssen Research & Development, 2012b)	Ja (clinicaltrials.gov, 2012b)	Ja (Ryan et al., 2012b)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

In den folgenden Tabellen finden sich Angaben zum Studiendesign und zu Endpunkten (Tabelle 4-9), zur Behandlung (Tabelle 4-10) sowie zu den Baseline-Charakteristika der untersuchten Populationen beider Behandlungsarme (Tabelle 4-11).

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COU-AA-302	RCT, doppelblind, placebokontrolliert (Zuteilungsverhältnis 1:1), parallel	Erwachsene, männliche mCRPC-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist	Abirateronacetat + P/P (n=546) Placebo + P/P (n=542)	14 Tage Screening, Behandlung: bis Krankheitsprogression, Überlebensnachbeobachtung: alle drei Monate für bis zu 5 Jahren	151 Zentren in den USA, Europa, Australien und Kanada, 4/2009 – 2/2014	Gesamtüberleben und rPFS; Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie auf Grund von Tumorschmerz, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad, Zeit bis zur Schmerzprogression, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

ADT: Androgenentzugstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; P/P: Prednison oder Prednisolon; RCT: Randomized Controlled Trial; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; rPFS: radiografisch progressionsfreies Überleben

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

Studie	Abirateronacetat + P/P	Placebo + P/P	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
COU-AA-302	Abirateronacetat 250 mg, 4 Tabletten einmal täglich, po, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit (zu jeder Zeit vor 22 Uhr) + 5 mg P/P bid	Placebo + 5 mg P/P bid	

po: per oral; bid: zweimal täglich (bis in die); P/P: Prednison oder Prednisolon

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – COU-AA-302: Baseline-Patienten- und Krankheitscharakteristika, ITT-Population

	Abirateronacetat + P/P n= 546 (100%)	Placebo + P/P n= 542 (100%)	Alle Patienten n= 1088 (100%)
Medianes Alter, Jahre (Spannweite)	71 (41-95)	70 (44-90)	70 (44-95)
Mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung (Jahre)	5	5	5
Medianer PSA-Wert Baseline (ng/mL)	42	37,7	39,5
Medianer ALK-P-Wert Baseline (IU/L)	93	90	91
Medianer Hb-Wert Baseline (g/dL)	13	13,1	13,1
Medianer LDH-Wert Baseline (IU/L)	187	184	185
BPI 0-1 (%)	68%	64%	66%
BPI 2-3 (%)	24%	27%	25%
BPI fehlend (%)	9%	9%	9%
ECOG 0	76%	76%	76%
ECOG 1	24%	24%	24%



	<b>Abirateronacetat + P/P</b> n= 546 (100%)	<b>Placebo + P/P</b> n= 542 (100%)	<b>Alle Patienten</b> n= 1088 (100%)
GLEASON-Score $\geq$ 8 (%)	48%	47%	48%
GLEASON-Score <8 (%)	41%	47%	44%
GLEASON-Score fehlend (%)	11%	6%	8%
Anteil M1-Patienten	100%	100%	100%
Anteil Patienten mit Knochenmetastasen (%)	83%	80%	81%
Anteil Patienten mit Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen (%)	49%	50%	49%

ALK-P: Alkalische Phosphatase; BPI: Brief Pain Inventory; Hb: Hämoglobin; IU: International Unit; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; PSA: Prostataspezifisches Antigen

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

Die multinationale, multizentrische, randomisierte doppelverblindete Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie COU-AA-302 (Ryan et al., 2012b) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Abirateronacetat + P/P gegenüber Placebo + P/P unter Fortführung des bestehenden primären ADT, bei der Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Krankheitsverlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. In dieser Studie wurden 1.088 Patienten in 151 Zentren in den USA, Europa, Australien und Kanada randomisiert und der Abirateronacetat + P/P-Gruppe (n=546) sowie der Placebo + P/P-Gruppe (n=542) zugeteilt (Randomisierungsverhältnis 1:1) (Janssen Research & Development, 2012a). Alle randomisierten Patienten bilden die ITT (intention to treat)-Population. Die Sicherheits-Population umfasst 1.082 Patienten und ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Es wurden Patienten mit der Diagnose mCRPC eingeschlossen, deren Erkrankung nach vorheriger ADT weiter progredient war, die einen ECOG-PS Status von 0 oder 1 hatten und deren Serum-Testosteronspiegel sich weiterhin im Kastrationsniveau (<50 ng/dL) befand. Ausschlusskriterien waren eine vorangegangene zytotoxische Chemo- oder Immuntherapie zur Behandlung des CRPC, eine vorangegangene Behandlung des PCa mit Ketokonazol, bekannte Hirnmetastasen oder Metastasen in viszerale Organen und die Verwendung von Opioidanalgetika aufgrund von tumorbedingten Schmerzen zum Zeitpunkt der Randomisierung und innerhalb der letzten vier Wochen vor Beginn der Studie.

Als präspezifiziertes Stratifizierungskriterium wurde der ECOG-PS gewählt, da davon ausgegangen wird, dass der ECOG-PS den Schweregrad der Erkrankung widerspiegelt und deswegen auch eine prognostische Aussagekraft hinsichtlich des weiteren Krankheitsverlaufes und des Überlebens der Patienten hat. Die Ergebnisse der COU-AA-302 konnten diese Annahme jedoch nicht bestätigen. Auch Interaktionstests zur Überprüfung einer signifikanten Interaktion basierend auf dieser Stratifizierung konnten keine signifikante Interaktion mit der Therapie nachweisen. Deshalb wurde die COU-AA-302-Studienpopulation post-hoc anhand der Parameter „Baseline-PSA-Wert zum Randomisierungszeitpunkt (stratifizierender Grenzwert  $\leq$ / $>$ 114 ng/mL) und Baseline-BPI-Score (Frage 3: 0/1 vs. 2/3) in zwei prognostisch unterschiedliche Patientengruppen stratifiziert: die Günstige-Prognose-Gruppe (Baseline-PSA-Wert  $\leq$ 114 ng/mL und BPI 0 oder 1) und die Ungünstige-Prognose-Gruppe (Baseline-PSA-Wert  $>$ 114 ng/mL und/oder BPI-Score 2 oder 3). In der gesamten Studienkohorte gehörten nach dieser Stratifizierung n=560 Patienten (51%) der Günstige-Prognose-Gruppe und n=528 Patienten (49%) der Ungünstige-Prognose-Gruppe an. Die Günstige-Prognose-Gruppe umfasst Patienten, die sich in einem noch frühen Verlauf des Stadiums des mCRPC befinden, während die Ungünstige-Prognose-Gruppe Patienten einschließt, die im Stadium des mCRPC bereits weiter fortgeschritten sind, einen höheren PSA-Wert und/oder zunehmend Schmerzen infolge eines Tumorprogresses haben. Diese Stratifizierung ermöglicht zudem eine gezielte Analyse der Therapiemöglichkeiten insbesondere für mCRPC-Patienten mit noch fehlender oder sehr geringer Symptomatik und noch relativ niedrigen PSA-Werten, die sich also noch in einem frühen Krankheitsverlauf befinden und für die es bisher keine adäquaten und effektiven Therapieoptionen gibt. Für die beiden definierten Patientenpopulationen erfolgte zusätzlich eine Überprüfung der Verteilung der Baseline-Kriterien um auszuschließen, dass eine deutlich unterschiedliche Verteilung einzelner oder mehrerer Baseline-Kriterien vorlag und zu einer signifikanten Beeinflussung der Studienendpunkte hätte führen können.

In Interaktionstests für die Studienendpunkte wurde außerdem überprüft, ob sich neben einem möglichen prognostischen Unterschied auch ein prädiktiver Unterschied in Bezug auf eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P nachweisen ließ, d. h. ob die durchgeführte Stratifizierung auch eine Prädiktion des Therapieeffektes mit Abirateronacetat + P/P ermöglichte.

Die Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen Patienten waren sowohl in der Günstige-Prognose-Gruppe als auch in der Ungünstige-Prognose-Gruppe in beiden Behandlungsarmen nahezu gleich verteilt (siehe Tabelle 4-12) bezogen auf die Eigenschaften Alter, mediane Zeit von der Erstdiagnose des PCa bis zum Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation, medianer Baseline-Wert für Alkalische Phosphatase (ALK-P), Hämoglobin-Wert und LDH, gesundheitsbezogene Lebensqualität, ECOG-PS, Häufigkeit des Anteils der Patienten mit einem Gleason-Score von mindestens 8 bei Erstdiagnose, Ausmaß der Metastasierung und ECOG-PS. Während sich der mediane Baseline-PSA-Wert in der Günstige-Prognose-Gruppe zwischen Patienten beider Behandlungsarme nicht signifikant unterschied, hatten Patienten in der Ungünstige-Prognose-Gruppe, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden, im

Vergleich zu Placebo + P/P-Patienten einen höheren medianen PSA-Wert, jedoch seltener einen BPI von 2 oder 3.

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Günstige-Prognose-Gruppe und der Ungünstige-Prognose-Gruppe – COU-AA-302: Baseline-Patienten- und Krankheitscharakteristika der, ITT-Population

	Günstige-Prognose-Gruppe			Ungünstige-Prognose-Gruppe		
	Abirateronacetat + P/P n= 281 (51%)	Placebo + P/P n= 279 (51%)	Alle Patienten n= 560 (51%)	Abirateronacetat + P/P n= 265 (49%)	Placebo + P/P n= 263 (49%)	Alle Patienten n= 528 (49%)
Medianes Alter, Jahre (Spannweite)	69 (44-90)	70 (47-90)	69 (44-90)	73 (45-95)	71 (44-90)	72 (44-95)
Mediane Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung (Jahre)	5	4	5	5	5	5
Medianer PSA-Wert Baseline (ng/mL)	25,3	25,8	25,5	117,8	89,8	112,3
Medianer ALK-P-Wert Baseline (IU/L)	83	80	81	107	111	108
Medianer Hb-Wert Baseline (g/dL)	13,3	13,3	13,3	12,8	12,9	12,8
Medianer LDH-Wert Baseline (IU/L)	184	178	181	190	188,5	190
Mittlerer FACT-P (Gesamtscore)	126,1	128,1	127,1	117,6	116,8	117,2
ALK-P Baseline <220 U/L	95%	94%	95%	83%	82%	83%
ALK-P Baseline ≥220 U/L	5%	6%	5%	17%	17%	17%
ALK-P Baseline fehlend	0%	0%	0%	0%	1%	0%
Hb <13	40%	37%	38%	55%	54%	55%
Hb ≥13	60%	63%	61%	45%	45%	45%
Hb fehlend	0%	0%	0%	0%	1%	1%
LDH <240 U/L	89%	91%	90%	82%	81%	82%
LDH ≥240 U/L	10%	8%	9%	17%	18%	18%

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

	Günstige-Prognose-Gruppe			Ungünstige-Prognose-Gruppe		
	Abirateronacetat + P/P n= 281 (51%)	Placebo + P/P n= 279 (51%)	Alle Patienten n= 560 (51%)	Abirateronacetat + P/P n= 265 (49%)	Placebo + P/P n= 263 (49%)	Alle Patienten n= 528 (49%)
LDH fehlend	1%	1%	1%	1%	1%	1%
BPI 0/1	100%	100%	100%	34%	25%	30%
BPI 2/3		0%	0%	49%	56%	52%
BPI fehlend		0%	0%	17%	19%	18%
ECOG 0	83%	81%	82%	68%	70%	69%
ECOG 1	17%	19%	18%	32%	30%	31%
GLEASON-Score $\geq 8$ (%)	48%	46%	47%	48%	48%	48%
GLEASON-Score $< 8$ (%)	41%	47%	44%	42%	47%	44%
GLEASON-Score fehlend (%)	11%	7%	9%	11%	6%	8%
Anzahl M1-Patienten	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Anzahl Patienten mit Knochenmetastasen (%)	80%	79%	80%	85%	81%	83%
Anzahl Patienten mit Lymphknoten oder Weichteilmetastasen (%)	45%	49%	47%	53%	51%	52%

ALK-P: Alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Hb: Hämoglobin; LDH: Laktatdehydrogenase; PSA: Prostataspezifisches Antigen; P/P: Prednison oder Prednisolon

Die ausgewählten Probanden erhielten 1 g Abirateronacetat (verabreicht als 4 mal 250 mg Tabletten) oder vier Placebotabletten per os kontinuierlich einmal am Tag mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit, sowie 5 mg Prednison zweimal täglich. Wenn kein Prednison erhältlich war, wurde Prednisolon angeboten. Jeder Behandlungszyklus umfasste 28 Tage, und die Therapie wurde nach einem kontinuierlichen Schema verabreicht. Die Sicherheit und Dosierungscompliance wurden während Zyklus 1 an Tag 15 und in jedem nachfolgenden Zyklus an Tag 1, wenn möglich bei Behandlungsabbruch und zum Ende des Untersuchungszeitraums erhoben.

Es wurden vorab drei Interimsanalysen in der Studie geplant, die erste Interimsanalyse (IA1) nach ca. 15% der benötigten 773 Ereignisse (entspricht 116 Todesfällen geschätzt anhand der notwendigen Ereignisse für das rPFS), eine zweite Interimsanalyse (IA2) geplant nach 40% der Ereignisse für das Gesamtüberleben (311 Todesfälle) und die dritte Interimsanalyse (IA3) nach 55% der Ereignisse für das Gesamtüberleben (425 Todesfälle). Die finale Auswertung soll nach 773 Ereignissen stattfinden. Berechnungen für das Gesamtüberleben wurden vorab für IA2 und IA3 sowie für die finale Analyse geplant. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das gruppensequenzielle Design unter Beachtung der O'Brien–Fleming Grenzwerte angewandt, die mit der Lan–DeMets alpha spending Methode umgesetzt wurden (Ryan et al., 2012b). Vollständige Analysen für die patientenberichteten Endpunkte (PRO) waren für den Studienreport der Interimsanalysen nicht vorgesehen und werden daher separat eingereicht.

Ein externes, unabhängiges Datenbeobachtungskomitee (Independent Data Monitoring Committee; IDMC) beurteilte die Daten während der Studie und beriet zu den Sicherheits- und Effektivitätsaspekten der Interimsanalysen und der Bedeutung neuer externer Informationen, wie in der IDMC-Charta spezifiziert. Das IDMC kann eine Entblindung verlangen, wenn es sich für einen frühen Studienabbruch aufgrund von Sicherheit oder Wirksamkeit entscheidet (Cougar Biotechnology Inc., 2010).

Ko-primäre Endpunkte der Studien waren das rPFS, beurteilt anhand einer zentralen radiologischen Bewertung, und das Gesamtüberleben, definiert als Zeitintervall von Randomisierung des Patienten bis zum Tod durch jegliche Ursache (Cougar Biotechnology Inc., 2010). Die Beurteilung des rPFS basierte auf den Parametern, die von der PCWG2 (Pollen et al., 1984) empfohlen werden, sowie auf einer Anwendung der modifizierten Response Evaluation in Solid Tumors-Kriterien (RECIST). Das rPFS wurde gemäß dieser Kriterien in der COU-AA-302 definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Auftreten eines der folgenden Ereignisse:

1. Ein Progress der Knochenmetastasierung wird angenommen, wenn:
  - a. im ersten Skelettszintigramm innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Randomisierung  $\geq 2$  neue Läsionen detektiert werden, die im nachfolgenden Szintigramm  $\geq 6$  Wochen später mit  $\geq 2$  zusätzlichen neuen Läsionen bestätigt werden (insgesamt  $\geq 4$  neue Läsionen im Vergleich zu Baseline);

- b. in einem Skelettszintigramm  $\geq 12$  Wochen nach Randomisierung  $\geq 2$  neue Läsionen im Vergleich zur Baseline detektiert und im nächsten Szintigramm  $\geq 6$  Wochen später bestätigt werden (insgesamt  $\geq 2$  neue Läsionen im Vergleich zu Baseline).
2. Progression von Lymphknotenmetastasen und Weichteilläsionen gemessen mit Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRI), wie in den modifizierten RECIST Kriterien definiert
3. Todesfall, unabhängig von der Ursache

Weitere Endpunkte sind: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie auf Grund von Tumorschmerz, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad, Zeit bis zur PSA-Progression, PSA-Ansprechrage (der Anteil der Patienten, die einen PSA-Abfall von  $\geq 50\%$  nach den Kriterien der PCWG2 erreichen), Lebensqualität gemessen durch den Gesamtscore und die Werte der Einzelskalen des FACT-P, Zeit bis zur Schmerzprogression und Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
COU-AA-302	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es handelt sich bei der Studie COU-AA-302 um eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Vergleichsstudie mit adäquater Randomisierungssequenz. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt mit Hilfe von interaktiven web- oder sprachbasierten Systemen (Interactive Web Response System, IWRS; Interactive Voice Response System, IVRS). Die Kenntnisse zu den Ergebnissen der Studienendpunkte waren nicht geeignet, um zu einer Entblindung von

Patienten und/oder Studienpersonal zu führen. Die Berichterstattung war ergebnisunabhängig. Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Interimsanalysen noch lebten, wurden zensiert zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient sicher lebte oder im Follow-up verloren wurde. Die Endpunkte wurden jeweils innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Verzerrende Faktoren bei der Umsetzung des ITT-Prinzips wurden nicht gefunden. Das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Zusammenfassend kann das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft werden. Nach der Auswertung der Ergebnisse der IA2, empfahl des IDMC die Entblindung der Studie. Zwischen der Empfehlung zur Entblindung und der ersten Veröffentlichung von Ergebnissen der COU-AA-302 lagen 3 Monate. Der Datenschnitt für die IA3 fand beinahe zeitgleich, etwas früher als die Veröffentlichung statt. Auch wurden die Daten im Nachhinein auf einen möglichen Wechsel der Patienten in den Abirateronacetat + P/P-Arm hin untersucht. So kann festgestellt werden, dass zwischen den Datenschnitten der IA2 und IA3, trotz der Entblindung, aber wegen der zeitlichen Nähe kaum ein Wechsel stattgefunden hat und somit das ITT-Prinzip weiterhin aufrecht erhalten werden konnte. Deshalb ist bis zur IA3 von einem weiterhin bestehenden niedrigen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene auszugehen.

#### 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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Morbidität	Morbidität	Morbidität
	Gesamt- überleben	rPFS	Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie aufgrund Tumorbedingter Schmerzen	Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	Zeit bis zur Verschlech- terung des ECOG-PS um ≥1 Grad
COU-AA-302	ja	ja	ja	ja	ja

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; rPFS = radiographisch progressionsfreies Überleben;



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

Studie	Morbidität	Lebensqualität	Morbidität	Morbidität	Unerwünschte Ereignisse
	Zeit bis zur PSA-Progression	FACT-P	Zeit bis zur Schmerzprogression	Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel	Unerwünschte Ereignisse
COU-AA-302	ja	ja	ja	Ja	ja

FACT-P = Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; PSA = Prostataspezifisches Antigen

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte aus RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

**4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie Mortalität: 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 4-16: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
COU-AA-302	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (die Todesursache spielt keine Rolle).</p> <p>Gesamtüberleben wurde alle 3 Monate bis zu Monat 60 ab Randomisierung erhoben (entweder per Telefoninterview oder nach Sichtung der Krankenakten). Überlebensdaten wurden während der gesamten Behandlungsdauer und während des Follow-Ups erhoben.</p> <p>Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurde zum letzten bekannten Lebensdatum oder Datum der letzten Nachbeobachtung (Lost-to-Follow-up) zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population. Die Überlebenszeitenkurve und das mediane Überleben mit 95% Konfidenzintervall wurde mittels Kaplan-Meier Methode erstellt. Ein Cox-Proportional Hazards Modell wurde zur Bestimmung der adjustierten Hazard Ratios mit 95% Konfidenzintervall auf Basis eines Score-Tests verwendet. Letzterer ist äquivalent zum log-Rank Test. Zudem wurde ein nach ECOG Grad (0 vs. 1) stratifizierter Log-Rank-Test berechnet.</p>

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intent To Treat

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in COU-AA-302

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod (unabhängig von der Todesursache). Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Interimsanalysen noch lebten, wurden zensiert zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient

sicher lebte oder im Follow-up verloren wurde. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Verzerrende Faktoren bei der Umsetzung des ITT-Prinzips wurden nicht gefunden. Der Erheber des Endpunktes, der behandelnde Arzt sowie der Patient selbst waren während der Studienteilnahme verblindet. Hinweise oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab es ebenfalls nicht. Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse auf Endpunktebene als auch auf Studienebene wurde daher mit 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.*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde die HR und das mediane Gesamtüberleben jeweils mit 95% KI mittels Cox-Proportional Hazard Modellen auf Basis der ITT-Population berechnet. Dabei wurde die adjustierte HR mit korrespondierendem 95% KI auf Basis des Score-Tests im Verhältnis zur Placebo + P/P-Gruppe berechnet. Zudem wurde das mediane Gesamtüberleben der beiden Behandlungsgruppen mittels stratifiziertem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des ECOG (0 vs. 1) zu Beginn der Studie. Graphisch wurde das Gesamtüberleben mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt. In der Studie wurden für den Endpunkt Gesamtüberleben zwei Interimsanalysen und die finale Analyse prospektiv geplant. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde der erste Datenschnitt zum Zeitpunkt der IA2 geplant nach 40% der laut Stichprobenplanung benötigten Ereignisse (311 Todesfälle) und der zweite zum Zeitpunkt der IA3 nach 55% der Ereignisse für das Gesamtüberleben (425 Todesfälle). Die finale Auswertung soll nach 773 Ereignissen stattfinden.

Mittels East<sup>®</sup>-Software wurden die O'Brien-Fleming Grenzen (implementiert als Lan-DeMets Alpha-Spending function) für ein Signifikanzniveau von 0,02 berechnet, um mit einer Power von mindestens 85% ein HR von 0,80 im Verhältnis zur Placebo + P/P-Gruppe zeigen zu können (korrespondierend zu einer 25% Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens für die Abirateronacetat + P/P-Studienpopulation im Vergleich zur Placebo + P/P-Studiengruppe).

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011) n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012) n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	147 (27%)	186 (34%)	200 (37%)	234 (43%)
	Zensierte Patienten	399 (73%)	356 (66%)	346 (63%)	308 (57%)
	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	NE	27,24	35,29	30,13
	95% KI	NE; NE	25,95; NE	31,24; 35,29	27,30; 34,10
	HR	0,752		0,792	
	95% KI	0,606; 0,934		0,655; 0,956	
p-Wert	0,0097		0,0151		

NE: nicht erreicht; HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; P/P: Prednison oder Prednisolon

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 26 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table TEFF21 (Janssen Research & Development, 2012b)

Eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P resultierte zum Zeitpunkt der IA3 in einer Risikoreduktion um 21% für die Gesamtmortalität verglichen mit der Placebo + P/P-Gruppe (HR=0,792; 95% KI: 0,655; 0,956; p=0,0151) (Tabelle 4-18). Das mediane Gesamtüberleben in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe wurde durch einen Todesfall kurz vor Ende des Datenschnittes erreicht (nach 35,29 Monaten). Nach 24 Monaten lag die ereignisfreie Rate bei 0,69 bzw. 0,63 für die Abirateronacetat + P/P-Gruppe bzw. die Placebo + P/P-Gruppe. In beiden Interimsanalysen konnte ein signifikanter und damit konsistenter Vorteil zugunsten einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P im Hinblick auf eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden.

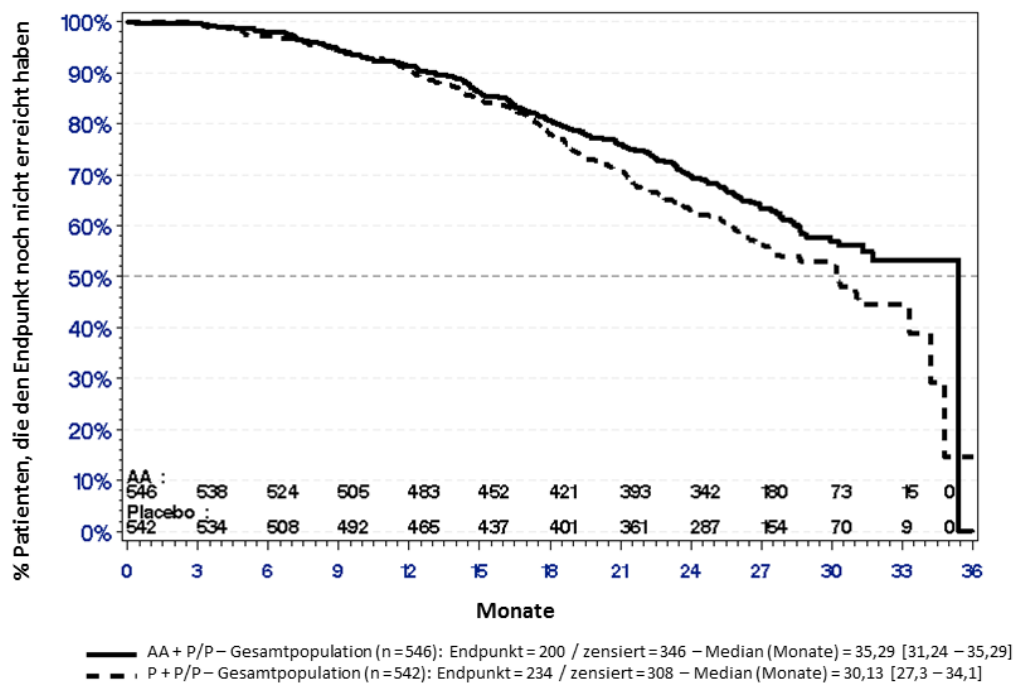


Abbildung 2: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 3 (Janssen Research & Development, 2012b)

### Sensitivitätsanalyse

Für das Gesamtüberleben wurde eine Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population mit drei unterschiedlichen Methoden im CSR berichtet. Dabei wurden Patienten der Placebo-Gruppe, die anstatt Placebo + Prednison die Behandlung Abirateronacetat + Prednison bekommen hatten, aus der Analyse ausgeschlossen. Zur Bestimmung des HR und des 95% KI wurden in der Sensitivitätsanalyse folgende zwei Methoden verwendet:

- Iterative Parameter Estimate (IPE) nach Branson und Whitehead zur Schätzung des Behandlungseffekts und des 95% Konfidenzintervalls in einem Accelerated Failure Time Modell auf Basis realer Daten (Branson und Whitehead, 2002)
- Rank preserving failure time Modell nach Robins und Tsiatis (Robins und Tsiatis, 1991)

Für beide Interimanalysen war der Effekt nach Adjustierung nahezu gleich (HR-Reduktion um 0,01 im Vergleich zur nicht-adjustierten Analyse) (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Sensitivitätsanalyse für das Gesamtüberleben unter Ausschluss der Placebo-Patienten, die Abirateronacetat + Prednison anstatt Placebo + Prednison erhielten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Interimanalyse</b>	<b>Analysis Method</b>	<b>HR (95% CI)</b>
IA2	Iterative Parameter Estimate (IPE)	0,745 (0,580; 0,903)
	Rank preserving failure time model	0,745 (0,598; 0,931)
IA3	Iterative Parameter Estimate (IPE)	0,782 (0,633, 0,931)
	Rank preserving failure time model	0,782 (0,644, 0,950)

IA2: Zeitschnitt am 20.12.2011; IA3: Zeitschnitt am 22.05.2012,

Quelle: CSR COU-AA-302, TETT22 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table 10 (Janssen Research & Development, 2012b)

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

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie Morbidität: Radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS) - RCT

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts rPFS

Studie	Operationalisierung
COU-AA-302	<p>Radiografisch bestätigtes progressionsfreies Überleben (rPFS) ist definiert als progressionsfreie Zeit beobachtet anhand bildgebender Verfahren. Die Bewertung der radiografischen Progression und folglich des rPFS basiert auf einer Beurteilung der Tumorerkrankungen anhand der modifizierten PCWG2-Kriterien (für die Beurteilung von Knochenmetastasen anhand eines Skelettszintigramms) und modifizierter RECIST Kriterien (für die Beurteilung von Lymphknotenmetastasen und Weichteilmetastasen in der Computertomographie (CT) oder im Magnetresonanztomogramm (MRT)). Die Bewertung der radiografischen Progression erfolgte durch einen zentralen unabhängigen Review für alle CT, MRT und Skelettszintigramme.</p> <p>Das rPFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Auftreten eines der folgenden Ereignisse:</p> <p>Ein Progress von Knochenmetastasen wird angenommen, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- im ersten Skelettszintigramm innerhalb der ersten zwölf Wochen nach Randomisierung <math>\geq 2</math> neue Läsionen detektiert werden, die im nachfolgenden Szintigramm <math>\geq 6</math> Wochen später mit <math>\geq 2</math> zusätzlichen neuen Läsionen bestätigt werden (insgesamt <math>\geq 4</math> neue Läsionen im Vergleich zu Baseline);</li> <li>- in einem Skelettszintigramm <math>\geq 12</math> Wochen nach Randomisierung <math>\geq 2</math> neue Läsionen im Vergleich zu Baseline detektiert und im nächsten Szintigramm <math>\geq 6</math> Wochen später bestätigt werden (insgesamt <math>\geq 2</math> neue Läsionen im Vergleich zu Baseline).</li> </ul> <p>Progression von Lymphknotenmetastasen und Weichteilläsionen gemessen mit CT oder MRT, wie in den modifizierten RECIST Kriterien definiert.</p> <p>Todesfall, unabhängig von der Ursache.</p> <p>Zur Analyse des rPFS wurden folgende Regeln zur Zensurierung angewandt:</p> <p>Am Ende der Studie noch lebende Patienten ohne Bewertung während der Studie und Patienten ohne Baseline-Bewertung wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Falls der Patient zum Zeitpunkt der Analyse keine Progression nach modifizierten RECIST oder PSWG2-Kriterien aufwies, musste er zum Zeitpunkt seiner letzten Bildgebung zensiert werden.</p> <p>Folgende Regeln zur Zensur auf Grund eines Skelettszintigramms gelten:</p> <p>Falls der Patient weiter Studienmedikation erhält und in vorherigen Szintigramm kein radiografische Progression zeigte, musste er am Tag des letzten Szintigramms ohne Zeichen für Krankheitsprogression zensiert werden;</p> <p>Falls der Patient die Studienmedikation, aus welchen Gründen auch immer, abgebrochen hat, musste er am Tag des letzten Szintigramms ohne Zeichen für Krankheitsprogression zensiert werden;</p> <p>Falls der Patient die Studienmedikation, aus welchen Gründen auch immer, abgebrochen hat und neue Läsionen im letzten Szintigramm vor Abbruch der Medikation entdeckt wurden ohne eine erneute Bestätigung dieser Läsionen in einem erneuten Szintigramm, so musste er am Tag des letzten Szintigramms ohne Zeichen für Krankheitsprogression zensiert werden.</p> <p>Patienten mussten auch am Tag des letzten Skelettszintigramms/CT/MRT ohne Zeichen für Krankheitsprogression zensiert werden, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- der Patient eine andere Therapie (z.B. zytotoxische Chemotherapie) bewusst oder mit der Intension zur Behandlung des mCRPC während der Studie erhalten hat oder</li> <li>- der Patient <math>\geq 2</math> der geplanten Skelettszintigramme verpasst hatte oder</li> <li>- <math>\geq 2</math> direkt aufeinanderfolgende Szintigramme nicht beurteilbar waren.</li> </ul> <p>Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgte durch den Prüfarzt am Tag 1 der Zyklen 3, 5,</p>

7, 10,... und zu Behandlungsende.

In der COU-AA-302 erfolgte zu den Zeitpunkten Dezember 2010 und Dezember 2011 eine Überprüfung der Übereinstimmung der zentralen radiologischen Beurteilung des rPFS mit einer Beurteilung in den Zentren, wobei sich hier eine hohe Übereinstimmung zwischen beiden Bewertungen von 79% unter Abirateronacetat + P/P und 76% unter Placebo + P/P zeigte (Ryan et al., 2012a), so dass von einer objektivierbaren Erfassung einer radiografischen Progression in der COU-AA-302 auszugehen ist.

Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population mittels Cox-Proportional Hazards Modell und nach ECOG-PS stratifiziertem log-Rank Test.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intent To Treat; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PCWG2: Prostate Cancer Clinical Trials Working Group; P/P: Prednison oder Prednisolon: Prednison oder Prednisolon; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors;

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt rPFS in COU-AA-302

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie COU-AA-302 wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Gleiches gilt für den Endpunkt rPFS. Die Erhebung von rPFS erfolgte ebenfalls verblindet und wurde nach dem ITT-Prinzip analysiert, so dass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig einzustufen ist. Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Interimsanalysen noch lebten, wurden zensiert zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient sicher noch keine radiografische Progression aufwies. Erheber des Endpunktes, behandelnder Arzt sowie Patient selbst waren während der Studienteilnahme verblindet. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Aufgrund der Anwendung der modifizierten RECIST-Kriterien bzw. der modifizierten Kriterien der PCWG2 für die Bewertung einer radiografischen Progression ist zudem von einer Objektivität in der Erfassung dieses Endpunktes auszugehen.



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

Für den Endpunkt rPFS wurde die HR und das mediane rPFS jeweils mit 95% KI mittels Cox-Proportional Hazards Modellen auf Basis der ITT-Population berechnet. Dabei wurde die adjustierte HR mit korrespondierendem 95% KI auf Basis des Score-Tests im Verhältnis zur Placebo + P/P-Gruppe berechnet. Zudem wurde das mediane rPFS der beiden Behandlungsgruppen mittels stratifiziertem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des ECOG (0 vs. 1) zu Beginn der Studie. Graphisch wurde das rPFS mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt. In der Studie wurden für den Endpunkt rPFS drei Interimsanalysen und die finale Analyse prospektiv geplant. Die IA1 erfolgte nach ca. 15% der laut Stichprobenplanung geschätzten Todesfälle, die IA2 nach ca. 40% der laut Stichprobenplanung benötigten Todesfälle und die IA3 nach ca. 55% der notwendigen Ereignisse für die Gesamtmortalität. Die finale Analyse ist nach 100% der notwendigen Ereignisse geplant.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für rPFS aus COU-AA-302

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
COU-AA-302	Datenschnitt	IA1 (Datenschnitt 20.12.2010) n (%)		IA2 (Datenschnitt 20.12.2011) n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012) n (%)	
	Behandlungs-arm (N)	Abirateron-acetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateron-acetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateron-acetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	150 (28%)	251 (46%)	271 (50%)	336 (62%)	292 (54%)	352 (65%)
	Zensierte Patienten	396 (72%)	291 (54%)	275 (50%)	206 (38%)	254 (46%)	190 (35%)
	Medianes rPFS in Monaten	NE	8,28	16,46	8,25	16,46	8,25
	95% KI	NE; NE	8,12; 8,54	13,80; 16,79	8,05; 9,43	13,77; 16,76	8,02; 9,43
	HR	0,425		0,530		0,525	
95% KI	0,347; 0,522		0,451; 0,623		0,449; 0,615		
p-Wert	<0,0001		<0,0001		<0,0001		

HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; P/P: Prednison oder Prednisolon; rPFS: radiografischen progressionsfreies Überleben

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 23 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table TEFF01A2 (Janssen Research & Development, 2012b)

Für den ko-primären Endpunkt rPFS, gemessen als radiografisch gesichertes progressionsfreies Überleben, zeigte sich in allen drei Interimsanalysen eine konsistente, hoch signifikante Verbesserung dieses Endpunktes bei Patienten im Abirateronacetat + P/P-Arm im Vergleich zu Patienten im Placebo + P/P-Arm (Tabelle 4-22, Abbildung 3). So wurde das mediane rPFS zum Zeitpunkt der IA1 im Abirateronacetat + P/P-Arm noch nicht erreicht, zu den Zeitpunkten der beiden anderen Interimsanalysen betrug das mediane rPFS 16,46 Monate im Abirateronacetat-Arm im Vergleich zu 8,25 Monaten im Placebo-Arm (Tabelle 4-22, Abbildung 3). Patienten im Abirateronacetat-Arm hatten zum Zeitpunkt der IA3 ein um 47,5% reduziertes Risiko für eine radiografische Progression im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm (HR=0,525; 95% KI: 0,449; 0,615; p<0,0001).

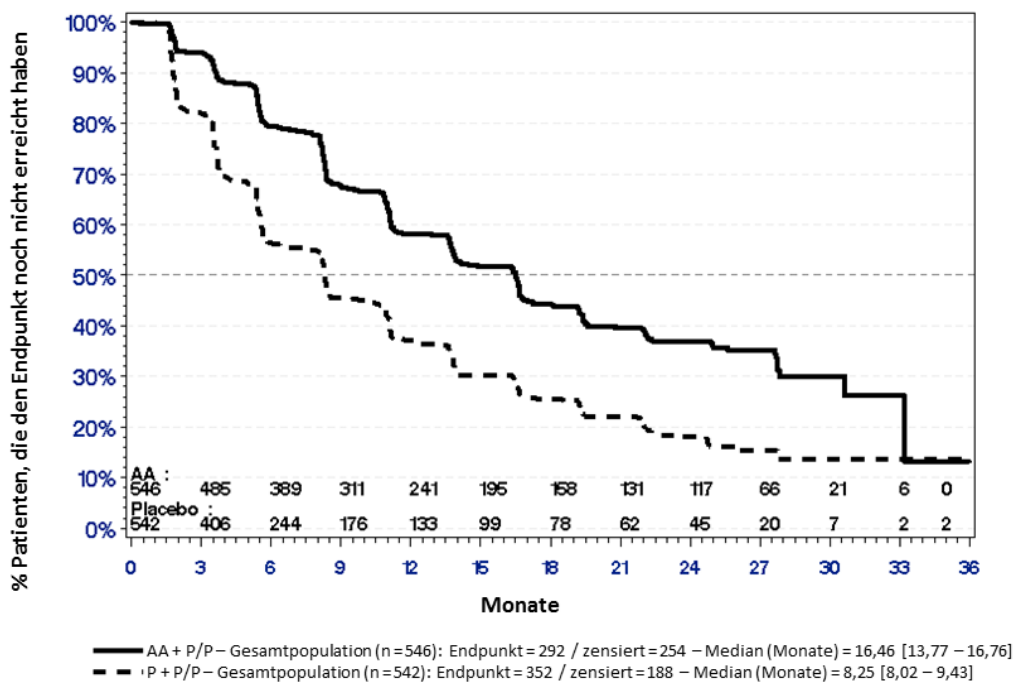


Abbildung 3: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für das rPFS der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 1 (Janssen Research & Development, 2012b)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung der Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

Studie	Operationalisierung
COU-AA-302	<p>Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Gabe von Opiaten (unabhängig der Opiatstärke und Opiatstufe) wegen tumorbedingter Schmerzen.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Analyse keine Opiate erhalten haben, mussten zum letzten bekannten Datum, an dem sicher noch keine Opiattherapie stattgefunden hatte, zensiert werden.</p> <p>Patienten, die über keine Informationen zur Opiatgabe verfügten, wurden zum Zeitpunkt ihrer Randomisierung zensiert. Es wurden Baseline insgesamt fünf Patienten für diesen Endpunkt zensiert.</p> <p>Die Erfassung einer Opiattherapie erfolgte unter Verblindung des Patienten, des Erhebers und des behandelnden Arztes.</p> <p>Zusätzliche Begleitmedikation neben einer Opiattherapie wurde unabhängig erfasst.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population mittels Cox-Proportional Hazards Modell und nach ECOG-PS stratifiziertem log-Rank Test</p>

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intent To Treat

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zur Opiattherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie war gemäß Studienprotokoll definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Beginn einer Opiattherapie zur Behandlung der tumorbedingten Schmerzen. Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Interimsanalysen noch lebten, wurden zensiert zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient sicher noch keine Opiattherapie erhalten hatte. Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Verzerrende Faktoren bei der Umsetzung des ITT-Prinzips wurden nicht gefunden. Endpunkterheber, behandelnder Arzt sowie Patient selbst waren während der Studienteilnahme verblindet. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass die Region, das Studienzentrum oder der behandelnde Arzt ausschlaggebend gewesen wäre, wann eine Opiattherapie begonnen wird. Der Gebrauch von knochenaktiven Substanzen wie z.B. Bisphosphonaten oder Receptor Activator of Nuclear Factor- $\kappa$ B-Antikörpern (RANKL) war in beiden Behandlungsarmen gleich verteilt, daher kann angenommen werden, dass durch den Einsatz dieser Substanzen in keinem der beiden Behandlungsarme eine stärkere Beeinflussung dieses Endpunktes bewirkt wurde. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab es ebenfalls nicht. Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse auf Endpunktebene als auch auf Studienebene wurde für diesen Endpunkt daher mit niedrig bewertet, und es wird davon ausgegangen, dass es sich bei der Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie um einen objektiv erfassbaren Endpunkt handelt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie wurde die HR und die mediane Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie jeweils mit 95% KI mittels Cox-Proportional Hazards Modellen auf Basis der ITT-Population berechnet. Dabei wurde die adjustierte HR mit korrespondierendem 95% KI auf Basis des Score-Tests im Verhältnis zur Placebo + P/P-Gruppe berechnet. Zudem wurde die mediane Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie mittels stratifiziertem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des ECOG (0 vs. 1) zu Beginn der Studie. Graphisch wurde die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt. In der Studie wurden für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie zwei Zwischenauswertungen zu IA2 und IA3 und die finale Analyse prospektiv geplant.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011) n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012) n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	183 (34%)	235 (43%)	210 (39%)	259 (48%)
	Zensierte Patienten	363 (66%)	307 (57%)	336 (61%)	283 (52%)
	Mediane Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie in Monaten	NE	23,66	NE	23,66
	95% KI	28,25; NE	20,24; NE	28,25; NE	20,40; 30,26
	HR	0,686		0,710	
	95% KI	0,566; 0,833		0,592; 0,852	
p-Wert	0,0001		0,0002		

HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; P/P: Prednison oder Prednisolon

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 29 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table 12 (Janssen Research & Development, 2012b)

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, zeigte sich zu den beiden Auswertungszeitpunkten der Interimsanalysen eine konsistente, hoch signifikante Verbesserung dieses Endpunktes bei Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden im Vergleich zu Patienten unter Placebo + P/P-Therapie (Tabelle 4-25). So wurde die mediane Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie im Abirateronacetat + P/P-Arm in beiden Analysen zwar noch nicht erreicht, Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden, hatten jedoch zu beiden Zeitpunkten ein um ca. 30% reduziertes Risiko für den Beginn einer Opiattherapie im Vergleich zu Patienten im Placebo + P/P-Arm ( $HR_{IA2}=0,686$ ; 95% KI 0,566; 0,833;  $p=0,0001$  und  $HR_{IA3}=0,710$ ; 95% KI: 0,592; 0,852;  $p=0,0002$ ).

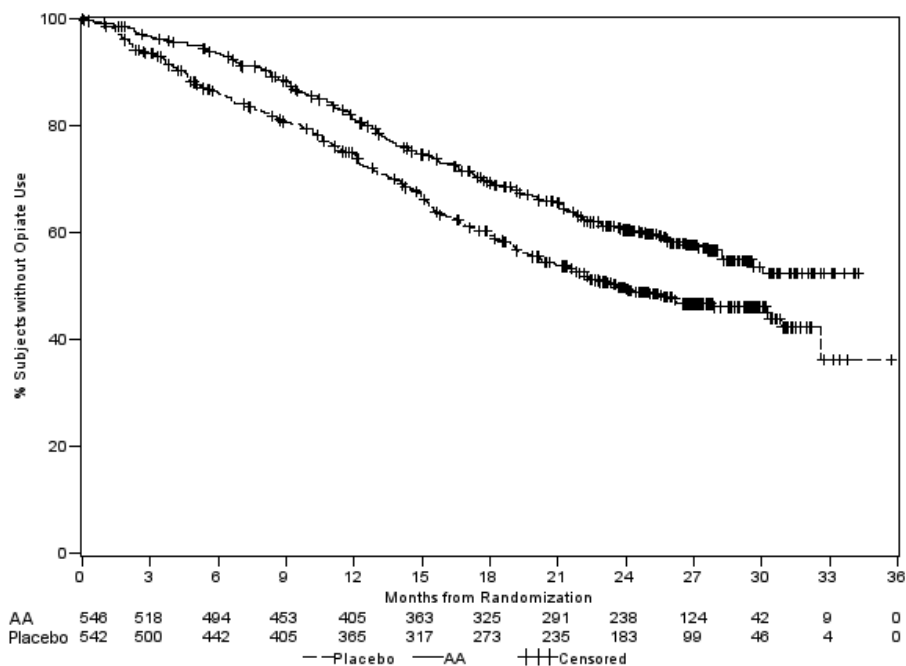


Abbildung 4: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

AA = Abirateronacetat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, censored = zensiert; subjects without opiate use=Patienten, die keine Opiattherapie erhalten haben; Months from Randomization = Monate seit Randomisierung

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 5 (Janssen Research & Development, 2012b)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie – RCT

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

Studie	Operationalisierung
COU-AA-302	<p>Das Zeitintervall bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wurde definiert als Zeit ab der Randomisierung bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des PCa.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Analysen noch keine zytotoxische Chemotherapie erhalten hatten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Studienbesuchs, an dem sicher noch keine zytotoxische Chemotherapie initiiert worden war, zensiert.</p> <p>Patienten, für die keine Studienerfassung erfolgte oder für die zum Zeitpunkt der Randomisierung keine Erfassung für diesen Endpunkt vorlag, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Es wurden Baseline insgesamt fünf Patienten für diesen Endpunkt zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population mittels Cox-Proportional Hazards Modell und nach ECOG-PS stratifiziertem log-Rank Test</p>

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intent To Treat; PCa: Prostatakarzinom

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in COU-AA-302

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wurde gemäß Studienprotokoll definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie zur weiteren Behandlung des PCa. Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Interimsanalysen noch lebten, wurden zensiert zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient sicher noch keine zytotoxische Chemotherapie erhalten hatte. Die Interimsanalysen für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wurden jeweils für die ITT-Population durchgeführt, die alle randomisierten Patienten

einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Verzerrende Faktoren bei der Umsetzung des ITT-Prinzips wurden nicht gefunden. Endpunkterheber, behandelnder Arzt sowie Patient selbst waren während der Studienteilnahme verblindet. Die erhobenen Daten geben keinen Hinweis darauf, dass die Region, das Studienzentrum oder der behandelnde Arzt ausschlaggebend für den Zeitpunkt des Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie war. Auch wurden keine Hinweise darauf gefunden, dass es eine Korrelation zwischen der Anwendung von knochenaktiven Substanzen wie Bisphosphonaten oder RANKL-Antikörpern, und dem Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie gegeben hätte. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab es ebenfalls nicht. Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse auf Endpunktebene als auch auf Studienebene wurde für diesen Endpunkt daher mit niedrig bewertet.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie wurde die HR und die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie jeweils mit 95% KI mittels Cox-Proportional Hazards Modellen auf Basis der ITT-Population berechnet. Dabei wurde die adjustierte HR mit korrespondierendem 95% KI auf Basis des Score-Tests im Verhältnis zur Placebo + P/P-Gruppe berechnet. Zudem wurde die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie mittels stratifiziertem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des ECOG (0 vs. 1) zu Beginn der Studie. Graphisch wurde die Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt. In der Studie wurden für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zwei Interimsanalysen zu den Zeitpunkten IA2 und IA3 und die finale Analyse prospektiv geplant.



Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011) n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012) n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	220 (40%)	298 (55%)	248 (45%)	317 (59%)
	Zensierte Patienten	326 (60%)	244 (45%)	298 (55%)	255 (41%)
	Mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in Monaten	25,17	16,82	26,48	16,82
	95% KI	23,26; NE	14,55; 19,38	23,52; 29,11	14, 49; 19,38
	HR	0,580		0,607	
95% KI	0,487; 0,691		0,514; 0,717		
p-Wert	<0,0001		<0,0001		

HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; P/P: Prednison oder Prednisolon;

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 30 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table 13 (Janssen Research & Development, 2012b)

Die Ergebnisse der stratifizierten Analyse zum Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie sind in Tabelle 4-28 zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der IA3 wurde der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie bei 45% bzw. 59% der Patienten im Abirateronacetat + P/P- bzw. Placebo + P/P-Arm verzeichnet. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P verzögerte den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie signifikant im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + P/P und resultierte in einer Risikoreduktion um fast 30% (HR=0,607; 95% KI: 0,514; 0,717; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie lag bei 26,5 Monaten in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe und bei 16,8 Monaten in der Placebo + P/P-Gruppe, was einer Verlängerung dieser Zeit im Behandlungsarm von nahezu zehn Monaten gegenüber einer Behandlung mit Placebo entspricht.

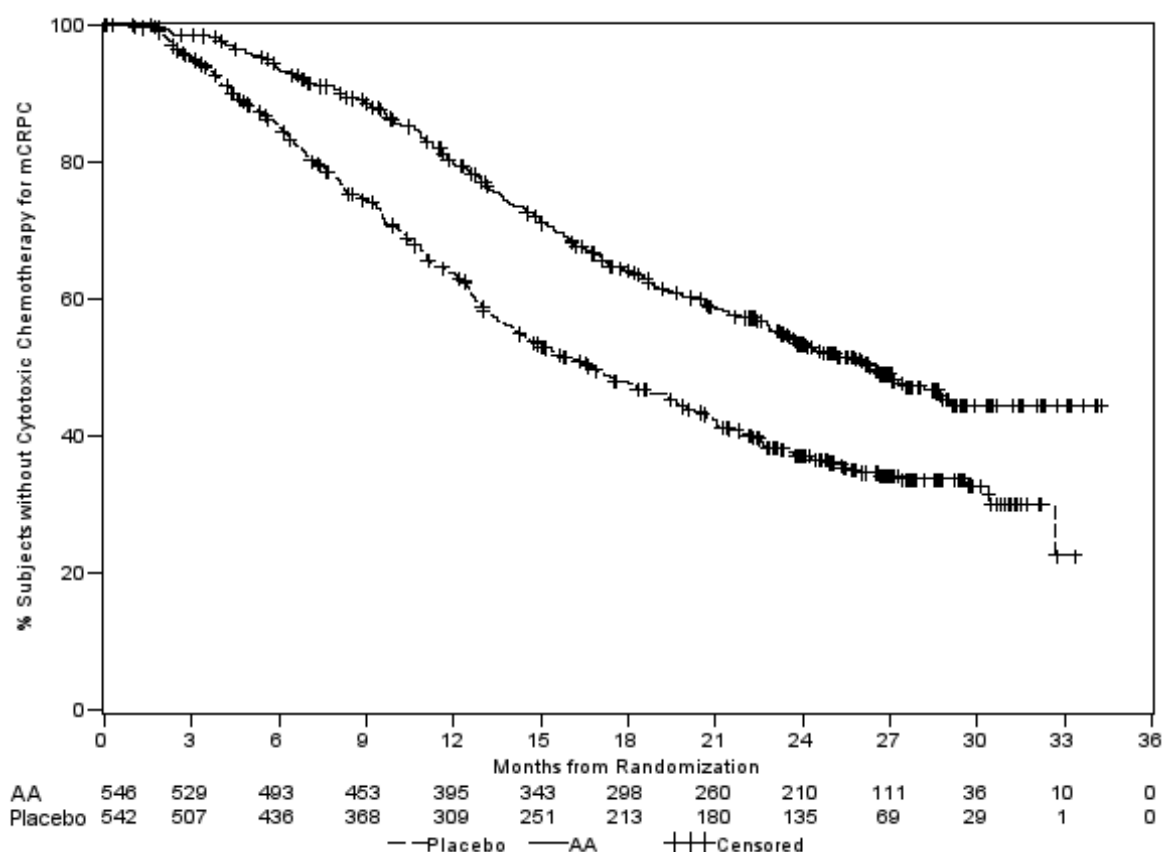


Abbildung 5: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

AA = Abirateronacetat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, censored = zensiert; subjects without cytotoxic chemotherapy for mCRPC=Patienten, die noch keine Chemotherapie zur Behandlung des mCRPC erhalten haben; Months from Randomization = Monate seit Randomisierung

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 6 (Janssen Research & Development, 2012b)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.1.5 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad – RCT

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad

Studie	Operationalisierung
COU-AA-302	<p>Definiert als das Zeitintervall vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Zeitpunkt, zu dem eine Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad zu verzeichnen war.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Verschlechterung des ECOG-PS aufwiesen, wurden zum letzten erfassten Zeitpunkt, an dem sicher noch keine Verschlechterung vorlag, zensiert.</p> <p>Patienten, für die keine Studienerfassung erfolgte oder für die zum Zeitpunkt der Randomisierung keine Erfassung für diesen Endpunkt vorlag, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population mittels Cox-Proportional Hazards Modell und nach ECOG-PS stratifiziertem log-Rank Test</p>

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intent To Treat

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad aus COU-AA-302

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad war gemäß Studienprotokoll definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad im Vergleich zum Baseline erfassten ECOG-PS. Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Interimsanalysen noch lebten, wurden zensiert zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient sicher noch keine Verschlechterung des ECOG-PS aufwies. Der Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Verzerrende Faktoren bei der Umsetzung des ITT-Prinzips wurden nicht gefunden. Erheber des Endpunktes, behandelnder Arzt sowie Patient selbst waren während der Studienteilnahme verblindet. Hinweise oder

sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab es ebenfalls nicht. Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse auf Endpunktebene als auch auf Studienebene wurde daher mit niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad wurde die HR und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS jeweils mit 95% KI mittels Cox-Proportional Hazards Modellen auf Basis der ITT-Population berechnet. Dabei wurde die adjustierte HR mit korrespondierendem 95% KI auf Basis des Score-Tests im Verhältnis zur Placebo + P/P-Gruppe berechnet. Zudem wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS mittels stratifiziertem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des ECOG (0 vs. 1) zu Beginn der Studie. Graphisch wurde die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt. In der Studie wurden für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS zwei Interimsanalysen zu den Zeitpunkten der IA2 und IA3 und die finale Analyse prospektiv geplant.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011) n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012) n (%)	
	Behandlungs-arm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	390 (71%)	411 (76%)	419 (77%)	436 (80%)
	Zensierte Patienten	156 (29%)	131 (24%)	127 (23%)	106 (20%)
	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad	12,29	10,87	12,29	10,87
	95% KI	11,33; 14,29	9,49; 11,76	11,33; 14,29	9,46; 11,76
	HR	0,821		0,825	
	95% KI	0,714; 0,943		0,721; 0,944	
p-Wert	0,0053		0,0052		

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; P/P: Prednison oder Prednisolon

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 33 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table 14 (Janssen Research & Development, 2012b)

Die Ergebnisse der stratifizierten Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad sind in Tabelle 4-31 zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der IA3 wurde eine Reduktion des ECOG-PS um mindestens einen Grad bei 77% bzw. 80% der Patienten im Abirateronacetat + P/P- bzw. Placebo + P/P-Arm verzeichnet. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P verzögerte die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS signifikant im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + P/P und resultierte in einer Risikoreduktion um 17,5% (HR=0,825; 95% KI: 0,721; 0,944; p=0,0052). Die mediane Zeit bis Verschlechterung des ECOG-PS lag bei 12,3 Monaten in der Abirateronacetat + P/P-Studiengruppe und bei 10,9 Monaten in der Placebo + P/P-Gruppe.

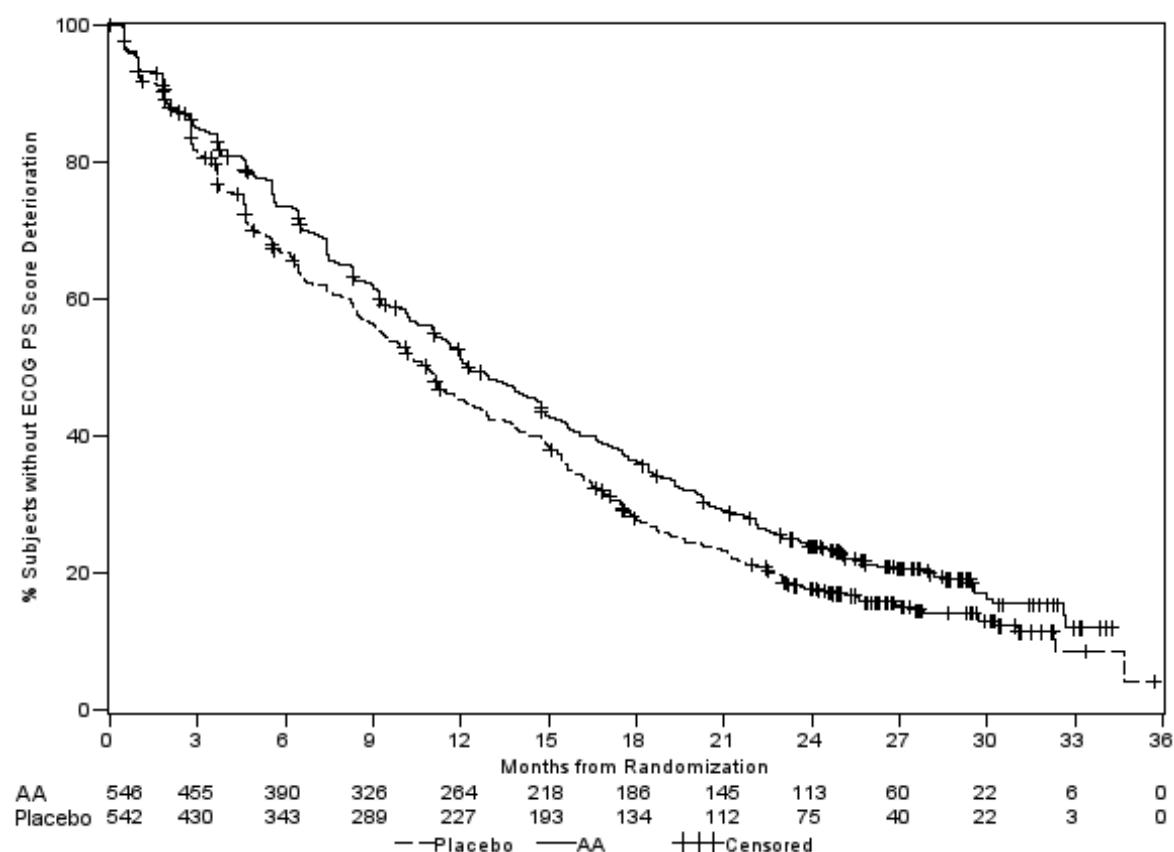


Abbildung 6: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS um  $\geq 1$  Grad der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

AA = Abirateronacetat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, censored = zensiert; subjects without ECOG PS Score deterioration = Patienten ohne Verschlechterung des ECOG PS Grads; Months from Randomization = Monate seit Randomisierung

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 7 (Janssen Research & Development, 2012b)

### Sensitivitätsanalyse

Eine Sensitivitätsanalyse wurde in der IA2 und IA3 auf Basis der ITT Population für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad im CSR berichte. Als Ereignis gezählt wurde, wenn eine Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad berichtet wurde und beim nächsten Studienbesuch des Patienten bestätigt wurde. Diese Analyse wurde durchgeführt, um transiente Fluktuationen des Performance-Status zu adressieren. Ergebnisse der stratifizierenden Analyse sind in Tabelle 4-32 dargestellt. Die Analyse erfolgte analog zur primären Analyse dieses Endpunkts mittels Cox-Proportional Hazards Modell zur Bestimmung des HR mit 95% KI.

In der Interimanalyse IA2 zeigte sich eine Verschlechterung des ECOG-PS mit anschließender Bestätigung bei 49% bzw. 57% der Patienten im Abirateronacetat + P/P- bzw. Placebo + P/P-Arm. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P verzögerte die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des ECOG-PS signifikant im Vergleich zu einer Behandlung mit

Placebo und resultierte in einer Risikoreduktion um fast 25% (HR=0,754; 95% KI: 0,639; 0,888; p=0,0007). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Punkt lag bei 19,6 Monaten im Abirateronacetat + P/P-Arm und 15,5 Monaten im Placebo + P/P-Arm.

In der Interimanalyse IA3 zeigte sich eine Verschlechterung des ECOG-PS mit anschließender Bestätigung bei 56% bzw. 62% der Patienten im Abirateronacetat + P/P bzw. Placebo + P/P-Arm. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P verzögerte die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des ECOG-PS signifikant im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + P/P und resultierte in einer Risikoreduktion um fast 24% (HR=0,762; 95% KI: 0,652; 0,890; p=0,0006). Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Punkt lag bei 19,2 Monaten im Abirateronacetat + P/P-Arm und 15,5 Monaten im Placebo + P/P-Arm.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad mit Bestätigung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011) n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.05.2012) n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	268 (49%)	306 (57%)	305 (56%)	338 (62%)
	Zensierte Patienten	278 (51%)	236 (43%)	241 (44%)	204 (38%)
	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS um $\geq 1$ Punkt mit Bestätigung	19,58	15,51	19,15	15,47
	95% KI	17,74; 23,85	13,83; 16,92	17,54; 21,68	13,70; 16,82
	HR	0,754		0,762	
	95% KI	0,639; 0,888		0,652; 0,890	
p-Wert	0,0007		0,0006		

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; P/P: Prednison oder Prednisolon

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 32 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table 15 (Janssen Research & Development, 2012b)

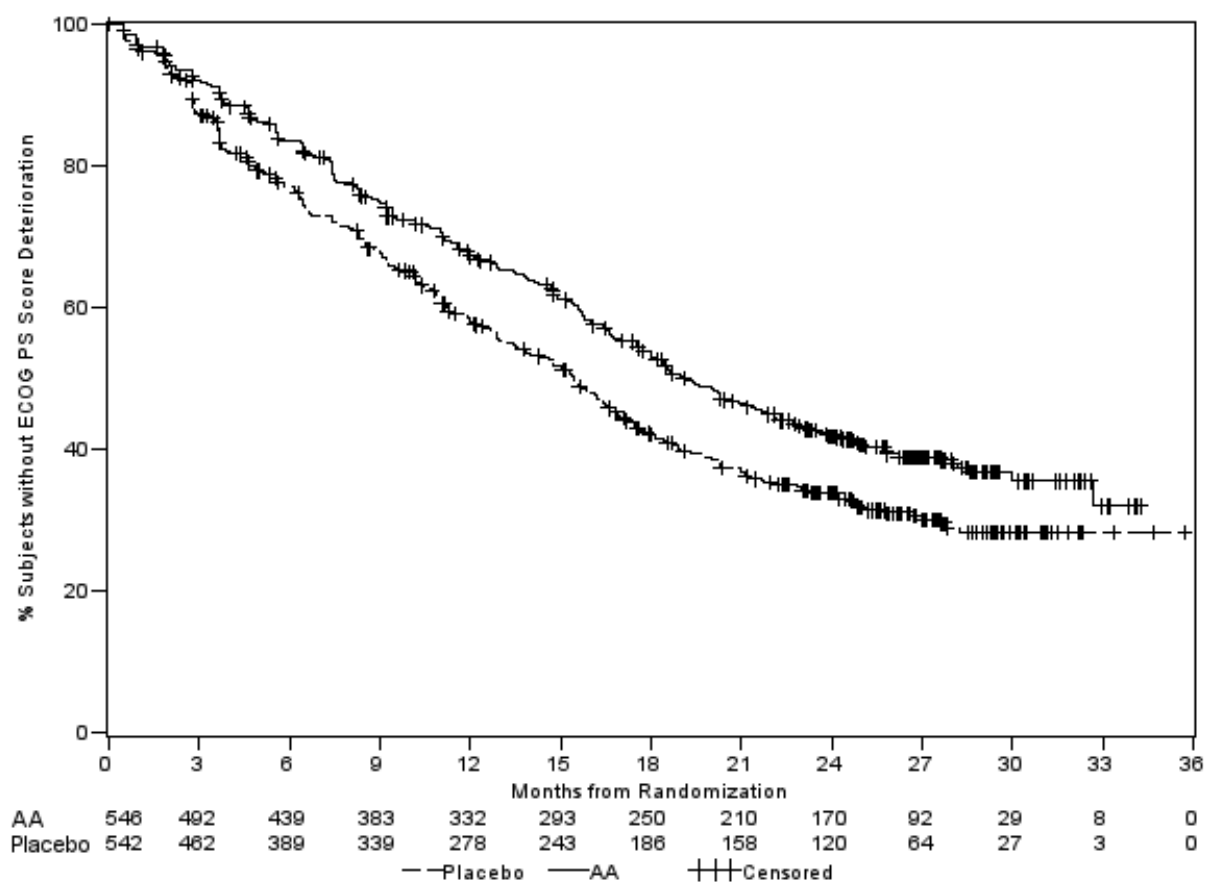


Abbildung 7: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS um  $\geq 1$  Grad mit Bestätigung der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

AA = Abirateronacetat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, censored = zensiert; subjects without ECOG PS Score deterioration=Patienten ohne Verschlechterung des ECOG PS Grads; Months from Randomization = Monate seit Randomisierung

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 8 (Janssen Research & Development, 2012b)

Zusätzlich erfolgte für die Interimanalysen IA2 und IA3 eine weitere Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (Grad 0 oder 1 zu  $\geq 2$  oder Grad 2 zu  $\geq 3$ ).

In der IA2 wurde eine Verschlechterung des ECOG-PS basierend auf den aufgeführten Kriterien bei 35% der Patienten im Abirateronacetat + P/P-Arm und 47% der Patienten im Placebo + P/P-Arm beobachtet. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P verzögerte signifikant die Verschlechterung des ECOG-PS (Grad 0 oder 1 zu  $\geq 2$  oder Grad 2 zu  $\geq 3$ ) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + P/P (HR=0,676; 95% KI: 0,559; 0,816;  $p < 0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS lag in dieser Analyse (Grad 0 oder 1 zu  $\geq 2$  oder Grad 2 zu  $\geq 3$ ) bei 26,74 Monaten im Abirateronacetat + P/P-Arm und 22,41 Monaten im Placebo + P/P-Arm (CSR COU-AA-302, Table TEFF08B (Janssen Research & Development, 2012a))



In der IA3 wurde eine Verschlechterung des ECOG-PS basierend auf den aufgeführten Kriterien bei 43% der Patienten im Abirateronacetat-Arm und 54% der Patienten im Placebo-Arm beobachtet. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P verzögerte signifikant die Verschlechterung des ECOG-PS (Grad 0 oder 1 zu  $\geq 2$  oder Grad 2 zu  $\geq 3$ ) im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (HR=0,703; 95% KI: 0,592; 0,835;  $p < 0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS lag in dieser Analyse (Grad 0 oder 1 zu  $\geq 2$  oder Grad 2 zu  $\geq 3$ ) bei 29,4 Monaten im Abirateronacetat-Arm und 23,6 Monaten im Placebo-Arm (Janssen Research & Development, 2012b).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.1.6 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur PSA-Progression – RCT

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur PSA-Progression

Studie	Operationalisierung
COU-AA-302	<p>Zeit bis zur PSA-Progression wurde definiert als Zeitintervall zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der PSA-Progression basierend auf den Kriterien des PCWG2 (Appendix 4.3 des Studienprotokolls).</p> <p>Patienten, die keine PSA-Progression zum Zeitpunkt der Analyse hatten, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem sicher noch keine PSA-Progression vorlag.</p> <p>Patienten, für die keine Studienerfassung erfolgte oder für die zum Zeitpunkt der Randomisierung keine Erfassung für diesen Endpunkt vorlag, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT-Population mittels Cox-Proportional Hazards Modell und nach ECOG-PS stratifiziertem log-Rank Test.</p>

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ITT: Intent To Treat

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression in COU-AA-302

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression war gemäß Studienprotokoll definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des PSA-Progresses, der basierend auf den PCWG2-Kriterien zuverlässig und objektiv durch Messung des PSA-Wertes erfasst wurde. Patienten, die zum Zeitpunkt der jeweiligen Interimsanalysen noch lebten, wurden zensiert zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient sicher noch keine PSA-Progression aufwies. Der Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle randomisierten Patienten einschloss, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Verzerrende Faktoren bei der Umsetzung des ITT-Prinzips wurden nicht gefunden. Endpunkterheber, behandelnder Arzt sowie Patient selbst waren während der Studienteilnahme verblindet. Hinweise für sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab es ebenfalls nicht. Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse auf Endpunktebene als auch auf Studienebene wurde für diesen Endpunkt daher mit niedrig bewertet.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression wurde die HR und die mediane Zeit bis zur PSA-Progression jeweils mit 95% KI mittels Cox-Proportional Hazards Modellen auf Basis der ITT-Population berechnet. Dabei wurde die adjustierte HR mit korrespondierendem 95% KI auf Basis des Score-Tests im Verhältnis zur Placebo + P/P-Gruppe berechnet. Zudem wurde die mediane Zeit bis zur PSA-Progression mittels stratifiziertem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des ECOG (0 vs. 1) zu Beginn der Studie. Graphisch wurde die Zeit bis zur PSA-Progression mittels Kaplan-Meier Kurven dargestellt. In der Studie wurden für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression zwei Interimsanalysen zu den Zeitpunkten der IA2 und IA3 und die finale Analyse prospektiv geplant.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011) n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012) n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	339 (62%)	381 (70%)	364 (67%)	391 (72%)
	Zensierte Patienten	207 (38%)	161 (30%)	182 (33%)	151 (28%)
	Mediane Zeit bis zur PSA-Progression in Monaten	11,07	5,55	11,07	5,55
	95% KI	8,51; 11,24	5,39; 5,59	8,48; 11,24	5,39; 5,59
	HR	0,488		0,501	
	95% KI	0,420; 0,568		0,432; 0,581	
p-Wert	<0,0001		<0,0001		

HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; P/P: Prednison oder Prednisolon; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 33 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table 16 (Janssen Research & Development, 2012b)

Die Ergebnisse der stratifizierten Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression sind in Tabelle 4-35 zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der IA3 wurde eine PSA-Progression nach PCWG2-Kriterien bei 67% bzw. 72% der Patienten im Abirateronacetat + P/P- bzw. Placebo + P/P-Arm verzeichnet. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P reduzierte das Risiko für eine PSA-Progression signifikant um fast 50% im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + P/P (HR=0,501; 95% KI: 0,432; 0,581; p<0,0001). Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression lag bei 11,1 Monaten in der Abirateronacetat + P/P-Studiengruppe und bei 5,6 Monaten in der Placebo + P/P-Gruppe.

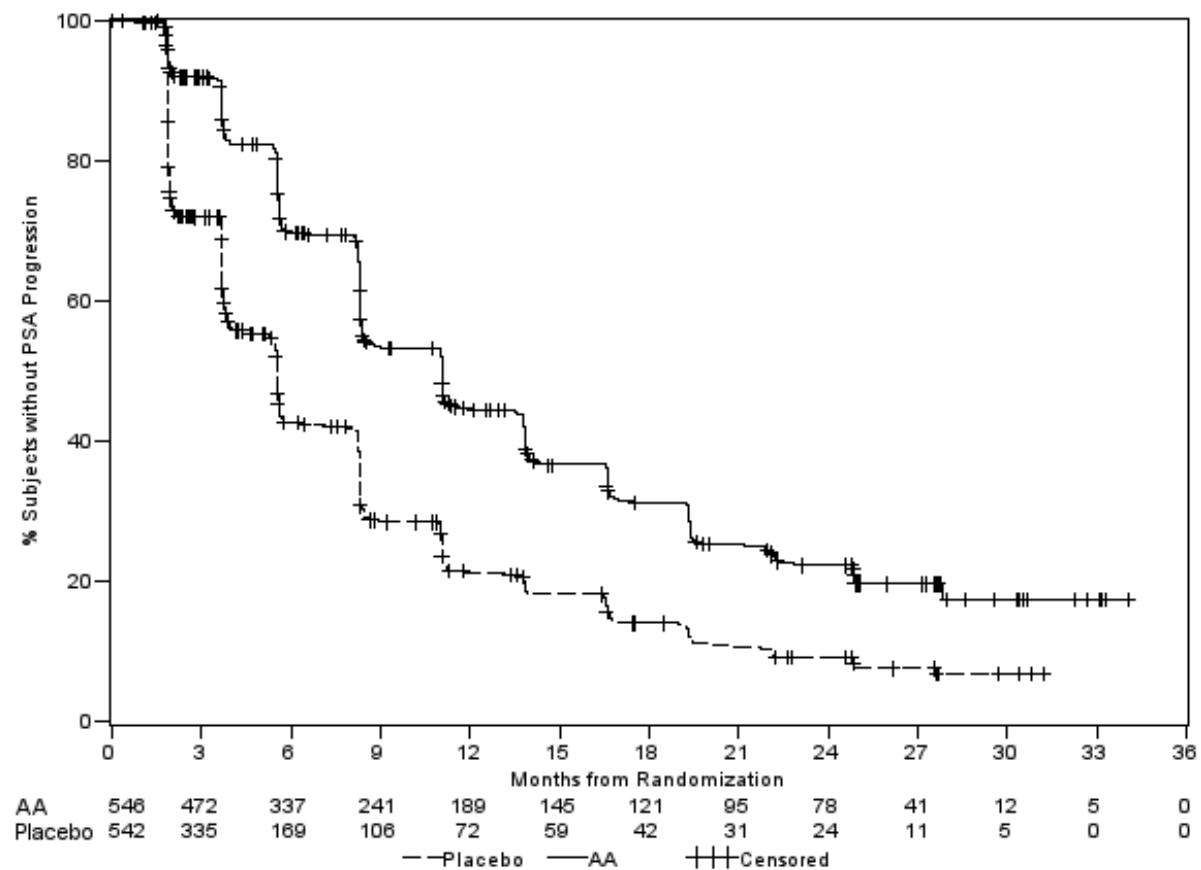


Abbildung 8: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

AA = Abirateronacetat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, censored = zensiert; subjects without PSA progression=Patienten ohne PSA-Progression; Months from Randomization = Monate seit Randomisierung  
Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 9 (Janssen Research & Development, 2012b)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.1.7 Endpunktkategorie Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen durch den FACT-P Version 4

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
COU-AA-302	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P)-Questionnaires</i> (Version 4.0) erhoben. Jeweils am Tag 1 der Zyklen 1, 3, 5, 7, 10, ... und bei Behandlungsabbruch, bzw. zum Ende der Studienbehandlung wurden die Patienten gebeten, den Fragebogen auszufüllen. Der FACT-P umfasst insgesamt 39 Fragen, die vom Patienten selbst anhand einer 5-stufigen Likert-Skala (0–4) zu beantworten sind und Teilaspekte seiner Lebensqualität in der vergangenen Woche betreffen. In der FACT-P-Gesamtskala und den Subskalen sind folgende Bereiche enthalten: körperliches Wohlbefinden (<i>physical well-being, PWB</i>), soziales/ familiäres Wohlbefinden (<i>Social/family Well-Being, SWB</i>), emotionales Wohlbefinden (<i>Emotional Well-Being, EWB</i>), Funktionalität (<i>Functional Well-Being, FWB</i>), die Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Functional Assessment Cancer Therapy – General, FACT-G</i>), Prostatakrebs-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität (<i>Prostate Cancer Scale, PCS</i>), studienergebnisbezogener Index (<i>Trial Outcome Index, TOI</i>) und die FACT-P-Gesamtskala (FACT-P Total Scale). Die Auswertung des Bogens erfolgt anhand eines Punktesystems, sowohl für die einzelnen Subskalen als auch summarisch. Ein höherer Punktwert entspricht einer höheren Lebensqualität. Eine detaillierte Operationalisierung der einzelnen Skalen ist dem Anhang zu entnehmen [(Cougar Biotechnology Inc., 2011) FACT-P scoring Guidelines (Version 4)]. Analysiert wurde die Gesamtskala des FACT-P-Fragebogens sowie die Skalen der einzelnen Untergruppen hinsichtlich Veränderungen zu Baseline sowie Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität. Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit zwischen Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Skala. Eine Verschlechterung war definiert als ein Absinken der FACT-P Gesamtskala um 10 Punkte, ein Absinken des TOI oder FACT-G um 9 Punkte bzw. des PWB, SWB, EWB, FWB oder PCS um 3 Punkte (Cella et al., 2003; Cella et al., 2009; Cougar Biotechnology Inc., 2011).</p> <p>Die Analysen erfolgte mittels Cox-Proportional Hazards Modell und nach ECOG-PS stratifiziertem log-rank Test. Zum Vergleich der Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu Baseline wurde ein repeated measures Modell und ein T-Test angewendet (Cougar Biotechnology Inc., 2011).</p> <p>Alle Analysen wurden im Statistischen Analyseplan vor Beginn der Studie festgelegt (Cougar Biotechnology Inc., 2011). Der FACT-P ist bezüglich des Inhalts und der psychometrischen Anteile validiert. Die in den Analysen verwendeten Responderkriterien zur Definitionen der Verschlechterung der einzelnen Skalen des FACT-P beruhen auf Studien zur Bestimmung klinisch bedeutender Veränderungen der FACT-P Skalen (Cella et al., 2003; Cella et al., 2009; Cougar Biotechnology Inc., 2011).</p> <p>Die Handhabung fehlender Werte erfolgte nach der Methodologie des <i>Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement Systems</i> (Version 4.0; November 1997) (Cella, 1997).</p>

FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate;

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden. Alle Endpunkterheber waren verblindet und die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Über beide Behandlungsarme hinweg und für die Analysen IA2 und IA3 war die kumulative Compliance der Patienten für das Ausfüllen des Fragebogens 95% zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung (Janssen Research & Development, 2012c; Janssen Research & Development, 2012d). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des validierten Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (FACT-P)-Questionnaires (Version 4.0) erhoben (Webster et al., 1999). Eine Validierung des FACT-P ist für die Version 3 erfolgt (Esper et al., 1997), die Unterschiede zwischen Version 3 und Version 4 des FACT-P sind jedoch nur marginal und ein konsekutives Verzerrungspotential im Rahmen der COU-AA-302-Studie somit als minimal einzuschätzen.

Der FACT-P, sowohl Version 3 als auch Version 4, besteht aus den vier Unterskalen des Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) und einer PCa-spezifischen Subskala. Innerhalb der PCa-spezifischen Skala gab es zwei minimale Änderungen der Version 3 zu Version 4. Zum einen wurde in der zu bewertenden Aussage „I have certain areas of my body where I experience significant pain.“ (P2) das Wort „significant“ entfernt (FACT-P Version 3 auf Englisch, von Esper et al. (1997) dargestellt). Dieses Wort wurde gestrichen, nachdem der Gebrauch des Fragebogens gezeigt hatte, dass die Bewertung dieser Frage (von „not at all“ bis „very much“) es den Befragten erlaubte, den Schweregrad ihres Schmerzes (d.h. die Bedeutung des Schmerzes) auf einer gestaffelten Skala anzugeben, was die Verwendung des Wortes „significant“ unnötig machte bzw. sogar eher verwirrte (Cella, 2012). Zum anderen wurde eine experimentelle Gewichtungsfrage in der PCa-spezifischen Skala gegenüber der Vorgängerversion nicht mehr aufgeführt. Diese Frage diente auch in der Vorgängerversion nicht der Errechnung der FACT-Punktzahl, sondern wurde nur zu Forschungszwecken abgefragt. Somit sind die bewerteten zwölf Fragen der PCa-spezifischen Skala der Version 4 identisch mit den bewerteten zwölf Fragen der PCa-spezifischen Skala der Version 3, abgesehen vom Entfernen des Wortes „significant“ in der Frage P2. Die anderen vier Unterskalen des FACT-P entsprechen den Unterskalen des FACT-G. Darüber hinaus haben Webster et al. (1999) den FACT-G in der Version 4 validiert und kamen dabei

zu dem Ergebnis, dass die überzeugenden psychometrischen Eigenschaften dieses Fragebogens konsistent zu den veröffentlichten Daten vorheriger Versionen sind. Die ersten 27 Fragen des FACT-P Version 4 sind dem FACT-G Version 4 entnommen und somit seit 15 Jahren in Gebrauch und seit 13 Jahren validiert (Webster et al., 1999). Die letzten zwölf PCa-spezifischen Fragen wurde fast identisch aus Version 3 entnommen und sind somit ebenfalls seit 15 Jahren validiert (Esper et al., 1997).

Die im Vorfeld der COU-AA-302-Studie festgelegten Responderkriterien zur Definition einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität basieren für den FACT-P Gesamtscore, PCS und TOI auf einer großen klinischen Studie mit 809 chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns keine opiatpflichtigen Schmerzen aufwiesen und diesbezüglich mit den Studienpatienten der COU-AA-302-Studie vergleichbar sind. Zur Bestimmung einer klinisch relevanten Verbesserung im Sinne einer minimal important Difference (MID) wurde eine etablierte Anker- und Distributionsmethodik verwendet (Cella et al., 2009). Die verwendeten Ankerpunkte Karnofsky-Index, Hämoglobin und ALK-P gelten als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben bei Karzinompatienten allgemein und auch bei PCa-Patienten (Smaletz et al., 2002; Halabi et al., 2003; Armstrong et al., 2007b; Armstrong et al., 2010a; Armstrong et al., 2012). Gleichzeitig findet sich eine gute Korrelation zwischen Anämie, Karnofsky-Status und Lebensqualität (Cella et al., 2004; Timmermann, 2012). Die ALK-P eignet sich bei Patienten mit ossär metastasiertem PCa auch zur Abschätzung des Ausmaßes Skelettmetastasierung und zeigt sich in Studien prognostisch für das Auftreten skelettbezogener Ereignisse (Lein et al., 2009); eine Bedeutung hinsichtlich der Lebensqualität des Patienten ist folglich zusätzlich gegeben. Zur Abschätzung der MID für den FACT-G und seine Subskalen Physical Well-Being (PWB), Social Well-Being (SWB), Emotional Well-Being (EWB) und Functional Well-Being (FWB) wurde eine weitere Studie mit Normwerten einer großen Stichprobe der Normalbevölkerung herangezogen und eine konservative mittlere Effektgröße von 0,5 entsprechend einer halben Standardabweichung verwendet (Cella et al., 2003). Darüber hinaus sind die FACT-Instrumente für eine Vielzahl anderer Tumorentitäten und Krankheitszustände evaluiert worden und klinisch relevante Veränderungen im Sinne einer MID bestimmt worden. Hier zeigt sich für die allgemeinen Teile des Fragebogens (PWB, SWB, EWB, FWB sowie der FACT-G) eine gute Übereinstimmung der bestimmten MID (Cella et al., 2002a; Cella et al., 2002b; Askew et al., 2009; Garland et al., 2011). Zusammenfassend kann das Verzerrungspotential hinsichtlich der Festlegung der Responderkriterien als gering eingeschätzt werden. Die Handhabung für fehlende Werte erfolgte in der COU-AA-302 anhand der Methodologie des *Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement Systems* (Version 4.0; November 1997), so dass auch diesbezüglich das Verzerrungspotential als niedrig einzustufen ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Basierend auf vorangegangenen Studien zur Validierung dieser Skalen (Carducci et al., 2005; Cella et al., 2009), sind die unten beschriebenen Änderungen im FACT-P-Score als klinisch relevante Veränderungen zu werten. Das Verzerrungspotential ist als gering einzustufen.

Das angewandte repeated measures Modell berücksichtigt die zunehmende Anzahl fehlender Werte über die Behandlungsdauer. Ein Abbruch der Analyse erfolgte, wenn 90% oder mehr aller Patienten in einer der Analysen, unabhängig vom Behandlungsarm oder Zeitpunkt, fehlten. Sobald der Zeitpunkt des Abbruchs berechnet wurde, wurde er für beide Behandlungsarme angewendet. Auch hier ist das Verzerrungspotential als gering einzuschätzen.

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde die HR und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Scores jeweils mit 95% KI mittels Cox-Proportional Hazards Modellen auf Basis der ITT-Population berechnet. Dabei wurde die adjustierte HR mit korrespondierendem 95% KI auf Basis des Score-Tests im Verhältnis zur Placebo + P/P-Gruppe berechnet. Zudem wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung mittels stratifiziertem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des ECOG (0 vs. 1) zu Beginn der Studie. In der Studie wurden zwei Interimsanalysen zu den Zeitpunkten der IA2 und IA3 und die finale Analyse prospektiv geplant.

Patienten, die eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P erhalten haben, erzielten zu den Zeitpunkten IA2 und IA3, in der Zeit bis zur Verschlechterung der Gesamtwerte des FACT-P und FACT-G sowie in allen sechs Subskalen des FACT-P-Fragebogens, mit Ausnahme der Social/Family Well-Being-Subskala, statistisch signifikant bessere Ergebnisse gegenüber Patienten, die eine Placebo + P/P-Behandlung erhielten. Dies bedeutet, dass Patienten unter Abirateronacetat + P/P einen besseren funktionalen Status als Patienten unter Placebo + P/P hatten (Tabelle 4-38, Tabelle 4-39).

Die Zeit bis zur Verschlechterung des funktionalen Status im Vergleich zur Placebo + P/P-Gruppe war zu beiden Auswertungszeitpunkten in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe in allen Bereichen des FACT-P außer dem Bereich Social/Family Well-Being (SFWB) signifikant länger. Diese Ergebnisse werden auch im FACT-P Gesamt Score reflektiert, der in beiden Interimsanalysen statistisch signifikant zugunsten der Abirateronacetat-Gruppe ausfiel ( $p < 0,005$ ) (Tabelle 4-38, Tabelle 4-39).



Tabelle 4-38: Ergebnisse der FACT-P Version 4 Gesamt-Score und Unterskalen für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus COU-AA-302 zum Zeitpunkt der IA2

FACT-P	Mediane (95% KI) Zeit bis zur Progression IA2 (Monate)				HR von AA + P/P vs. Placebo + P/P	95% KI	p-Wert
	Abirateronacetat + P/P		Placebo + P/P				
FACT-P (Gesamt Score)	12,65	11,07; 14,00	8,31	7,39; 10,61	0,778	0,659; 0,918	0,0028
PCS	11,10	8,64; 13,80	5,78	5,49; 8,31	0,703	0,598; 0,827	<0,0001
TOI	13,86	11,99; 16,49	9,26	8,31; 11,07	0,745	0,630; 0,882	0,0006
FACT-G	16,56	13,86; 19,35	11,07	8,51; 14,75	0,758	0,634; 0,906	0,0023
PWB	14,78	13,63; 16,82	11,07	9,10; 13,80	0,759	0,637; 0,904	0,002
SWB	18,40	13,83; NE	16,59	11,07; NE	0,940	0,775; 1,139	0,5283
EWB	22,11	17,35; NE	14,16	13,34; 19,45	0,714	0,586; 0,869	0,0008
FWB	13,34	11,01; 15,74	8,35	7,39; 10,12	0,760	0,644; 0,898	0,0012

AA: Abirateronacetat; EWB: Emotional Well-being; FACT-G: Functional Assessment Cancer Therapy – General; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; FWB: Functional Well-being; HR: Hazard Ratio; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; PCS: Prostate Cancer Scale; P/P: Prednison oder Prednisolon; PWB: Physical Well-being; SWB: Social/family Well-being; TOI: Trial Outcome Index

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 39 (Janssen Research & Development, 2012a)

Tabelle 4-39: Ergebnisse zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P Version 4 Gesamt Score und Unterskalen aus COU-AA-302 zum Zeitpunkt der IA3

FACT-P	Mediane (95% KI) Zeit bis zur Progression IA3 (Monate)				HR von AA + P/P vs. Placebo + P/P	95% KI	p-Wert
	Abirateronacetat + P/P	P + P/P					
FACT-P (Gesamt Score)	12,65	11,07; 14,00	8,31	7,39; 10,61	0,791	0,672; 0,931	0,0046
PCS	11,1	8,64; 13,80	5,78	5,49; 8,31	0,716	0,610; 0,840	< 0,0001
TOI	13,86	11,99; 16,49	9,26	8,31; 11,07	0,768	0,651; 0,907	0,0018
FACT-G	16,56	13,83; 19,35	11,07	8,51; 14,00	0,761	0,639; 0,908	0,0023
PWB	14,78	13,63; 16,82	11,07	9,10; 13,80	0,763	0,643; 0,906	0,0019
SFWB	18,4	13,83; 24,80	16,59	11,07; NE	0,947	0,782; 1,147	0,5774
EWB	22,54	17,35; 27,89	14,16	13,34; 19,45	0,734	0,605; 0,891	0,0017
FWB	13,34	11,01; 15,74	8,35	6,47; 10,12	0,768	0,652; 0,905	0,0016

AA: Abirateronacetat; EWB: Emotional Well-being; FACT-G: Functional Assessment Cancer Therapy – General; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; FWB: Functional Well-being; HR: Hazard Ratio; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; PCS: Prostate Cancer Scale; P/P: Prednison oder Prednisolon; PWB: Physical Well-being; SWB: Social/family Well-being; TOI: Trial Outcome Index  
COU-AA-302, Table 23 (Janssen Research & Development, 2012a)

Die Ergebnisse der stratifizierten Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) sind in Tabelle 4-40 zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der IA3 wurde eine Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) bei 57% bzw. 54% der Patienten im Abirateronacetat + P/P- bzw. Placebo + P/P-Arm verzeichnet. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P reduzierte das Risiko für eine Verschlechterung des FACT-P-Gesamt Score signifikant um 21% im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + P/P (HR=0,791; 95% KI: 0,672; 0,931; p=0,0046). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P-Gesamt Score lag bei 12,7 Monaten in der Abirateronacetat + P/P-Studiengruppe und bei 8,3 Monaten in der Placebo + P/P-Gruppe. Die Ergebnisse der beiden Interimsanalysen sind dabei sehr konsistent.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Total Score) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	299 (55%)	286 (53%)	313 (57%)	291 (54%)
	Zensierte Patienten	247 (45%)	256 (48%)	233 (43%)	251 (46%)
	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Total Score) in Monaten	12,65	8,31	12,65	8,31
	95% KI	11,07; 14,00	7,39; 10,61	11,07; 14,00	7,39; 10,61
	HR	0,778		0,791	
	95% KI	0,659; 0,918		0,672; 0,931	
p-Wert	0,0028		0,0046		

FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; P/P: Prednison oder Prednisolon

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 40 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table 24 (Janssen Research & Development, 2012b)

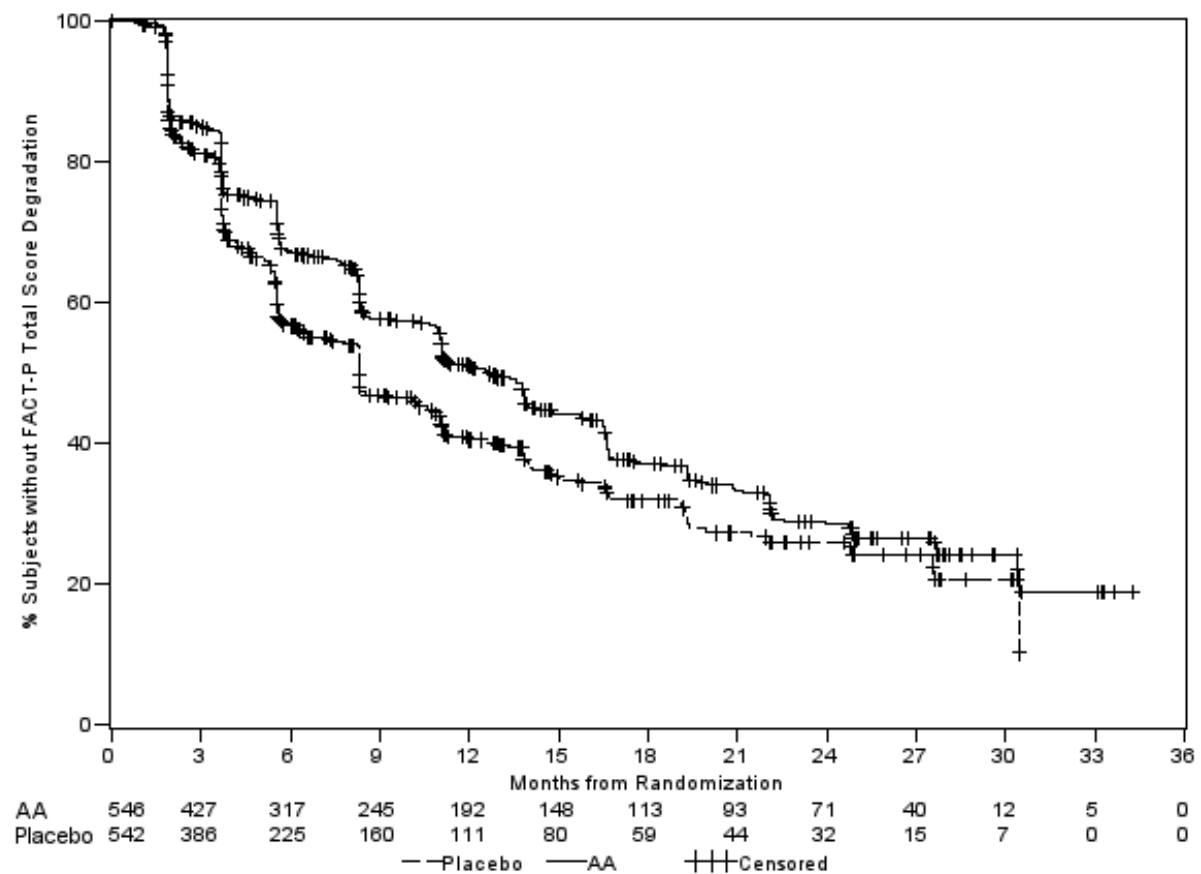


Abbildung 9: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Total Score) der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

AA = Abirateronacetat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, censored = zensiert; subjects without FACT-P Total Score Degradation=Patienten ohne Verschlechterung des FACT-P Total Scores; months from Randomization= Monate seit Randomisierung

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 14 (Janssen Research & Development, 2012b)

Die Ergebnisse der stratifizierten Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (PCS) sind in Tabelle 4-40 zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der IA3 wurde eine Verschlechterung des FACT-P (PCS) bei 58% bzw. 59% der Patienten im Abirateronacetat + P/P- bzw. Placebo + P/P-Arm verzeichnet. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P reduzierte das Risiko für eine Verschlechterung des FACT-P (PCS) signifikant um 28% im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + P/P (HR=0,716; 95% KI: 0,610; 0,840;  $p<0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (PCS) lag bei 11,1 Monaten in der Abirateronacetat + P/P-Studiengruppe und bei 5,8 Monaten in der Placebo + P/P-Gruppe.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (PCS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	302 (55%)	314 (58%)	317 (58%)	319 (59%)
	Zensierte Patienten	244 (45%)	228 (42%)	229 (42%)	223 (41%)
	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (PCS) in Monaten	11,10	5,78	11,10	5,78
	95% KI	8,64; 13,80	5,49; 8,31	8,64; 13,80	5,49; 8,31
	HR	0,703		0,716	
	95% KI	0,598; 0,827		0,610; 0,840	
p-Wert	<0,0001		<0,0001		

FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; PCS: Prostate Cancer Scale; P/P: Prednison oder Prednisolon

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 41 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table 25 (Janssen Research & Development, 2012b)

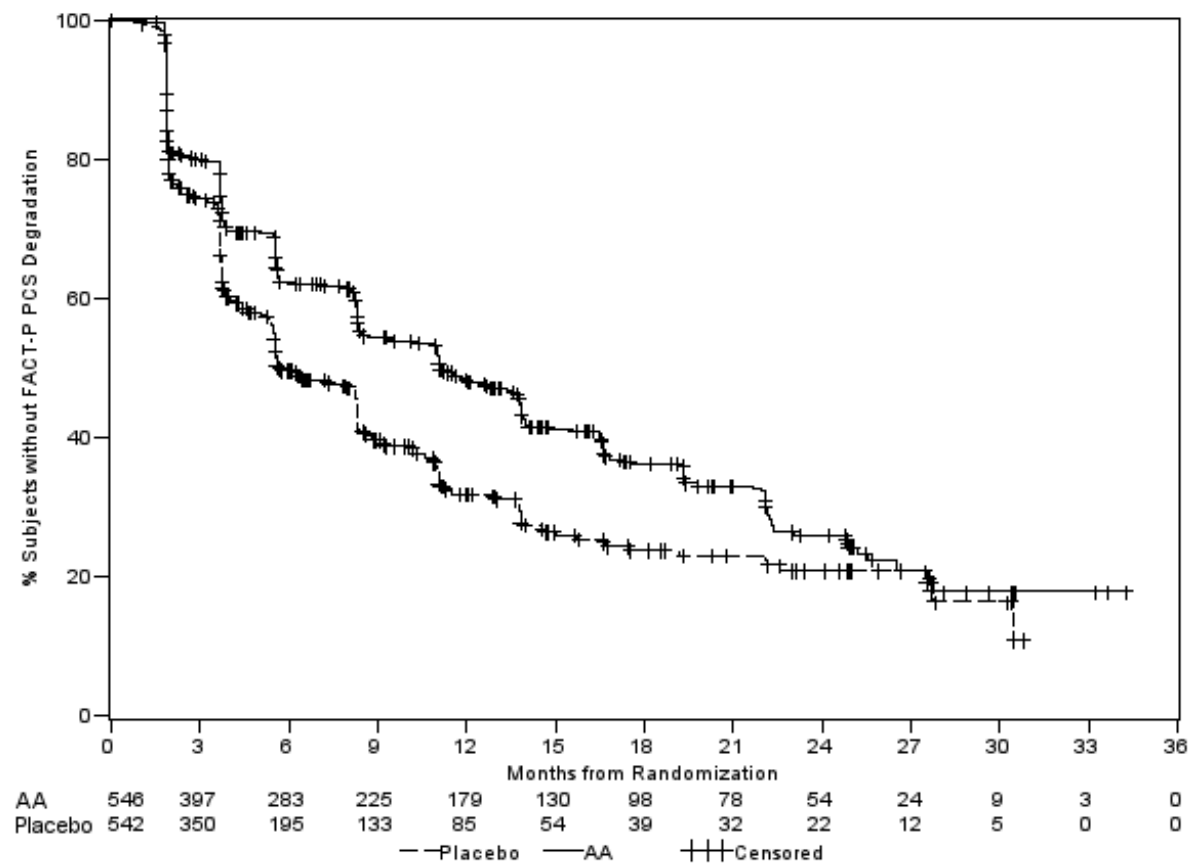


Abbildung 10: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (PCS) der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

AA = Abirateronacetat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, censored = zensiert; subjects without FACT-P PCS Degradation=Patienten ohne Verschlechterung des FACT-P PCS; Months from Randomization = Monate seit Randomisierung

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 15 (Janssen Research & Development, 2012b)

Die durchgeführten repeated measures Modelle zeigen allesamt – bis auf den Bereich SFWB – eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Abirateronacetat + P/P im Vergleich zu Placebo + P/P, wenngleich die Ergebnisse aufgrund der palliativen Therapiesituation und zum Teil kleiner Patientengruppen nicht zu allen Zeitpunkten signifikant sind (Janssen Research & Development, 2012e).

Zusammenfassend zeigen alle durchgeführten Analysen eine signifikante Verbesserung und signifikant verlängerte Zeit bis zum Eintreten einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Einnahme von Abirateronacetat + P/P im Vergleich zu Placebo + P/P. Die Verbesserungen erstrecken sich auf alle getesteten Domänen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis auf den Bereich des sozialen und familiären Wohlbefindens.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### **4.3.1.3.1.8 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur Schmerzprogression – 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 des Endpunktes Zeit bis zur Schmerzprogression

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
COU-AA-302	<p>Zeit bis zur Schmerzprogression war definiert als das Zeitintervall von Randomisierung bis zur ersten Beobachtung einer symptomatischen Schmerzprogression. Die Schmerzprogression wurde anhand des Patienten-Fragebogens Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) ermittelt. Schmerzprogression war wie folgt definiert:</p> <p>Ansteigen des durchschnittlichen BPI-SF-Schmerzwertes um mindestens 30% seit Baseline im Durchschnitt der Schmerzintensitäts-Fragen des BPI-SF (Frage 3, 4, 5 und 6), beobachtet an zwei aufeinanderfolgenden Visiten, die <math>\geq 4</math> Wochen auseinanderlagen und ohne eine begleitende Reduktion des Analgetikaverbrauchswerts.</p> <p>Der BPI-SF umfasst vier Fragen zur Schmerzintensität (die schlimmsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden, die geringsten Schmerzen in den letzten 24 Stunden, der durchschnittliche Schmerz und aktuell jetzt bestehende Schmerzen), zwei Fragen zum Analgetikagebrauch und sieben Fragen zur Einschränkung des Alltags durch Schmerzen und der Schmerzinterferenz. Die im Rahmen der Studie analysierten Skalen betreffen die Fragen 3 – 6 zur Schmerzintensität und die Fragen 9a – 9g zur Schmerzinterferenz. Zur Erfassung der Schmerzintensität verwendet der BPI-SF eine 11-stufige numerische Skala mit Werten von Null (0) bis Zehn (10). Eine Null bedeutet „Keine Schmerzen“ eine Zehn „Stärkste vorstellbare Schmerzen“. Die stärkste Schmerzintensität beruht auf dem in Frage 3 erhobenen Wert der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden, die durchschnittliche Schmerzintensität wurde als arithmetisches Mittel aus den Werten der Fragen 3 – 6 gebildet. Die Schmerzinterferenz stellt das arithmetische Mittel von sieben Fragen (Fragen 9a – 9g) zu Einschränkungen des Alltags durch Schmerzen dar. Die Fragen zu Einschränkungen des Alltags durch Schmerzen werden auf einer 11-stufigen numerischen Skala bewertet, mit Werten von Null (0) bis Zehn (10). Eine Null bedeutet „keine Beeinträchtigung“, eine Zehn bedeutet „vollständige Beeinträchtigung“. Fehlen bei der Berechnung der Schmerzinterferenz Angaben berechnet sich die Schmerzinterferenz aus dem arithmetischen Mittel der verfügbaren Werte. Fehlen vier oder mehr der Angaben zu den Fragen 9a – 9g zur Schmerzinterferenz, so wird die Variable nicht berechnet und als fehlend gewertet.</p> <p>Schmerzintensität und Schmerzinterferenz wurden hinsichtlich Veränderungen zu Baseline sowie Zeit bis zur Verschlechterung analysiert. Die Zeit bis zur Verschlechterung war definiert als Zeit zwischen Randomisierung bis zur erstmaligen Verschlechterung der jeweiligen Skala. Eine Verschlechterung der Stärksten Schmerzintensität war definiert als ein bestätigter (2 konsekutive Messungen, die <math>\geq 4</math> Wochen auseinanderlagen) Anstieg des Wertes der Frage 3 des BPI-SF um <math>\geq 30\%</math> im Vergleich zu Baseline ohne begleitende Reduktion des Analgetikaverbrauchswerts (gemessen als Analgetika-Verbrauch nach dem WHO-Stufensystem: 0 = keine Schmerzmedikation, 1 = Nicht-Opiathaltige Schmerzmedikamente (inklusive nicht-steroidaler anti-inflammatorischer Medikamente, Paracetamol/Acetaminophen,</p>

Antidepressiva und Medikamente zur Behandlung neuropathischer Schmerzen), 2 = Opiate zur Behandlung mittelschwerer / moderater Schmerzen, 3 = Opiate zur Behandlung starker Schmerzen). Zur Berechnung der Verschlechterung der durchschnittlichen Schmerzintensität musste zusätzlich mindestens ein Wert von 4 zum Zeitpunkt der Progression erreicht sein. Zusätzlich zur oben spezifizierten Analyse der schlimmsten Schmerzintensität wurde post-hoc alternativ zu obigem Anstieg um 30% ein absoluter Anstieg um 2 Punkte als Progress definiert. Eine Verschlechterung der Schmerzinterferenz wurde entsprechend etablierter Methoden der Distributionsmethodik definiert als eine Zunahme des Wertes um  $\geq 0,5$  der Standardabweichung des Baseline Schmerzinterferenz-Scores.

Nur Patienten, die einen Durchschnittsschmerzwert, gemessen mit den Fragen 3, 4, 5 und 6, von  $\geq 4$  (ab diesem Wert gilt der Patient als symptomatisch, ein Wert von 0-3 korreliert mit keinen, bis leichten Schmerzen) zum Zeitpunkt der Progression hatten, wurden in die Berechnung mit eingeschlossen.

Patienten ohne Progression der Schmerzintensität oder Schmerzinterferenz zum Zeitpunkt der Analyse wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt ohne dokumentierten Schmerzprogress zensiert, Patienten ohne Baseline-Erfassung oder ohne Erfassung im Verlauf der Studie wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Die Ereigniszeitanalyse erfolgte mittels Kaplan-Meier Methode und stratifizierten log-rank Hazard Modells. Zusätzlich wurde ein nach ECOG-PS stratifiziertes Cox-proportionales Hazard-Modell angewendet. Zum Vergleich der Veränderungen der Schmerzintensität und Schmerzinterferenz zu Baseline wurde ein repeated measures Modell und ein T-Test angewendet (Cougar Biotechnology Inc., 2011).

Bis auf die Analyse der Zeit bis zum Progress der schlimmsten Schmerzintensität beruhend auf einem absoluten Anstieg um 2 Punkte waren alle Analysen im Statistischen Analyseplan präspezifiziert (Cougar Biotechnology Inc., 2011).

Die Handhabung fehlender Werte erfolgte nach der Methodologie BPI-SF (Cleeland, 2009).

In der gesamten Studienpopulation lag für die Erfassung des BPI zum Zeitpunkt der dritten Interimsanalyse eine Rücklaufquote von mehr als 95% vor.

BPI: Brief Pain Inventory; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; WHO: World Health Organization

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression – gemessen durch den Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig



*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für den Endpunkt Schmerz kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden. Alle Endpunkterheber waren verblindet und die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Der Endpunkt Schmerz wurde mit dem validierten Brief-Pain-Inventory (Short-Form) (BPI-SF) evaluiert (Cleeland, 2009). Die präspezifizierten Responderkriterien zur Definition der Progression der Schmerzintensität und Schmerzinterferenz sind als klinisch bedeutsame Änderung anerkannt (Dworkin et al., 2008), das Verzerrungspotential ist als gering einzuschätzen.

Das angewandte repeated measures Modell berücksichtigt die zunehmende Anzahl fehlender Werte über die Behandlungsdauer. Ein Abbruch der Analyse erfolgte, wenn 90% oder mehr aller Patienten in einer der Analysen, unabhängig vom Behandlungsarm oder Zeitpunkt, fehlten. Sobald der Zeitpunkt des Abbruchs berechnet wurde, wurde er für beide Behandlungsarme angewendet. Auch hier ist das Verzerrungspotential als gering einzuschätzen. Die Handhabung der fehlenden Werte folgte der Methodologie BPI-SF (Cleeland, 2009) so dass auch bezüglich der Handhabung von fehlenden Werten das Verzerrungspotential als niedrig einzustufen ist. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Über beide Behandlungsarme hinweg war die kumulative Compliance der Patienten für das Ausfüllen des Fragebogens 95% zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung (Janssen Research & Development, 2012f). Zusammenfassend kann für den Endpunkt Schmerz – gemessen mit dem BPI-SF das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression wurde die HR und die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression jeweils mit 95% KI mittels Cox-Proportional Hazards Modellen auf Basis der ITT-Population berechnet. Dabei wurde die adjustierte HR mit korrespondierendem 95% KI auf Basis des Score-Tests im Verhältnis zur Placebo + P/P-Gruppe berechnet. Zudem wurde die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression mittels stratifiziertem Log-Rank-Test auf statistische Signifikanz getestet. Die Stratifizierung erfolgte auf Basis des ECOG (0 vs. 1) zu Beginn der Studie. Graphisch wurde die Zeit bis zur Schmerzprogression mittels Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. In der Studie wurden für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression zwei Interimsanalysen zu den Zeitpunkten der IA2 und IA3 und die finale Analyse prospektiv geplant.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011) n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012) n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	199 (36%)	188 (35%)	209 (38%)	192 (35%)
	Zensierte Patienten	347 (64%)	354 (65%)	337 (62%)	350 (65%)
	Mediane Zeit bis zur durchschnittlichen Schmerzprogression in Monaten	26,74	18,4	26,74	18,4
	95% KI	19,29; NE	14,88; NE	19,29; NE	14,78; 24,90
	HR	0,817		0,828	
	95% KI	0,668; 0,999		0,679; 1,009	
	p-Wert	0,0490		0,0612	

HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; P/P: Prednison oder Prednisolon

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 37 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table TEFF12B (Janssen Research & Development, 2012b)

Die Behandlung mit Abirateronacetat + P/P zeigte zum Zeitpunkt der IA3 eine Risikoreduktion für die Zeit bis zur Schmerzprogression um 17% verglichen mit der Placebo + P/P-Gruppe (HR=0,828; 95% KI: 0,679; 1,009; p=0,0612) (Tabelle 4-44). Die mediane Zeit bis zum Anstieg des durchschnittlichen Schmerzes betrug 26,7 Monate in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe und 18,4 Monate in der Placebo + P/P-Gruppe, womit ein Hinauszögern des Anstiegs des durchschnittlichen Schmerzes um mehr als acht Monate erreicht werden konnte. Das Ergebnis dieses Endpunkts war zwar zum Zeitpunkt der IA3 nicht statistisch signifikant, was sich vermutlich durch die Studienpopulation der COU-AA-302 erklären lässt, die sich aus asymptomatischen und mild symptomatischen Patienten zusammensetzte, es zeigte sich jedoch auch in diesem frühen Krankheitsstadium ein deutlicher Trend zugunsten der Abirateronacetat + P/P-Gruppe. Die Zeit bis zu Schmerzprogression wurde in der Studie als zusätzlicher Endpunkt zur Einschätzung der Wirksamkeit von Abirateronacetat + P/P in diesem Krankheitsstadium herangezogen.

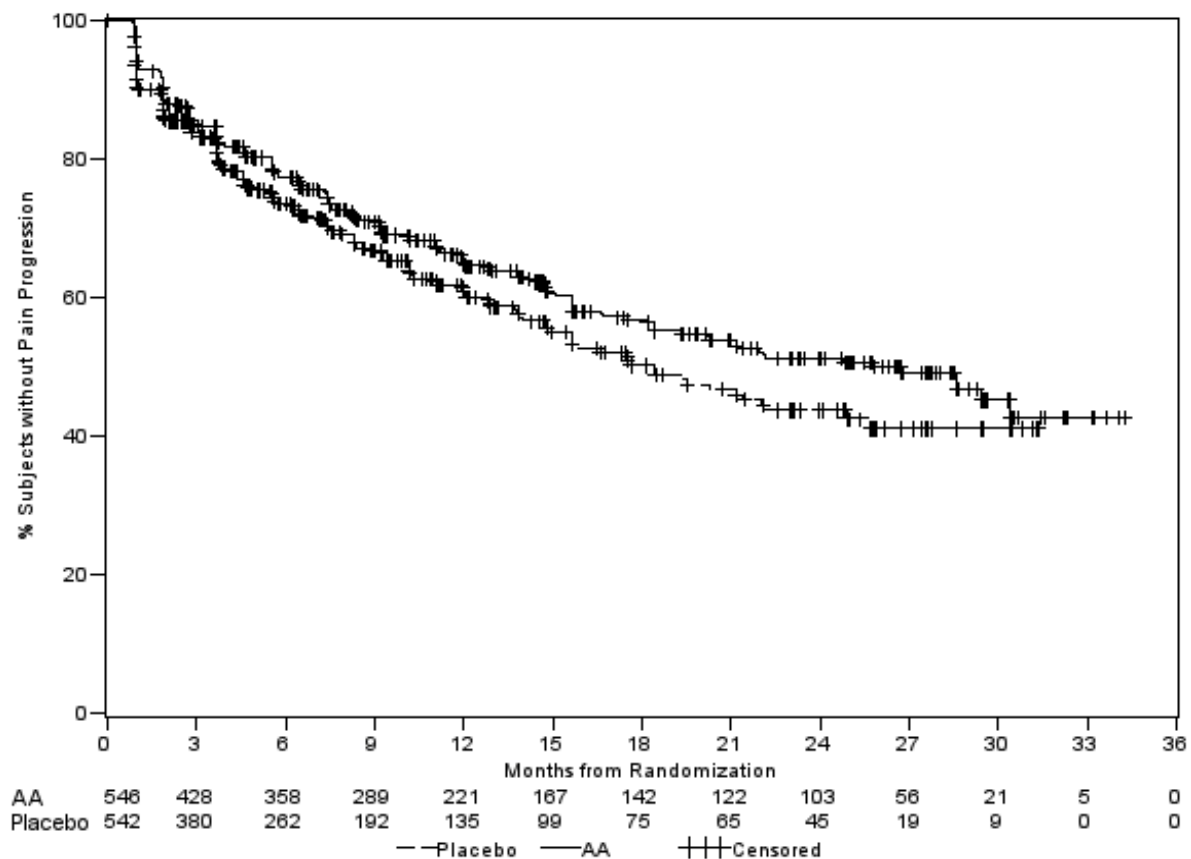


Abbildung 11: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

AA = Abirateronacetat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, censored = zensiert; subjects without Pain Progression=Patienten ohne Schmerzprogression; Months from Randomization = Monate seit Randomisierung

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 11 (Janssen Research & Development, 2012b)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.1.9 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte Regel) – gemessen durch den Brief Pain Inventory Short Form (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.*

Die Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes war definiert als das Zeitintervall zwischen Randomisierung und dem ersten Datum, an dem der Patient erstmalig einen Anstieg um  $\geq 30\%$  gegenüber Baseline in der BPI-SF Frage 3 in zwei hintereinanderliegenden Befragungen angab, die im Abstand von  $\geq 4$  Wochen und ohne eine begleitende Reduktion des Analgetikaverbrauchswerts stattfanden. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P reduzierte das Risiko der Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes um 15% im Vergleich zu Placebo + P/P (HR=0,851; 95% KI: 0,696; 1,040; p=0,1152). Patienten, die sich noch in einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium der Erkrankung befinden, sind prinzipiell weitgehend schmerzfrei. Deshalb kann ein 2-Punkte-Anstieg zur Messung des Anstiegs der schlimmsten Schmerzintensität klinisch bedeutsamer sein als eine Analyse ohne die 2-Punkte-Regel.

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel

Studie	Operationalisierung
COU-AA-302	<p>Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Tag, an dem der Patient einen 2-Punkte-Anstieg gegenüber des Baseline-Wertes der Frage zum schlimmsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Frage 3 des BPI-SF) berichtet, beobachtet an 2 aufeinanderfolgenden Visiten, die <math>\geq 4</math> Wochen auseinanderlagen, ohne eine gleichzeitige Senkung des Analgetikaverbrauchswertes.</p> <p>Die Schmerzprogression wurde anhand des Patienten-Fragebogens Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) ermittelt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der ITT Population. Die Überlebenszeitenkurve und das mediane Überleben mit 95% Konfidenzintervall wurde mittels Kaplan-Meier Methode erstellt, Ein Cox-Proportional Hazards Modell wurde zur Bestimmung der Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall auf Basis eines Score-Tests verwendet. Letzterer ist äquivalent zum Log-Rank Test. Zudem wurde ein Log-Rank-Test berechnet.</p>

ITT: Intent To Treat

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

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

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegs-Regel wurde mit dem validierten Brief-Pain-Inventory-Short-Form-Fragebogen evaluiert. Der Endpunkt wurde innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die alle Patienten einschloss, die randomisiert worden waren, unabhängig davon, ob sie die Studienmedikation eingenommen hatten oder nicht. Verzerrende Faktoren bei der Umsetzung des ITT-Prinzips wurden nicht gefunden. Der Erheber des Endpunktes, der behandelnde Arzt sowie der Patient selbst waren während der Studienteilnahme verblindet. Hinweise oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte gab es ebenfalls nicht. Das Verzerrungspotential für die Ergebnisse auf Endpunktebene als auch auf Studienebene wurde daher als niedrig bewertet.

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

Für eine Patientenpopulation, die sich noch in einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium der Erkrankung befindet, kann ein 2-Punkte Anstieg zur Messung des Anstiegs der schlimmsten Schmerzintensität klinisch bedeutsamer sein als eine Analyse ohne die 2-Punkte-Regel. Deshalb wurde eine Analyse auf Basis der ITT Population zu diesem Endpunkt (2-Punkte-Anstieg der schlimmsten Schmerzintensität) vorgenommen. Die Zeit bis zum Ereignis war definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum ersten Tag, an dem der Patient einen 2-Punkte-Anstieg gegenüber des Baseline-Wertes der Frage zum schlimmsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Frage 3 des BPI-SF) berichtet, beobachtet an 2 aufeinanderfolgenden Visiten, die  $\geq 4$  Wochen auseinanderlagen, ohne eine gleichzeitige Senkung des Analgetikaverbrauchswertes. Die Analyse erfolgte analog zur primären Analyse dieses Endpunkts mittels Cox-Proportional Hazards Modell zur Bestimmung der HR mit 95% KI.

Die Behandlung mit Abirateronacetat + P/P reduziert signifikant das Risiko des Anstiegs der schlimmsten Schmerzintensität (2-Punkte Anstieg) um 23% im Vergleich zu Placebo + P/P

(HR=0,772; 95% KI: 0,606; 0,982; p=0,0349). Die mediane Zeit bis zum Anstieg der stärksten Schmerzintensität unter Berücksichtigung der 2-Punkte-Regel wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Jedoch konnte in der 25sten Perzentile der Zeit bis zum Anstieg der stärksten Schmerzintensität 14,8 Monate für die Abirateronacetat + P/P-Gruppe gemessen werden im Vergleich zu 11,9 Monaten in der Placebo + P/P-Gruppe.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegs-Regel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)	Abirateronacetat + P/P (n=546)	Placebo + P/P (n=542)
	Events	131 (24%)	126 (23%)	137 (25%)	131 (24%)
	Zensierte Patienten	415 (76%)	416 (77%)	409 (75%)	411 (76%)
	Mediane Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Anstieg) in Monaten	NE	NE	NE	NE
	95% KI	NE; NE	22,01; NE	NE; NE	24,02; NE
	HR	0,777		0,772	
	95% KI	0,607; 0,995		0,606; 0,982	
	p-Wert	0,0446		0,0349	

HR: Hazard Ratio; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; P/P: Prednison oder Prednisolon

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 38 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table TEFF33A1 (Janssen Research & Development, 2012b)

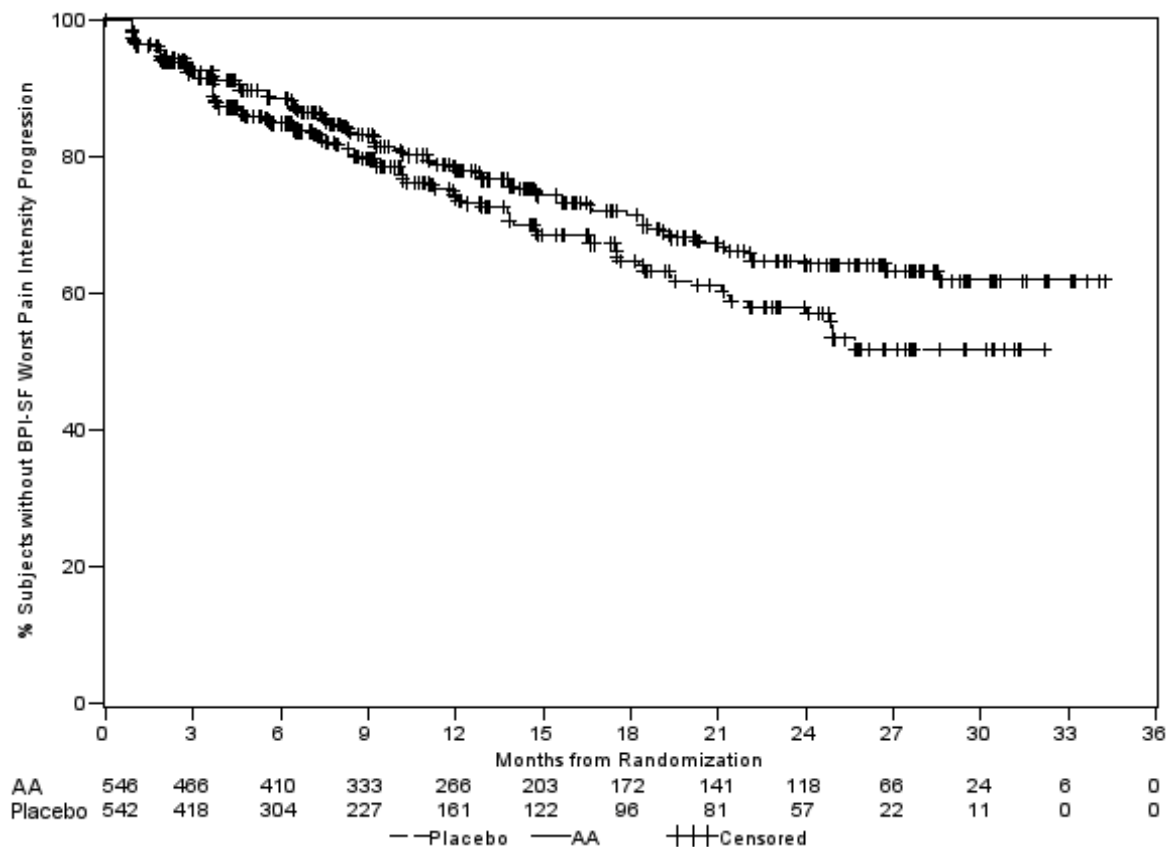


Abbildung 12: Stratifizierte Kaplan-Meier-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegs-Regel der IA3 (COU-AA-302 ITT Population)

AA = Abirateronacetat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, censored = zensiert; subjects without BPI-SF Worst Pain Interference Progression=Patienten ohne Progression des schlimmsten Schmerzes; Months from Randomization = Monate seit Randomisierung

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Figure 13 (Janssen Research & Development, 2012b)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur eine RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

**4.3.1.3.1.10 Endpunktkategorie Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT**  
 Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Endpunkt UE

Studie	Operationalisierung
COU-AA-302	<p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation (Abirateronacetat + P/P oder Placebo +P/P) erhalten haben, wurden in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die Patienten wurden per Protokoll analysiert, d.h. unabhängig von der Randomisierung basierend auf der tatsächlich erfolgten Behandlung.</p> <p>UE, einschließlich Labor-UE und schwerwiegende UE (SUE) wurden nach dem MedDRA®-Kodiersystem kodiert und nach den NCI-Toxizitätskriterien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)) Version 3.0 in Grad 1-5 eingestuft (wobei ein höherer Grad ein höherer Schweregrad bedeutet) (National Cancer Institute (NCI), 2006).</p> <p>Ein UE war eine Reaktion, eine Nebenwirkung oder ein anderes unerwünschtes medizinisches Ereignis, unabhängig von einer Verbindung zur Studienmedikation, das zu jeder Zeit vom Beginn der Verabreichung der Studienmedikation in Zyklus 1 bis zur letzten Studienvisite oder bis zum Studienabbruch auftrat. Ein UE konnte jegliches ungünstiges und unbeabsichtigtes Zeichen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), Symptome oder eine Erkrankung im Zusammenhang mit der Nutzung eines medizinischen Produkts sein, unabhängig davon, ob es in Zusammenhang mit dem medizinischen Produkt stand oder nicht.</p> <p>Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions; SUSAR) waren SUEs, die unerwartet waren und vom Prüfarzt oder Hersteller als unwahrscheinlich, möglich oder in Bezug stehend eingestuft wurden.</p> <p>Eine Nachbeobachtung der Unerwünschten Ereignisse war für die folgenden 30 Tage nach der letzten Dosis erforderlich, um jegliche neue oder fortlaufende medikamentenbezogene UEs oder SUEs zu bestimmen, ungeachtet eines Zusammenhangs mit dem Medikament. Die Nachbeobachtung durch die Zentren konnte telefonisch erfolgen und musste in den Quelldokumenten verzeichnet sein.</p> <p>Eine Analyse hinsichtlich in der Studie aufgetretener UEs erfolgt für die Sicherheitspopulation tabellarisch mittels deskriptiver Statistik (n, Mean, Median, Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum oder n und prozentuales Auftreten). Einen Überblick der aufgetretenen UEs wurden in Inzidenztabelle dargestellt, zusammengefasst nach Häufigkeit (mindestens 5%) oder Grad (insbesondere Grad 3, 4 oder 5).</p> <p>Die deskriptive Statistik erfolgte für alle Sicherheitsdaten. Ein Vergleich zwischen den Behandlungsarmen erfolgte nach der Hochbergs Testprozedur mit einem zweigeteilten 0,05 Signifikanzlevel.</p>

UE: Unerwünschtes Ereignis; SD: Standardabweichung

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

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



Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-302	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Ja	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Sicherheitsanalysen eingeschlossen. UE wurden innerhalb der Sicherheitspopulation ausgewertet, die alle behandelten Patienten unabhängig der Randomisierung einschloss. Die Sicherheitspopulation stimmt zu mehr als 95% mit der ITT-Population überein (ITT: 1088 Patienten verteilt auf 546 vs. 542 in der Abirateronacetat + P/P- und Placebo + P/P-Gruppe; Sicherheitspopulation: 1082 Patienten verteilt auf 542 vs. 540 in der Abirateronacetat + P/P- und Placebo + P/P-Gruppe). Der Erheber eines UE, der behandelnde Arzt sowie der Patient selbst waren während der Studienteilnahme verblindet. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. In der Abirateronacetat + P/P-Gruppe wurde eine im Mittel längere Beobachtungsdauer festgestellt. Die mediane Behandlungsdauer in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe betrug 13,8 Monate im Vergleich zu 8,3 Monaten in der Placebo + P/P- Gruppe. Die längere Therapiedauer im Abirateronacetat + P/P-Arm könnte sich für alle sicherheitsrelevanten Endpunkte zu Ungunsten von Abirateronacetat + P/P auswirken, da bei längerer Beobachtungsdauer mehr UEs dokumentiert werden können. Daher ist die Beweissicherheit des Ergebnisses für diese Endpunkte herabzustufen. Das Verzerrungspotential für UE wurde dennoch aufgrund der Good Clinical Practice (GCP)-konformen Erhebung der Sicherheitsdaten und der Verblindung der Studie mit niedrig bewertet. Die Ergebnisse müssen dennoch mit Vorsicht interpretiert werden.

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse (UE)	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011)				IA3 (Datenschnitt 22.5.2012)			
	AA + P/P (N=542) n (%)	P + P/P (N=540) n (%)	RR [95%KI]	P- Wert	AA + P/P (N=542) n (%)	P + P/P (N=540) n (%)	RR [95% KI]	P- Wert
UE	537 (99,1)	524 (97,0)	1,021 [1,004; 1,038]	0,015	538 (99,3)	524 (97,0)	1,023 [1,006; 1,040]	0,007
Grad 3-4	258 (47,6)	225 (41,7)	1,142 [1,000; 1,305]	0,050	267 (49,3)	235 (43,5)	1,132 [0,995; 1,287]	0,059
SUE	178 (32,8)	142 (26,3)	1,249 [1,037; 1,504]	0,019	188 (34,7)	146 (27,0)	1,283 [1,071; 1,537]	0,007
Grad 3-4	150 (27,7)	117 (21,7)	1,277 [1,035; 1,576]	0,023	156 (28,8)	123 (22,8)	1,264 [1,030; 1,550]	0,025
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	55 (10,1)	49 (9,1)	1,118 [0,775; 1,613]	0,549	58 (10,7)	53 (9,8)	1,090 [0,766; 1,552]	0,631
UE, die zum Tod führten	20 (3,7)	12 (2,2)	1,661 [0,820; 3,363]	0,159	21 (3,9)	16 (3,0)	1,308 [0,690; 2,478]	0,411

AA: Abirateronacetat; IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; P/P: Prednison oder Prednisolon; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 42 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table TAE01; Eigene Berechnungen (Janssen Research & Development, 2012b)

Die UE für die COU-AA-302-Studie sind in Tabelle 4-50 dargestellt. Es zeigt sich, dass unter Therapie mit Abirateronacetat + P/P nur unwesentlich mehr UE vorkamen als unter einer Behandlung mit Placebo + P/P. Allein in der Anzahl aller UE und SUE (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) wurde zu beiden Analysezeitpunkten ein größerer Schaden mit einem geringen Ausmaß gezeigt. Betrachtet man das Auftreten von UE im Hinblick auf Grad 3-4-Ereignisse, so ist zwischen den beiden Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied zu finden.

Im Allgemeinen werden bei Patienten mit mCRPC häufig Toxizitäten mit Bezug zur Grunderkrankung beobachtet, einschließlich (aber nicht begrenzt auf) Müdigkeit, Anämie, Schmerz sowie urogenitale Infektionen. Je länger die Patienten beobachtet wurden, desto häufiger traten Ereignisse auf. In der COU-AA-302 betrug die mediane Behandlungsdauer in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe 13,8 Monate und 8,3 Monate in der Placebo + P/P-Gruppe. Um die Auswirkungen einer längeren Behandlungsdauer in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe in Bezug auf auftretende UE zu berücksichtigen, wurde eine Analyse zur Standardisierung des Unterschieds in der Behandlungsdauer anhand auf der Ereignisrate pro 100 Patientenjahren unter Exposition durchgeführt (Zeit unter Behandlung), basierend auf dem jüngsten Datenschnitt, der IA3. Die Anzahl der UE pro 100 Patientenjahre beläuft sich im Abirateronacetat + P/P-Arm auf 1156 und im Placebo + P/P-Arm auf 1264 und ist somit für Abirateronacetat + P/P nicht höher als unter einer Behandlung mit Placebo + P/P mit einem Trend zu weniger UE pro Patientenjahr unter Abirateronacetat + P/P.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>IA2 (Datenschnitt 20.12.2011)</b>				<b>IA3 (Datenschnitt 22.5.2012)</b>			
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse	<b>Abirateron- acetat + P/P (N=542), n (%)</b>	<b>Placebo + P/P (N=540), n (%)</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>P-Wert</b>	<b>Abirateron- acetat + P/P (N=542), n (%)</b>	<b>Placebo + P/P, (N=540), n (%)</b>	<b>RR [95% KI]</b>	<b>P-Wert</b>
Anzahl der Patienten mit einem behandlungsbedingten UE von speziellem Interesse	360 (66,4)	272 (50,4)	1,319 [1,190; 1,462]	<0,001	372 (68,6)	277 (51,3)	1,338 [1,211; 1,479]	<0,001
Flüssigkeitsretention /- ödeme	150 (27,7)	127 (23,5)	1,177 [0,959; 1,443]	0,118	159 (29,3)	130 (24,1)	1,219 [0,999; 1,487]	0,051
Hypokaliämie	91 (16,8)	68 (12,6)	1,333 [0,997; 1,783]	0,052	93 (17,2)	69 (12,8)	1,343 [1,007; 1,791]	0,045
Herzerkrankungen	103 (19,0)	85 (15,7)	1,207 [0,930; 1,568]	0,158	114 (21,0)	95 (17,6)	1,196 [0,936; 1,527]	0,153
Leberfunktionstest (LFT) Abnormitäten	97 (17,9)	59 (10,9)	1,638 [1,212; 2,213]	0,001	102 (18,8)	62 (11,5)	1,639 [1,224; 2,195]	0,001
Bluthochdruck	118 (21,8)	71 (13,1)	1,656 [1,265; 2,167]	<0,001	118 (21,8)	73 (13,5)	1,610 [1,234; 2,102]	<0,001

IA: Interimsanalyse; KI: Konfidenzintervall; P/P: Prednison oder Prednisolon; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 42 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table TAE01; Eigene Berechnungen (Janssen Research & Development, 2012b)

Die UE von besonderem Interesse für Abirateronacetat sind Flüssigkeitsretention/-ödeme, Hypokaliämie, Herzerkrankungen, Abnormalitäten im Leberfunktionstest und Bluthochdruck. Für die UE von speziellem Interesse fand sich zum Zeitpunkt der IA3 ein Anteil von 68,6% der Patienten in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe und von 51,3% in der Placebo + P/P-Gruppe. Nur im patientenrelevanten UE Bluthochdruck zeigt sich ein größerer Schaden im Vergleich zur ZVT. Betrachtet man dazu die Anzahl UE von besonderem Interesse pro 100 Patientenjahre unter Behandlung, so liegt die UE Rate im Abirateronacetat-Arm in der IA2 bei 23,5% (152 Bluthochdruckereignisse von 646,4 UE in 100 Patientenjahren unter Behandlung) und damit nur wenig höher als die Rate unter Placebo + P/P mit 19,5% (91/466,3). In der IA3 lagen die Raten mit 22,3% (158/707,5) für Abirateronacetat + P/P und 19,4% (96/495,0) für Placebo + P/P in einem sehr ähnlichen Rahmen (Janssen Research & Development, 2012a; Janssen Research & Development, 2012b).

Signifikante Nachteile finden sich auch für die Abnormalitäten in Leberfunktionstests. Diese umfassen die Laborparameter zur Leberfunktion wie z.B. Gamma-GT und Transaminasen AST und ALnd sind damit als Surrogat für die Leberfunktion, jedoch nicht direkt als patientenrelevant anzusehen und damit für die Schadenabwägung nicht verwendbar. Zum Zeitpunkt der IA2 wurde in der gesamten Studienpopulation nur ein einziges Ereignis als Hepatotoxizität dokumentiert und dies ereignete sich bei einem Patienten, der im Placebo-Arm randomisiert war. Dasselbe gilt unter Berücksichtigung aller Schweregrade auch für die Hypokaliämie in der IA3 (die als patientenrelevant anzusehenden Grad 3/4 UE für Hypokaliämie werden gesondert betrachtet). Für die ebenfalls patientenrelevanten UE Flüssigkeitsretention/-ödeme und Herzerkrankungen findet sich kein größerer Schaden von Abirateronacetat im Vergleich zur ZVT.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für UE von besonderem Interesse Grad 3 und 4 aus IA3 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse (UE)	Grad 3 UE				Grad 4 UE			
	AA + P/P (N=542) n (%)	P + P/P (N=540) n (%)	RR [95%KI]	p-Werte	AA + P/P (N=542) n (%)	P + P/P (N=540) n (%)	RR [95% KI]	p-Werte
Flüssigkeitsretention /- ödeme	5 (0,9)	8 (1,5)	0,623 [0,205; 1,891]	0,403	0 (0,0)	1 (0,2)	0,498 [0,017; 14,818]*	0,687*
Hypokaliämie	12 (2,2)	10 (1,9)	1,196 [0,521; 2,744]	0,673	2 (0,4)	0 (0,0)	3,985 [0,180; 88,171]*	0,382*
Herzerkrankungen	32 (5,9)	16 (3,0)	1,993 [1,107; 3,588]	0,022	4 (0,7)	3 (0,6)	1,328 [0,299; 5,907]	0,709
Leberfunktionstest (LFT) Abnormitäten	38 (7,0)	13 (2,4)	2,912 [1,569; 5,405]	0,001	5 (0,9)	2 (0,4)	2,491 [0,485; 12,783]	0,274
Bluthochdruck	23 (4,2)	17 (3,1)	1,348 [0,728; 2,494]	0,342	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

\*Null ersetzt durch 0,5 für die Berechnung des RR

Quelle: CSR COU-AA-302, Table 42 (Janssen Research & Development, 2012a); CSR of updated data from study COU-AA-302, Table TAE01 (Janssen Research & Development, 2012b); Eigene Berechnungen

Bei den Grad 3/4 UE zeigt sich bei den patientenrelevanten UE ein größerer Schaden bei den Herzerkrankungen. Arrhythmien zeigten sich bei 4% der Patienten im Abirateronacetat-Arm gegenüber 2% im Placebo-Arm. Ischämische Herzerkrankungen kamen jeweils bei 2% der Patienten, andere Herzerkrankungen jeweils bei 0,6% der Patienten und Herzversagen bei 1% der Patienten in der Abirateronacetat + P/P Gruppe gegenüber 0% unter einer Behandlung mit Placebo + P/P vor (CSR of updated data from study COU-AA-302, Table TAE07A (Janssen Research & Development, 2012b)). Damit zeigte sich in den Einzel-UE Grad 3/4 bezüglich der Herzerkrankungen nur im Hinblick auf kardiale Arrhythmien ein Unterschied zu Ungunsten von Abirateronacetat + P/P.

Bluthochdruck ist dagegen in den Grad 3 UE nicht unterschiedlich. Insgesamt wurden sehr wenige Grad 4 UE von besonderem Interesse berichtet, wobei diesbezüglich keine Unterschiede zwischen einer Behandlung mit Abirateronacetat + P/P und Placebo + P/P gefunden wurden.

Signifikante Nachteile finden sich wiederum für die Abnormalitäten in Leberfunktionstests. Wie oben beschrieben sind diese allerdings als Surrogat für die Leberfunktion, jedoch nicht als direkt patientenrelevant anzusehen und damit für die Schadenabwägung nicht verwendbar. Für die Lebertoxizität wurde auch wieder nur ein einziger Fall als Grad 4 UE berichtet.

In der COU-AA-302 traten nur sehr selten hämatologische UE auf, die in späteren Therapielinien, vor allem unter zytotoxischer Chemotherapie, sehr häufig auftreten (Doyle-Lindrud, 2012; Singer und Srinivasan, 2012). Bei den anderen UE rangierte an erste Stelle Müdigkeit, gefolgt von Rückenschmerzen und Arthralgien, wobei diese UE im Abirateronacetat + P/P-Arm ähnlich häufig auftreten wie unter Placebo + P/P-Medikation.

Tabelle 4-53: Auswahl der wichtigsten UE mit Grad 3 und 4, die bei mindestens 5% der Patienten in COU-AA-302 mit dem zu bewertenden Arzneimittel vorkamen (basierend auf der IA3) – In Anlehnung derer die im Dossier 2011-10-01-D-023 (Janssen-Cilag GmbH, 2011) berichtet wurden

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
	Ereignis	Abirateronacetat + P/P (n=542)			Placebo + P/P (n=540)		
		Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
<b>Hämatologisch</b>							
	Anämie	61 (11,3)	11 (2,0)	2 (0,4)	52 (9,6)	10 (1,9)	0
	Thrombozytopenie	0	0	0	0	0	0
	Neutropenie	0	0	0	0	0	0
	Fieberhafte Neutropenie	0	0	0	0	0	0
<b>Nicht-hämatologisch</b>							
	Diarrhöe	127 (23,4)	6 (1,1)	0	98 (18,1)	5 (0,9)	0
	Müdigkeit	215 (39,7)	13 (2,4)	0	187 (34,6)	10 (1,9)	0
	Rückenschmerzen	180 (33,2)	14 (2,6)	1 (0,2)	179 (33,1)	21 (3,9)	0
	Übelkeit	130 (24,0)	5 (0,9)	0	124 (23,0)	1 (0,2)	0
	Erbrechen	77 (14,2)	4 (0,7)	0	61 (11,3)	0	0
	Hämaturie	60 (11,1)	7 (1,3)	0	31 (5,7)	4 (0,7)	0
	Abdominale Schmerzen	42 (7,7)	3 (0,6)	0	51 (9,4)	8 (1,5)	0
	Extremitätenschmerz	93 (17,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	87 (16,1)	5 (0,9)	0
	Dyspnoe	68 (12,5)	12 (2,2)	2 (0,4)	55 (10,2)	4 (0,7)	1 (0,2)
	Obstipation	128 (23,6)	2 (0,4)	0	110 (20,4)	3 (0,6)	0
	Pyrexie	52 (9,6)	3 (0,6)	0	34 (6,3)	1 (0,2)	0
	Arthralgie	159 (29,3)	10 (1,8)	0	132 (24,4)	10 (1,9)	0
	Harnwegsinfektion	51 (9,4)	9 (1,7)	0	41 (7,6)	3 (0,6)	0
	Knochenschmerz	113 (20,8)	7 (1,3)	0	103 (19,1)	11 (2,0)	0

P/P: Prednison oder Prednisolon

Quelle: CSR of updated data from study COU-AA-302, Table TAE02 (Janssen Research & Development, 2012b)

Insgesamt wurde das Sicherheitsprofil von Abirateronacetat + P/P, das sich in vorherigen klinischen Phase-I- und Phase-II-Studien sowie der Zulassungsstudie COU-AA-301 für mCRPC-Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, gezeigt hatte, mit den Auswertungen der COU-AA-302 erneut



bestätigt. Bisher unbekannte UE traten im Rahmen der Studie nicht auf. Toxizitäten waren hauptsächlich in den Graden 1 und 2 zu finden. Insgesamt war Abirateronacetat + P/P in dieser palliativen Therapiesituation sehr gut verträglich. UE waren meist reversibel und gut beherrschbar; Dosisreduktionen, Dosisunterbrechungen oder Therapieabbrüche wurden nur selten verzeichnet.

Während der Durchführung der COU-AA-302-Studie waren die Prüfarzte angewiesen, Krankheitsprogression als UE im Patientenbogen zu erfassen. Wenn nicht anders angegeben, werden unter den UE alle Ereignisse der Grade 1-4 berichtet.

Zwischen den beiden Interimsanalysen waren hinsichtlich des Auftretens von UE keine nennenswerten Unterschiede ersichtlich. In Tabelle 4-53 sind die Inzidenzen der häufigsten, bei mindestens 5% der Patienten in jeder Gruppe auftretenden UE dargestellt. Die häufigsten UEs in beiden Behandlungsarmen waren Müdigkeit mit einer Inzidenz von 40% in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe versus 35% in der Placebo + P/P-Gruppe, Rückenschmerzen (jeweils 33%), Arthralgien (29% versus 24%), Übelkeit (24% versus 23%), Obstipation (24% versus 20%), Diarrhöe (23% versus 18%) und Knochenschmerzen (21% versus 19%).

Zum Zeitpunkt der IA3 ergaben sich keine neuen Hinweise bezüglich der Sicherheit von Abirateronacetat + P/P. Die ansteigenden Häufigkeiten beispielsweise von Müdigkeit, Anämie, Schmerz und Infektion im Therapieverlauf reflektieren primär Komplikationen infolge einer weiteren Progression des PCa und stellen damit eher tumorassoziierte UE als medikamenteninduzierte UE dar.

Es wurden keine zusätzlichen medikamentenbezogenen Leberschädigungen identifiziert, auch wenn die Messwerte der Leberfunktionstest unter Therapie mit Abirateronacetat + P/P häufiger außerhalb der Grenzwerte des Normbereichs lagen als unter einer Behandlung mit Placebo + P/P. Wichtige UE infolge des Wirkmechanismus einer Abirateronacetat + P/P-Therapie waren Nebenwirkungen infolge einer Beeinflussung des Mineralkortikoidhaushaltes infolge der CYP17-Blockade, hier speziell die Hypokaliämie mit konsekutiver peripherer Ödembildung.

Das Sicherheitsprofil für Abirateronacetat +P/P ist basierend auf den Daten der COU-AA-302, als auch auf den bekannten Erfassungsraten früher Phase I- und Phase-II-Studien und der COU-AA-301-Studie vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil, das sich unter einer Placebo + P/P-Therapie ergibt. Neue Sicherheitshinweise ergaben sich in der COU-AA-302 nicht.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Da nur ein RCT zum bewertenden Arzneimittel im Anwendungsgebiet vorliegt, konnte keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.*

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

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

Für die primären Endpunkte der Studie COU-AA-302, Gesamtüberleben und rPFS, wurden gemäß Studienprotokoll Subgruppenanalysen anhand der Baseline-Patienten- und Krankheitscharakteristika geplant, um die Konsistenz des Behandlungseffektes über relevante Subgruppen hinweg zu überprüfen. Sowohl für das Gesamtüberleben als auch für rPFS als koprimary Endpunkte waren die Effekte gleichgerichtet und zeigten Vorteile für Abirateronacetat + P/P.

#### **Gesamtüberleben**

Basierend auf der Stratifizierung der Studienpopulation nach Baseline-Kriterien erfolgten univariate Analysen für diese präspezifizierten Subgruppen für den Endpunkt Gesamtüberleben. In allen Subgruppen lag die HR unterhalb eines Wertes von 1, d.h. Patienten aller Subgruppen profitierten tendenziell oder signifikant bzgl. des Endpunktes Gesamtüberleben von einer Behandlung mit Abirateronacetat + P/P im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo + P/P behandelt wurden.

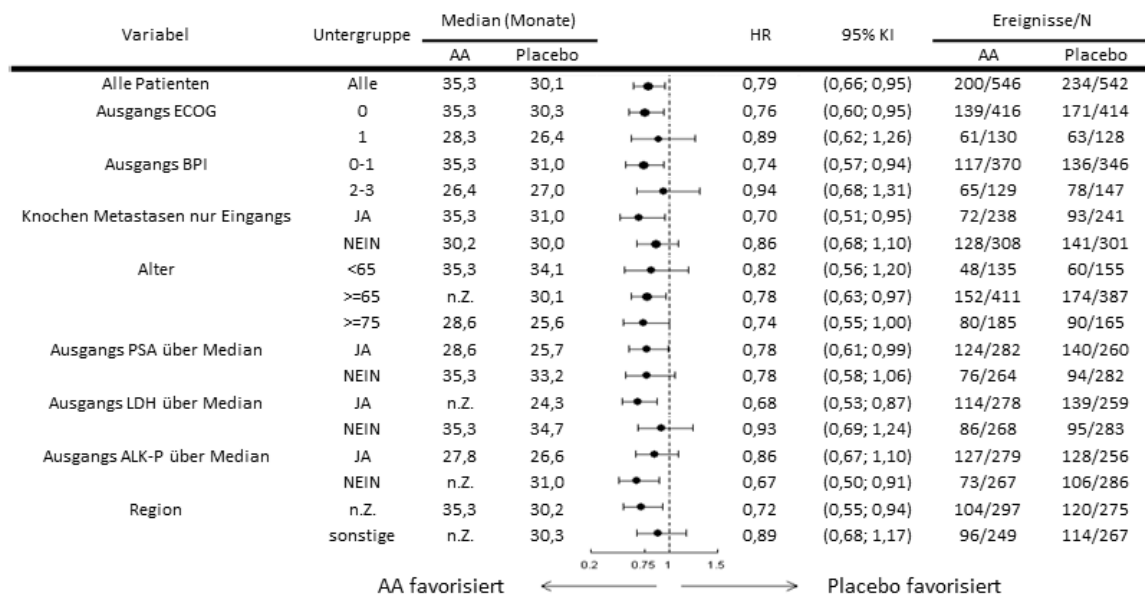


Abbildung 13: Präspezifizierte Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben (COU-AA-302 ITT Population)

AA: Abirateronacetat; ALK-P: Alkalische Phosphatase; BPI: Brief Pain Inventory; CI: Konfidenzintervall  
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status; HR: Hazard-Ratio; LDH:  
 Laktatdehydrogenase; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Quelle: (Janssen Research & Development, 2012b)

### rPFS

Basierend auf der Stratifizierung der Studienpopulation nach Baseline-Kriterien erfolgten außerdem univariate Analysen für diese präspezifizierten Subgruppen für den ko-primären Endpunkt rPFS. In allen Subgruppen lag die HR unterhalb eines Wertes von 1 und das obere Level des 95% Konfidenzintervalls zudem unter einem Wert von 1, d.h. Patienten aller Subgruppen profitierten signifikant bzgl. des Endpunktes rPFS von einer Behandlung mit Abirateronacetat + P/P im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo + P/P behandelt wurden.

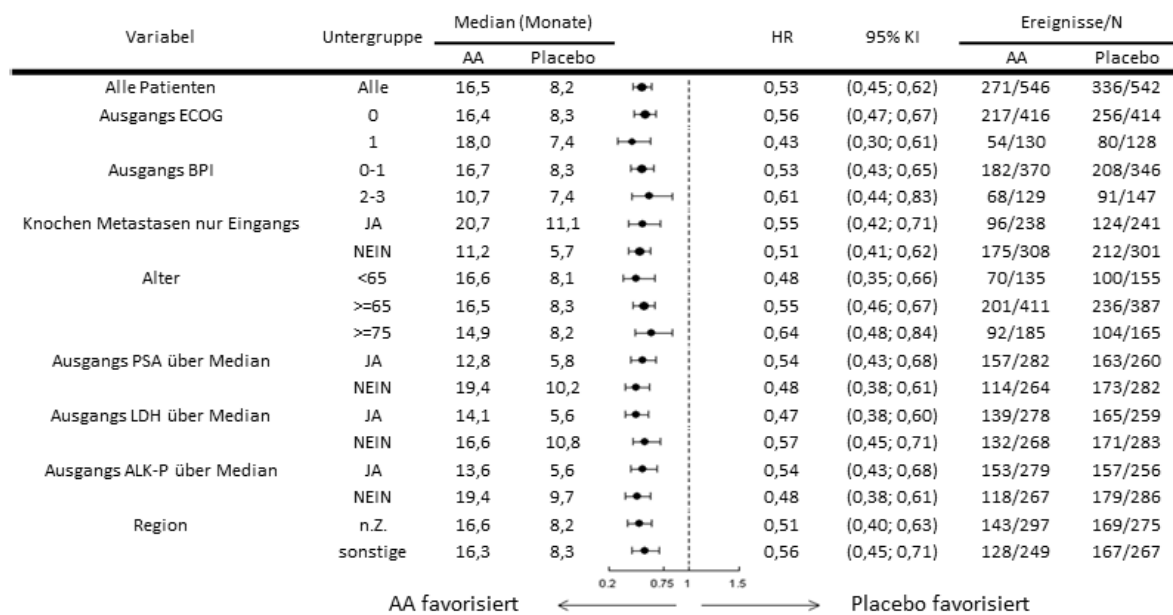


Abbildung 14: Präspezifizierte Subgruppenanalysen für das radiografische progressionsfreie Überleben (COU-AA-302 ITT Population)

AA: Abirateronacetat; ALK-P: Alkalische Phosphatase; BPI: Brief Pain Inventory; CI: Konfidenzintervall  
 ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance-Status; HR: Hazard-Ratio; LDH:  
 Laktatdehydrogenase; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Quelle: (Janssen Research & Development, 2012b)

Neben den Analysen für die anhand der Baseline-Kriterien präspezifizierten Subgruppen erfolgten weitere Analysen für alle Studienendpunkte für die beiden post-hoc stratifizierten Patientenpopulation innerhalb der COU-AA-302-Studienpopulation, die Günstige-Prognose-Gruppe und die Ungünstige-Prognose-Gruppe. Die Definition dieser Gruppen findet sich in 4.2.5.5. Es erfolgten Interaktionstests für die beiden ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS für diese Patientenstratifizierung. Bei einem p-Wert <0,05 kann in den Interaktionstests von einem Beleg für eine Interaktion ausgegangen werden, so dass Subgruppen, in denen sich eine signifikante Interaktion zeigte, separat betrachtet werden sollten. Bei einem p-Wert zwischen 0,05 und <0,20 wird von einem Hinweis für eine Interaktion ausgegangen, so dass hier die Gesamtpopulation zusammen mit den Subgruppen für die Bewertung des Zusatznutzens einbezogen wird (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011). Ein positiver Signifikanztest deutet darauf hin, dass eine Prädiktion für ein Therapieansprechen in der entsprechenden Subgruppe vorliegt.

In der nachfolgenden Tabelle 4-54 sind die p-Werte der Interaktionstests für die ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS aufgeführt. Als Trennpunkte für Laborwerte wurden nicht die Mediane sondern die oberen Grenzen des jeweiligen Normbereichs verwendet. Für den Faktor Alter wurde 75 Jahre als Trennpunkt verwendet, da dies der in der wissenschaftlichen und klinischen Urologie üblicherweise verwendete Grenzwert zur

Abgrenzung älterer Patienten ist (May et al., 2011; Porres et al., 2012; Spahn und Haeni, 2012).

Tabelle 4-54: p-Werte aus den Interaktionstests zur Überprüfung von Wechselwirkungen zwischen Therapie und Subgruppen für die ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und rPFS

Subgruppe	Zielkriterium	
	Gesamtüberleben	rPFS
Baseline ECOG-PS (0 vs. 1)	0,6517	<b>0,0812</b>
Baseline BPI (0-1 vs. 2-3)	0,2729	0,3687
Alter (<75 vs. ≥75 Jahre)	0,6875	<b>0,1149</b>
Baseline PSA (<114 vs. ≥114 ng/mL )	0,2333	0,7659
Baseline AP (<220 vs. ≥220 U/L)	0,3935	0,6488
Baseline LDH (<240 vs. ≥240 U/L)	<b>0,189</b>	<b>0,0777</b>
Knochenmetastasen zu Baseline (ja/nein) <sup>a</sup>	0,304	0,668
Region (Nordamerika/ Nicht Nordamerika) <sup>a</sup>	0,276	0,569
(Günstige-Prognose-Gruppe (Baseline-PSA ≤114 ng/mL und BPI 0/1) / Ungünstige-Prognose-Gruppe (Baseline-PSA >114 ng/mL und/oder BPI 2/3)	<b>0,0177</b>	<b>0,1951</b>

<sup>a</sup>p-Werte wurden anhand des Homogenitätstests der Metaanalyse aus den Hazard Ratios der beiden Subgruppen-Ausprägungen berechnet

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; BPI: Brief Pain Inventory; PSA: Prostataspezifisches Antigen; ALK-P: Alkalische Phosphatase; LDH: Laktatdehydrogenase

Quelle: Eigene Berechnungen (Janssen-Cilag GmbH, 2012c; Janssen-Cilag GmbH, 2012b)

Für die Subgruppen Alter (<75 vs. ≥75 Jahre), Baseline-ECOG-PS (0 vs. 1) und Baseline-LDH (<240 vs ≥240 U/L) wurde für den Endpunkt rPFS ein Hinweis für eine Interaktion dieses Endpunktes mit der Therapie gefunden. Für die Subgruppen nach Baseline-LDH wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis für eine Interaktion gefunden. Hier sollte jedoch berücksichtigt werden, dass es sich bei der LDH zwar um einen für das Gesamtüberleben prognostischen Parameter für Karzinompatienten handelt, der jedoch tumorunspezifisch ist, so dass eine klinische Stratifizierung alleine aufgrund des LDH-Wertes ohne Hinzuziehen anderer prognostischer und klinisch relevanter Parameter nicht zielführend ist. Zudem wurde als Trennwert für den Baseline LDH Wert prospektiv der Median LDH in der Studienpopulation verwendet. Somit scheidet dieser Trennwert als Effektmodifikator in der klinischen Routine aus, in der allgemeingültige Trennwerte verwendet werden sollten, um die Patienten in Subgruppen trennen zu können. Für keine der anderen präspezifizierten Subgruppen ergab sich ein Beleg oder ein Hinweis für eine Interaktion mit der Therapie. Die variierenden Effektschätzer sind nachfolgend kurz zusammengefasst:

### Gesamtüberleben

Während in der Subgruppe der Patienten mit einem LDH Wert  $<240$  U/L ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten im Abirateronacetat + P/P-Arm beobachtet wurde (HR: 0,742 [0,598; 0,921],  $p=0,0069$ ), war in der Gruppe der Patienten mit Ausgangswert  $\geq 240$ U/L kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten (HR: 0,996 [0,669; 1,482],  $p=0,9836$ ).

### rPFS

Während in der Subgruppe der Patienten mit einem LDH Wert  $<240$  U/L ein deutlicher statistisch signifikanter Vorteil für das rPFS für Patienten im Abirateronacetat + P/P-Arm beobachtet wurde (HR=0,495; 95% KI: 0,417; 0,587;  $p<0,0001$ ), erreichte der Unterschied in der Gruppe der Patienten mit Ausgangswert  $\geq 240$ U/L keine Signifikanz (HR=0,746; 95% KI: 0,495; 1,125;  $p=0,1628$ ).

Hinsichtlich des Parameters Alter zeigten sich in beiden Subgruppen statistisch signifikante Vorteile für Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die mit Placebo + P/P behandelt wurden. Dieser Vorteil war größer in der Gruppe der Patienten unter 75 Jahren (HR=0,487; 95% KI: 0,403; 0,590;  $p<0,0001$ ) im Vergleich zu Patienten  $\geq 75$  Jahren (HR=0,629 95% KI: 0,478; 0,829;  $p<0,0010$ ) (Janssen-Cilag GmbH, 2012b).

Auch für die betrachteten Subgruppen nach ECOG-PS zeigte sich für beide Subgruppen ein signifikanter Vorteil für Abirateronacetat + P/P gegenüber Placebo + P/P. Für die Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-PS 0 zu Studienbeginn wurde eine HR von 0,566 (95% KI: 0,474; 0,676;  $p<0,0001$ ) errechnet, für die Subgruppe mit einem ECOG-PS von 1 ergab sich eine HR von 0,410 (95% KI: 0,292; 0,576;  $p<0,0001$ ) und damit eine quantitative Interaktion (Janssen-Cilag GmbH, 2012b).

Wie unten dargestellt, zeigt sich in den Interaktionsanalysen basierend auf der klinisch relevanten und post-hoc erfolgten Stratifizierung der Studienpopulation in die Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe, definiert anhand der Parameter Baseline-PSA und Baseline-BPI, eine signifikante Interaktion ( $p<0,05$ ) für den Endpunkt Gesamtüberleben und den Sicherheitsendpunkt Anzahl Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten. Zudem ergab sich ein Hinweis für eine Interaktion ( $p<0,2$ ) für den Endpunkt rPFS und der Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamtscore). Die Subgruppierung stellt damit einen signifikanten Effektmodifikator dar, so dass im Folgenden die Ergebnisse der Analysen separat für die beiden Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für alle Endpunkte dargestellt werden.

Tabelle 4-55: Subgruppenanalysen für die Gruppen Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe für alle betrachteten Endpunkte - aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Interaktionstest zwischen Behandlung und Prognose)

Endpunkt	p-Wert Interaktion
Gesamtüberleben	0,0177
Radiografisch progressionsfreies Überleben	0,1951
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	0,6550
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	0,2530
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS	0,4294
Zeit bis zur PSA-Progression	0,0048
Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score)	0,0844
Zeit bis zur durchschnittlichen Schmerzprogression	0,6758
Anzahl Patienten mit UE <sup>a</sup>	0,4398
Anzahl Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten <sup>a</sup>	0,0249
Anzahl Patienten mit UE, die zum Tod führten <sup>a</sup>	0,2588
Anzahl Patienten mit UE vom Grad $\geq 3^a$	0,5571
Anzahl Patienten mit SUE <sup>a</sup>	0,7629

<sup>a</sup> p-Werte ergeben sich aus dem Homogenitätstest der Metaanalyse

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; PSA: Prostataspezifisches Antigen; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy-General; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Quelle: Eigene Berechnungen (Janssen-Cilag GmbH, 2012a)

#### 4.3.1.3.2.1 Endpunktkategorie Mortalität: Gesamtüberleben in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT

Tabelle 4-56: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)								
COU-AA-302	<b>Stratifizierung</b>	<b>Günstige-Prognose-Gruppe (n=560)</b>				<b>Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528)</b>			
	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)		IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)
	Events	50 (18%)	81 (29%)	68 (24%)	101 (36%)	97 (37%)	105 (40%)	132 (50%)	133 (51%)
	Zensierte Patienten	231 (82%)	198 (71%)	213 (76%)	178 (64%)	168 (63%)	158 (60%)	133 (50%)	130 (49%)
	Medianes Gesamtüberleben in Monaten	NE	27,4	NE	NE	25,4	25,4	26,6	26,1
	95% KI	NE; NE	26,4; NE	NE; NE	30,1; NE	24,5; NE	22,7; NE	24,6; 28,5	23,8; 30,1
	HR	0,570		0,608		0,903		0,966	
	95% KI	0,400; 0,811		0,447; 0,828		0,685; 1,190		0,758; 1,230	
p-Wert	0,0018		0,0016		0,4679		0,7776		

IA: Interimsanalyse; P/P: Prednison oder Prednisolon; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Quelle: Eigene Berechnungen



Die Behandlung mit Abirateronacetat + P/P resultierte in der Günstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt der IA3 in einer Risikoreduktion für die Gesamtmortalität von beinahe 40% verglichen mit einer Placebo + P/P-Therapie (HR=0,608; 95% KI: 0,447; 0,828; p=0,0016) (Tabelle 4-56; Abbildung 15). Das Ergebnis dieser Analyse zeigt damit konsistent über beide Interimsanalysen ein signifikant und erheblich verbessertes Gesamtüberleben für Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe infolge einer Abirateronacetat + P/P-Therapie. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt der IA3 in beiden Behandlungsarmen der Günstige-Prognose-Gruppe noch nicht erreicht. Eine Extrapolation des bisherigen Studienverlaufs lässt aber ein medianes Gesamtüberleben für die mit Abirateronacetat + P/P behandelten Patienten von ca. 4,5 bis 5 Jahren schätzen.

Für Patienten in der Ungünstige-Prognose-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein verlängertes, aber nicht signifikant verbessertes Gesamtüberleben infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P gegenüber Patienten dieser Subgruppe, die mit Placebo + P/P behandelt wurden (HR=0,966; 95% KI: 0,758; 1,230; p=0,7776). Basierend auf den Ergebnissen der Kaplan-Meier-Analysen zum Gesamtüberleben als auch auf den Ergebnissen der Interaktionstests ist in diesen beiden Subgruppen nicht nur von einem prognostisch unterschiedlichen Verlauf auszugehen, sondern auch von einer signifikanten Interaktion der Behandlung mit dem Gesamtüberleben, d.h. die vorliegende Stratifizierung der Patienten in eine Günstige-Prognose-Gruppe und eine Ungünstige-Prognose-Gruppe erlaubt neben einer prognostischen Stratifizierung auch eine Prädiktion hinsichtlich eines Therapieansprechens.

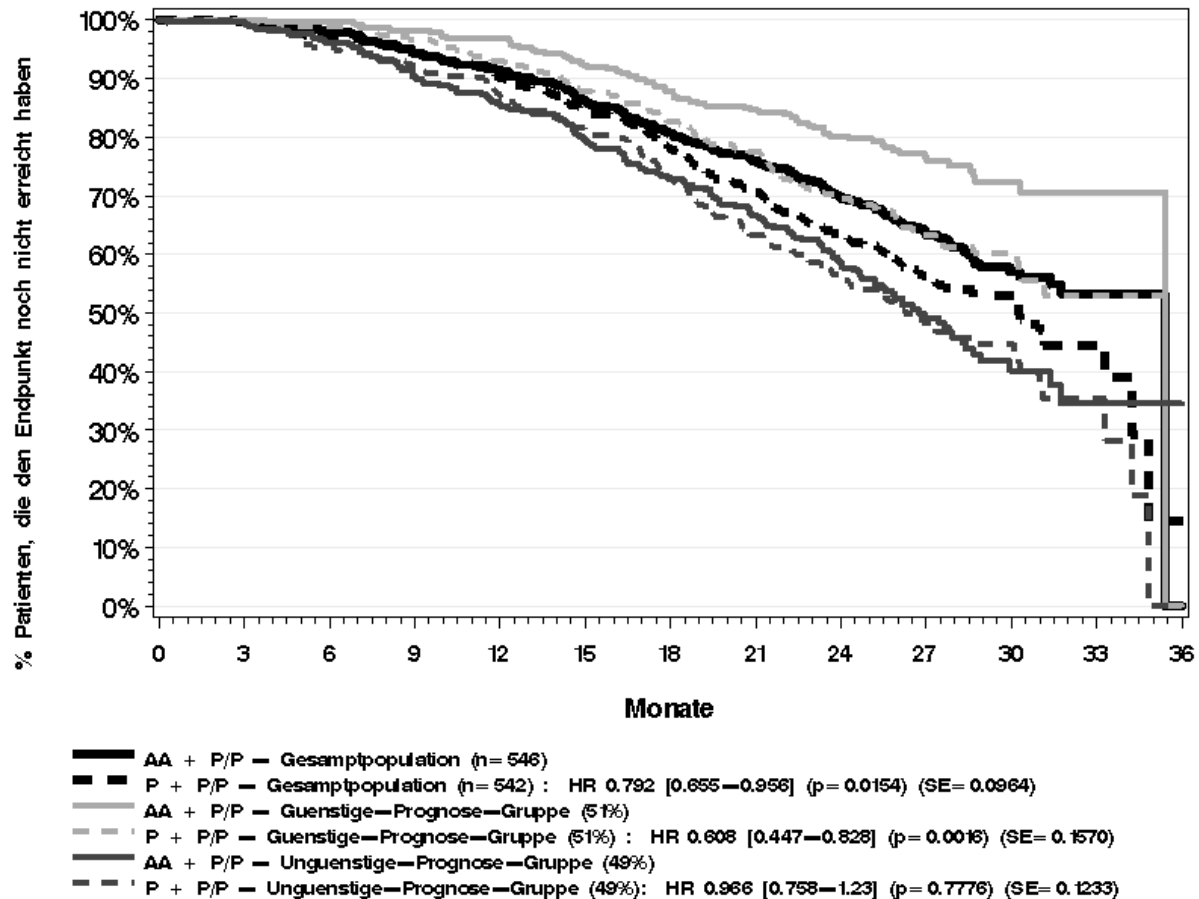


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Güntige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Gesamtüberleben

#### 4.3.1.3.2.2 Endpunktkategorie Mortalität: rPFS in der Subgruppe Güntige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT

Tabelle 4-57: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für rPFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)								
COU-AA-302	<b>Stratifizierung</b>	<b>Günstige-Prognose-Gruppe (n=560)</b>				<b>Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528)</b>			
	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)		IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + Placebo + P/P (n=281)      Placebo + P/P (n=279)		Abirateronacetat + Placebo + P/P (n=281)      Placebo + P/P (n=279)		Abirateronacetat + Placebo + P/P (n=265)      Placebo + P/P (n=263)		Abirateronacetat + P/P Placebo + P/P (n=265)      Placebo + P/P (n=263)	
	Events	125 (44%)	168 (60%)	136 (48%)	180 (65%)	146 (55%)	168 (64%)	156 (59%)	172 (65%)
	Zensierte Patienten	156 (56%)	111 (40%)	145 (52%)	99 (35%)	119 (45%)	95 (36%)	109 (41%)	91 (34%)
	Medianes rPFS in Monaten	19,3	10,8	19,3	10,8	11,0	5,7	11,0	5,7
	95% KI	16,6; NE	8,3; 13,0	16,6; 27,5	8,3; 13,0	8,9; 13,5	5,4; 8,2	8,9; 13,5	5,4; 8,2
	HR	0,478		0,468		0,587		0,589	
	95% KI	0,378; 0,603		0,373; 0,586		0,470; 0,734		0,473; 0,733	
	p-Wert	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	

IA: Interimsanalyse; P/P: Prednison oder Prednisolon; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; rPFS: radiografisch progressionsfreies Überleben

Quelle: Eigene Berechnungen

Die Behandlung mit Abirateronacetat + P/P zeigte in der Günstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt der IA3 eine Risikoreduktion für eine radiografische Progression von über 53% verglichen mit einer Placebothherapie (HR=0,468; 95% KI: 0,373; 0,586;  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-57; Abbildung 16). Das Ergebnis dieser Analyse zeigt somit konsistent über beide Interimsanalysen ebenfalls eine hochsignifikante, erhebliche Verbesserung dieses Endpunktes. Das mediane rPFS betrug in der Günstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt der IA3 für Patienten in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe 19,3 Monate und in der Placebo + P/P-Gruppe 10,8 Monate.

Für Patienten in der Ungünstige-Prognose-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein signifikant verlängertes rPFS bei Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden gegenüber den Patienten dieser Subgruppe, die mit Placebo + P/P behandelt worden waren (HR=0,589; 95% KI: 0,473; 0,733;  $p < 0,0001$ ). Somit erfuhren auch Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden, eine signifikante Risikoreduktion für eine radiografische Progression von über 40%. Das mediane rPFS betrug in der Ungünstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt der IA3 für Patienten in der Abirateronacetat + P/P-Gruppe 11,0 Monate und in der Placebo + P/P-Gruppe 5,7 Monate.

Insgesamt zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Verlängerung des rPFS, wobei das mediane rPFS in der Günstige-Prognose-Gruppe in beiden Behandlungsgruppen etwa doppelt so hoch lag wie in der Ungünstige-Prognose-Gruppe. Die HR beider Subgruppen lagen aber in einem ähnlichen Rahmen von 0,47 bis 0,59 über beide Gruppen und Interimsanalysen hinweg, so dass der Hinweis auf die Interaktion in der grundsätzlich unterschiedlichen Zeit bis zur Progression zu beruhen scheint.

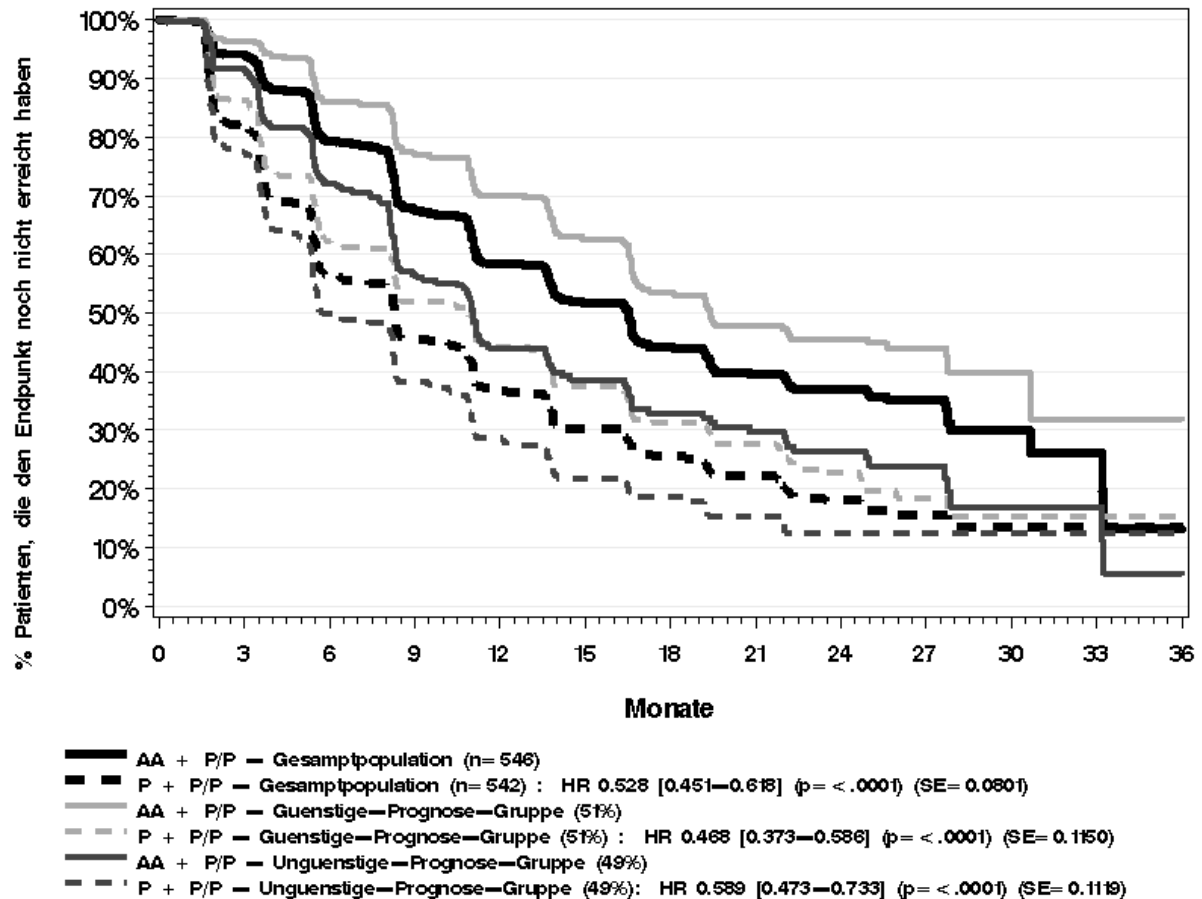


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt rPFS

#### 4.3.1.3.2.3 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT

Tabelle 4-58: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)									
COU-AA-302	Stratifizierung	Günstige-Prognose-Gruppe (n=560)				Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528)			
	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)		IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)
	Events	73 (26%)	93 (33%)	87 (31%)	104 (37%)	110 (42%)	142 (54%)	123 (46%)	155 (59%)
	Zensierte Patienten	208 (74%)	186 (67%)	194 (69%)	175(63%)	155 (58%)	121 (46%)	142(54%)	108 (41%)
	Mediane Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie in Monaten	NE	NE	NE	NE	25,7	16,7	23,7	16,7
	95% KI	NE; NE	25,5; NE	NE; NE	30,2; NE	20,3; NE	15,0; 19,1	19,8; 30,0	15,0; 19,2
	HR	0,704		0,738		0,675		0,689	
	95% KI	0,518; 0,957		0,555; 0,982		0,526; 0,866		0,544; 0,874	
	p-Wert	0,0249		0,0370		0,0020		0,0021	

IA: Interimsanalyse; P/P: Prednison oder Prednisolon; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Quelle: Eigene Berechnungen

Die Behandlung mit Abirateronacetat + P/P resultierte in der Günstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt der IA3 in einer Risikoreduktion für eine aufgrund tumorbedingter Schmerzen notwendige Opiattherapie von mindestens 25% (HR=0,738; 95% KI: 0,555; 0,982; p=0,0370) und in der Ungünstige-Prognose-Gruppe in einer Risikoreduktion von über 30% (HR=0,689; 95% KI: 0,544; 0,874; p=0,0021) jeweils im Vergleich mit Patienten, die eine Placebo + P/P-Therapie erhielten (Tabelle 4-58; Abbildung 17). Das Ergebnis dieser Analyse bestätigt somit konsistent über beide Interimsanalysen eine signifikante Verbesserung auch dieses patientenrelevanten Endpunktes. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie wurde zum Zeitpunkt der IA3 in der Günstige-Prognose-Gruppe noch nicht erreicht.

In der Ungünstige-Prognose-Gruppe betrug die mediane Zeit 23,7 Monate unter Abirateronacetat-Therapie (vs. 16,7 Monate unter Placebo + P/P). Hinsichtlich dieses Endpunktes profitierten Patienten beider Subgruppen signifikant, Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe jedoch tendenziell stärker von einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P im Gegensatz zu Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass sich Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe bereits in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium im Vergleich zu Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe befinden, ist auch das Risiko für den Beginn einer Opiattherapie in einem definierten Zeitraum in dieser Population größer als in einer Patientenpopulation mit noch geringerem Schmerzausmaß, was den tendenziell größeren Nutzen in der Ungünstige-Prognose-Gruppe für diesen Endpunkt erklären kann.

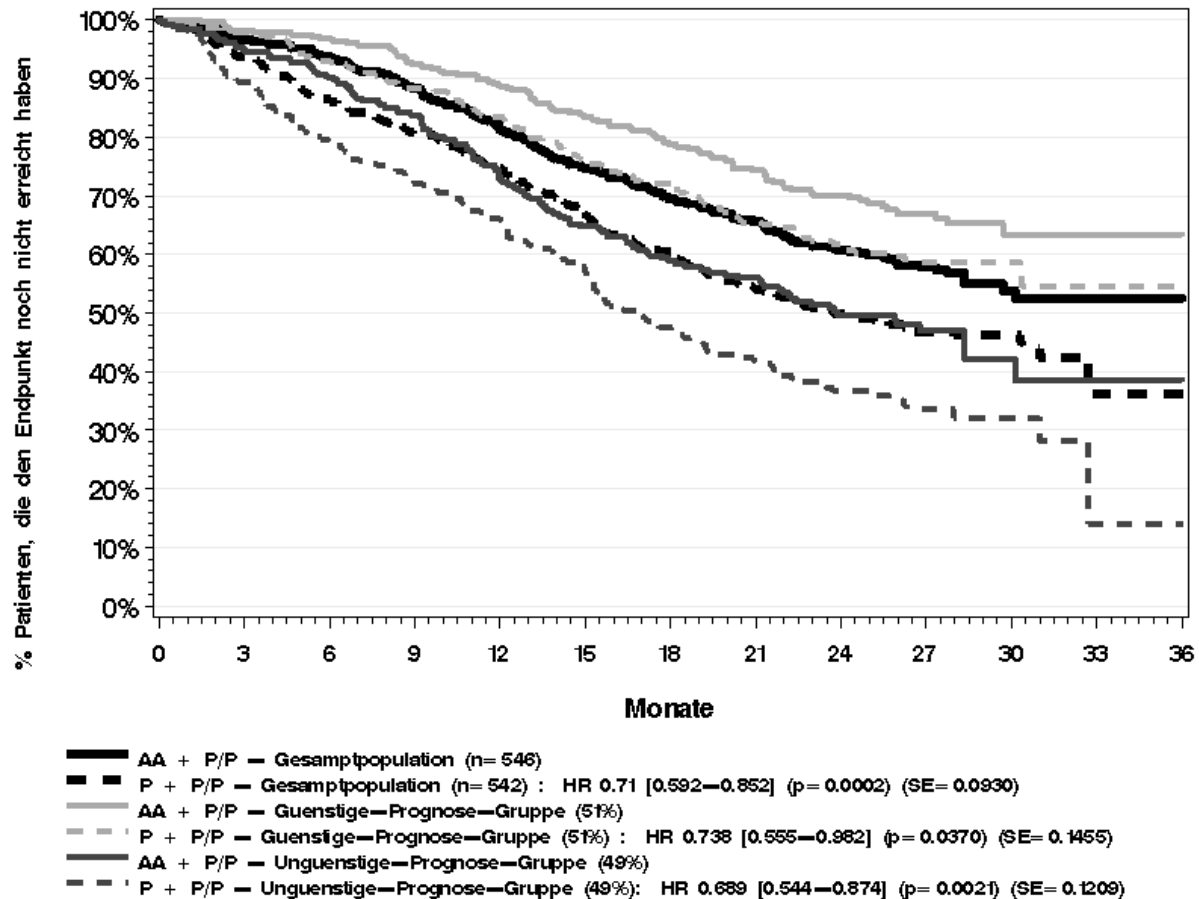


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Güntige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für dem Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

#### 4.3.1.3.2.4 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in der Subgruppe Güntige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT



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

Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)									
COU-AA-302	Stratifizierung	Günstige-Prognose-Gruppe (n=560)				Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528)			
	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)		IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)
	Events	93 (33%)	140 (50%)	107 (38%)	155 (56%)	127 (48%)	158 (60%)	141 (53%)	162 (62%)
	Zensierte Patienten	188 (67%)	139 (50%)	174 (62%)	124 (44%)	138 (52%)	105 (40%)	124 (47%)	101 (38%)
	Mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in Monaten	NE	20,6	NE	20,9	19,8	13,0	19,8	13,0
	95% KI	25,1; NE	18,2; 23,2	28,1; NE	18,2; 23,6	16,5; 23,7	11,1; 15,0	16,5; 23,2	11,1; 15,0
	HR	0,531		0,538		0,610		0,663	
	95% KI	0,409; 0,691		0,420; 0,688		0,482; 0,772		0,529; 0,832	
	p-Wert	<0,0001		<0,0001		<0,0001		0,0004	

IA: Interimsanalyse; P/P: Prednison oder Prednisolon; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Quelle: Eigene Berechnungen

Die Behandlung mit Abirateronacetat + P/P führte in der Günstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt der IA3 zu einer Risikoreduktion für den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des PCa von 46% verglichen mit der Placebo + P/P-Gruppe (HR=0,538; 95% KI: 0,420; 0,688;  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-59; Abbildung 18). Das Ergebnis dieser Analyse zeigt somit eine hochsignifikante und erhebliche Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie in dieser Patientengruppe durch eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P, die sich konsistent in beiden Interimsanalysen darstellen ließ. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie war in der Günstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt der IA3 für Patienten unter Abirateronacetat + P/P-Therapie noch nicht erreicht: Für Patienten der Placebo + P/P-Gruppe betrug sie 20,9 Monate.

Für Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe zeigte sich unter Therapie mit Abirateronacetat +P/P ebenfalls eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie gegenüber Patienten dieser Subgruppe, die mit Placebo behandelt wurden (HR=0,663; 95% KI: 0,529; 0,832;  $p = 0,0004$ ). Somit resultierte die Therapie mit Abirateronacetat + P/P auch bei Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe in einer signifikanten Risikoreduktion für den Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie von ca. 33%. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie betrug in der Ungünstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt der IA3 für Patienten unter Abirateronacetat + P/P-Therapie 19,8 Monate und für Patienten der Placebo + P/P-Gruppe 13,0 Monate.

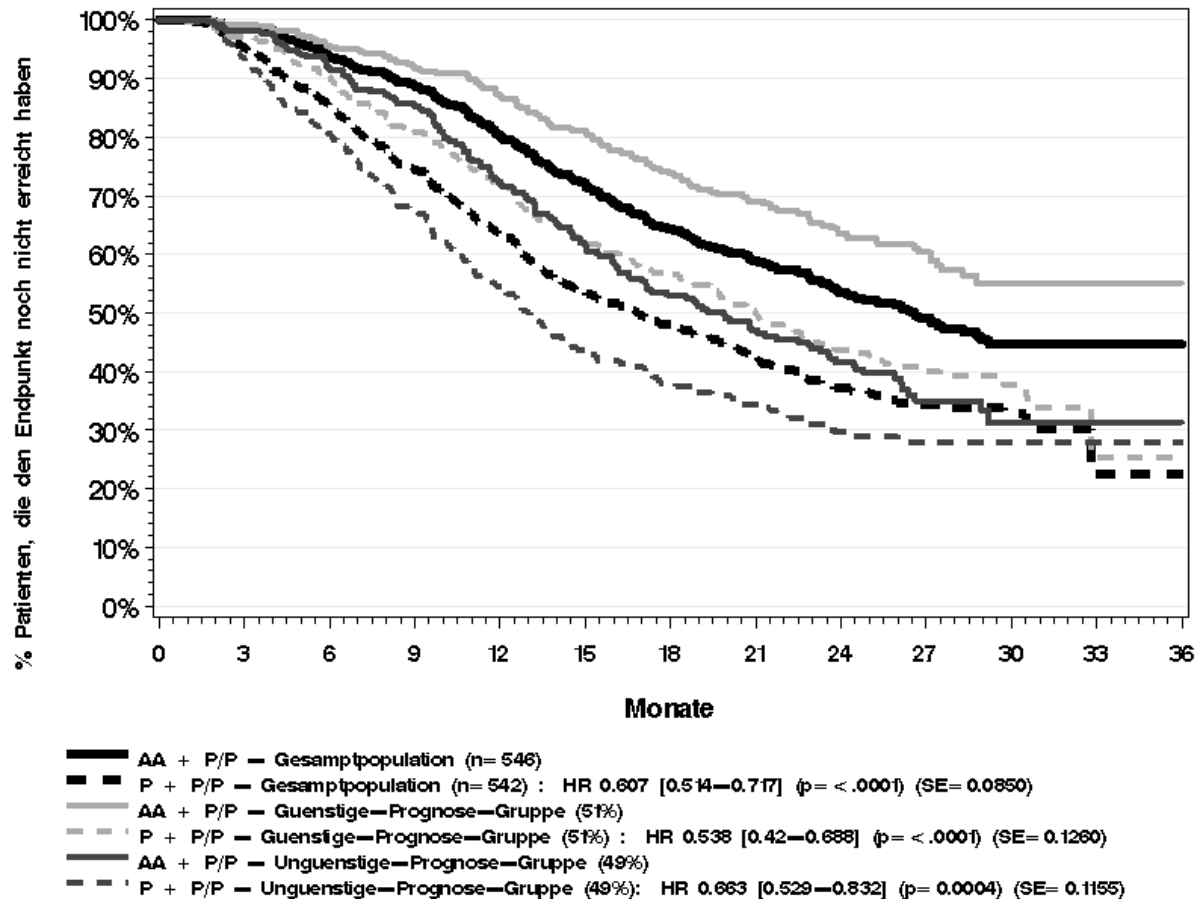


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

#### 4.3.1.3.2.5 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT

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

Tabelle 4-60: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)									
COU-AA-302	Stratifizierung	Günstige-Prognose-Gruppe (n=560)				Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528)			
	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)		IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)
	Events	182 (65%)	200 (72%)	201 (72%)	214 (77%)	208 (78%)	211 (80%)	218 (82%)	222 (84%)
	Zensierte Patienten	99 (35%)	79 (28%)	80 (28%)	65 (23%)	57 (22%)	52 (20%)	47 (18%)	41 (16%)
	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad	14,7	11,7	14,7	11,7	11,5	9,9	11,5	9,5
	95% KI	12,0; 16,6	10,1; 14,2	12,0; 16,6	10,1; 14,2	9,2; 12,9	8,5; 11,2	9,2; 12,9	8,5; 11,1
	HR	0,789		0,782		0,854		0,871	
	95% KI	0,646; 0,965		0,645; 0,949		0,704; 1,035		0,722; 1,050	
	p-Wert	0,021		0,0126		0,1072		0,1481	

IA: Interimsanalyse; P/P: Prednison oder Prednisolon; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status

Quelle: Eigene Berechnungen

Die Ergebnisse der stratifizierten Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad sind in Tabelle 4-60 zusammengefasst; die Kaplan-Meier-Analyse für diesen Endpunkt ist in Abbildung 19 graphisch dargestellt. Zum Zeitpunkt der IA3 wurde eine Reduktion des ECOG-PS um mindestens einen Grad bei 72% bzw. 77% der Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe und bei 82% bzw. 84% der Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe jeweils im Abirateronacetat + P/P- bzw. Placebo + P/P-Arm verzeichnet. In der Günstige-Prognose-Gruppe verzögerte eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad signifikant im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo und resultierte in einer Risikoreduktion um 20% (HR=0,782; 95% KI: 0,645; 0,949; p=0,0126).

In der Ungünstige-Prognose-Gruppe führte eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P ebenfalls zu einer tendenziellen, jedoch nicht signifikanten Verzögerung der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + P/P und resultierte in einer Risikoreduktion um 13% (HR=0,871; 95% KI: 0,722; 1,050; p=0,1481). Diese Beobachtungen sind konsistent in beiden Interimsanalysen. Die mediane Zeit bis Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad lag in der Günstige-Prognose-Gruppe bei 14,7 Monaten unter Abirateronacetat + P/P-Therapie und bei 11,7 Monaten unter Placebo + P/P-Therapie, in der Ungünstige-Prognose-Gruppe bei 11,5 Monaten bzw. 9,5 Monaten unter Abirateronacetat + P/P bzw. Placebo + P/P.

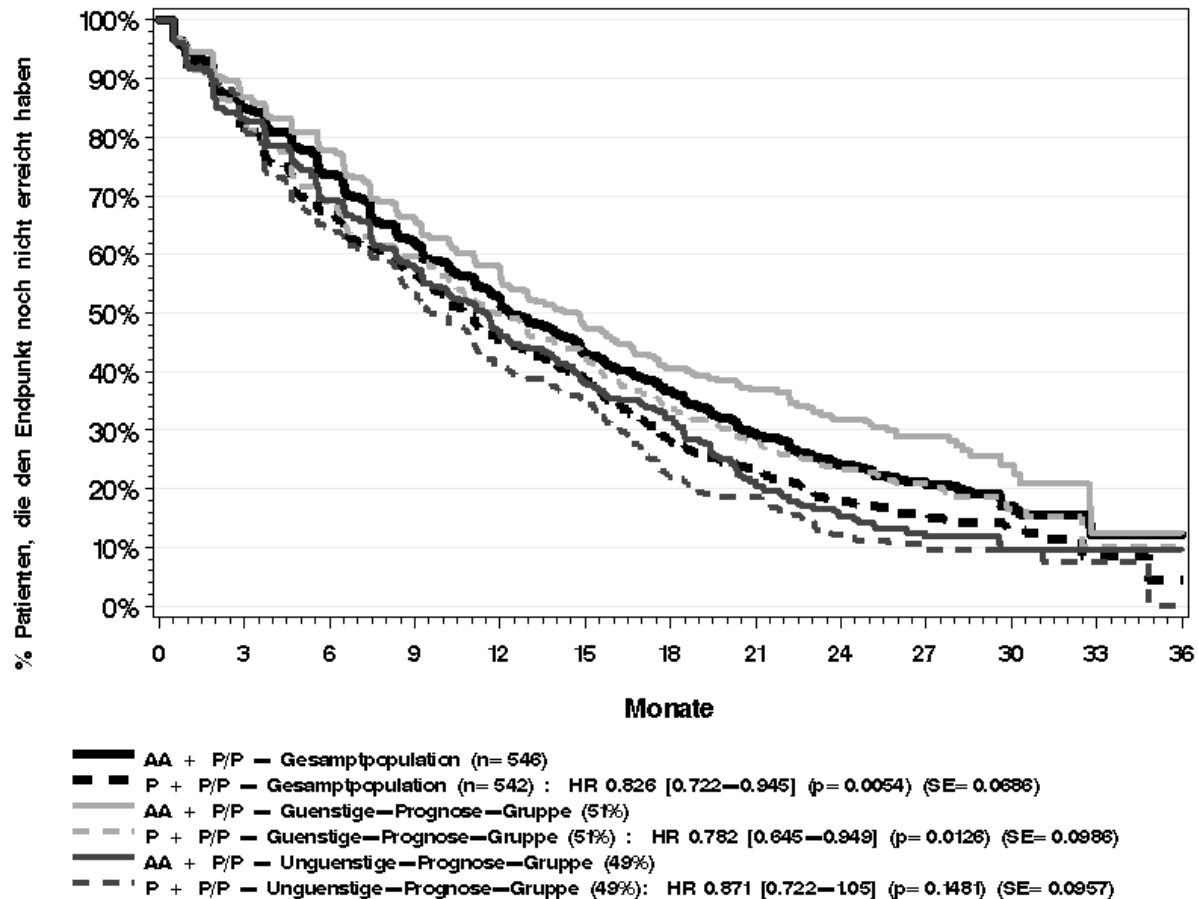


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Güntige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Grad

#### 4.3.1.3.2.6 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur PSA-Progression in der Subgruppe Güntige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT

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

Tabelle 4-61: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur PSA-Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)									
COU-AA-302	Stratifizierung	Günstige-Prognose-Gruppe (n=560)				Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528)			
	Datenschnitt	IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)		IA2 (Datenschnitt 20.12.2011), n (%)		IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)
	Events	160 (57%)	206 (74%)	179 (64%)	213 (76%)	179 (68%)	175 (67%)	185 (70%)	178 (68%)
	Zensierte Patienten	121 (43%)	73 (26%)	102 (36%)	66 (24%)	86 (32%)	88 (33%)	80 (30%)	85 (32%)
	Mediane Zeit bis zur PSA-Progression in Monaten	13,9	5,6	13,9	5,6	8,3	5,5	8,3	5,5
	95% KI	13,8; 16,8	5,4; 8,3	13,8; 16,7	5,4; 8,3	8,2; 8,4	3,8; 5,5	8,2; 8,4	3,8; 5,5
	HR	0,405		0,427		0,637		0,646	
	95% KI	0,328; 0,500		0,349; 0,522		0,517; 0,786		0,524; 0,795	
	p-Wert	<0,0001		<0,0001		<0,0001		<0,0001	

IA: Interimsanalyse; P/P: Prednison oder Prednisolon; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; PSA: Prostataspezifischen Antigen

Quelle: Eigene Berechnungen

Die Behandlung mit Abirateronacetat + P/P resultierte in der Günstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt der IA3 in einer Risikoreduktion für die Zeit bis zur Progression des PSA-Wertes um mindestens 57% verglichen mit einer Placebo + P/P-Therapie (HR=0,427; 95% KI: 0,349; 0,522;  $p < 0,0001$ ) (Tabelle 4-61; Abbildung 20). Das Ergebnis dieser Analyse bestätigt somit eine hochsignifikante und erhebliche Verlängerung der Zeit bis zur PSA-Progression, was bereits anhand der Daten der zweiten Interimsanalyse gezeigt werden konnte. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug zum Zeitpunkt der IA3 in der Günstige-Prognose-Gruppe 13,9 Monate für Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden und 5,6 Monate für Patienten unter Placebo + P/P.

Für Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe zeigte sich ebenfalls eine hochsignifikante, erhebliche Verlängerung der Zeit bis zur PSA-Progression gegenüber Patienten dieser Subgruppe, die mit Placebo + P/P behandelt wurden (HR=0,646; 95% KI: 0,524; 0,795;  $p < 0,0001$ ). Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug zum Zeitpunkt der IA3 in der Ungünstige-Prognose-Gruppe 8,3 Monate für Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden und 5,5 Monate für Patienten unter Placebo + P/P.

Für die Zeit bis zur PSA-Progression zeigt sich die signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe, da die mediane Zeit bis zur PSA-Progression in der Placebo + P/P Gruppe in beiden Subgruppen sehr ähnlich war, in der Abirateronacetat + P/P Gruppe aber die Patienten in der Günstige-Prognose-Gruppe einen deutlichen Vorteil im Vergleich zur Placebo + P/P-Gruppe haben, der in der Ungünstige-Prognose-Gruppe aber weniger deutlich ist. Trotzdem ist auch in letzterer Gruppe die HR signifikant und deutlich unterhalb der 1.



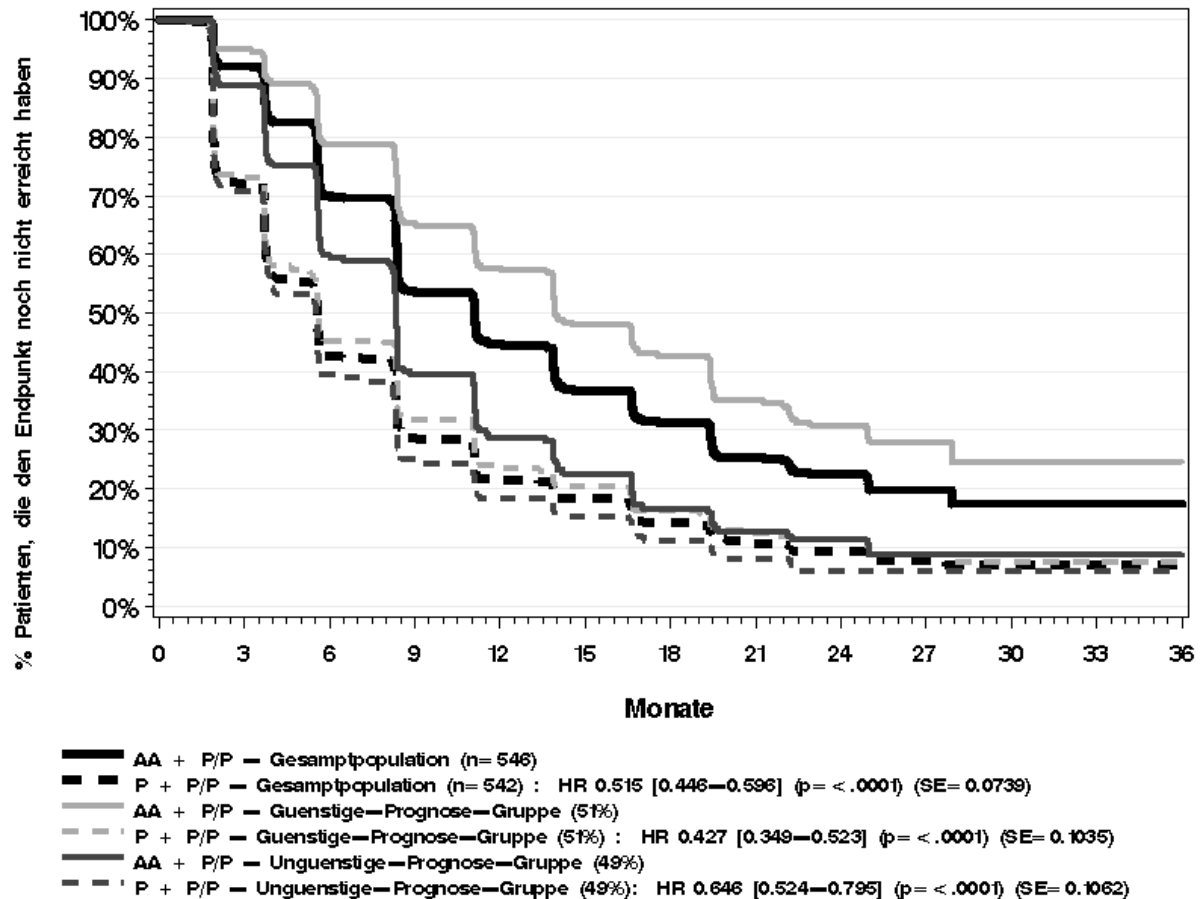


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Güntige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt PSA-Progression

#### 4.3.1.3.2.7 Endpunktkategorie Lebensqualität: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P Version 4 in der Subgruppe Güntige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT

Tabelle 4-62: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamt Score und aller Subscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)																
COU-AA-302	<b>Stratifizierung</b>	<b>Günstige-Prognose-Gruppe (n=560) IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)</b>															
	Einzeldomains	Gesamt Score		EWB		FWB		PCS		PWB		SWB		FACT-G		TOI	
	Behandlungsarm (N)	AA + P/P (n=281)	P + P/P (n=279)	AA + P/P (n=281)	P + P/P (n=279)	AA + P/P (n=281)	P + P/P (n=279)	AA + P/P (n=281)	P + P/P (n=279)	AA + P/P (n=281)	P + P/P (n=279)	AA + P/P (n=281)	P + P/P (n=279)	AA + P/P (n=281)	P + P/P (n=279)	AA + P/P (n=281)	P + P/P (n=279)
	Events	155 (55%)	158 (57%)	110 (39%)	116 (42%)	150 (53%)	157 (56%)	177 (63%)	177 (63%)	142 (51%)	135 (48%)	108 (38%)	116 (42%)	123 (44%)	128 (46%)	153 (54%)	149 (53%)
	Zensierte Patienten	126 (45%)	121 (43%)	171 (61%)	163 (58%)	131 (47%)	122 (44%)	104 (37%)	102 (37%)	139 (49%)	144 (52%)	173 (62%)	163 (58%)	158 (56%)	151 (54%)	128 (46%)	130 (47%)
	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Score in Monaten	16,6	8,5	27,6	19,3	16,7	8,3	11,2	7,3	20,0	13,8	NE	16,6	22,1	13,8	16,6	11,0
	95% KI	12,0 21,2	8,3 11,1	20,0 NE	11,1 25,7	13,8 22,0	5,6 11,1	8,4 14,0	5,5 8,3	14,5 22,2	11,1 16,6	19,4 NE	8,4 24,6	19,3 30,4	11,1 19,6	13,8 22,0	8,3 13,8
	HR	0,706		0,674		0,651		0,716		0,783		0,703		0,705		0,729	
	95% KI	0,564; 0,885		0,517; 0,878		0,518; 0,816		0,580; 0,886		0,618; 0,994		0,540; 0,916		0,549; 0,907		0,579; 0,916	
	p-Wert	0,0025		0,0035		0,0002		0,0021		0,0443		0,0091		0,0064		0,0068	

IA: Interimsanalyse; AA: Abirateronacetat; P: Placebo; P/P: Prednison oder Prednisolon; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: nicht erreicht; EWB: Emotional Well-Being; FWB: Functional Well-Being; PCS: Prostate Cancer Scale; PWB: Physical well-being; SWB: Social Well-Being; FACT-G: Functional Assessment Cancer Therapy-General; TOI: Trial Outcome Index

Quelle: Eigene Berechnungen

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

Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse für Ungünstige-Prognose-Gruppe: Ergebnisse für Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) und aller Subscores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)																
COU-AA-302	<b>Stratifizierung</b>	<b>Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528) IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)</b>															
	Einzeldomains	Gesamt Score		EWB		FWB		PCS		PWB		SWB		FACT-G		TOI	
	Behandlungsarm (N)	AA + P/P (n=265)	P + P/P (n=263)	AA + P/P (n=265)	P + P/P (n=263)	AA + P/P (n=265)	P + P/P (n=263)	AA + P/P (n=265)	P + P/P (n=263)	AA + P/P (n=265)	P + P/P (n=263)	AA + P/P (n=265)	P + P/P (n=263)	AA + P/P (n=265)	P + P/P (n=263)	AA + P/P (n=265)	P + P/P (n=263)
	Events	158 (60%)	133 (51%)	101 (38%)	98 (37%)	153 (58%)	135 (51%)	140 (53%)	142 (54%)	133 (50%)	130 (49%)	126 (48%)	88 (33%)	139 (52%)	124 (47%)	148 (56%)	132 (50%)
	Zensierte Patienten	107 (40%)	130 (49%)	164 (62%)	165 (63%)	112 (42%)	128 (49%)	125 (47%)	121 (46%)	132 (50%)	133 (51%)	139 (52%)	175 (67%)	126 (48%)	139 (53%)	117 (44%)	131 (50%)
	Mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Score in Monaten	11,0	6,4	16,6	13,8	8,7	8,3	11,1	5,6	12,0	8,3	11,0	16,6	12,6	8,3	11,5	8,3
	95% KI	8,3 12,5	5,5 10,3	13,8 22,5	10,9 16,6	8,3 11,1	5,5 9,2	8,3 13,8	5,1 8,3	11,0 14,7	6,5 10,3	8,3 13,8	10,9 NE	11,0 13,8	5,6 11,3	11,0 13,8	5,8 11,1
	HR	0,920		0,807		0,958		0,736		0,746		1,334		0,838		0,84	
	95% KI	0,730; 1,160		0,61; 1,068		0,759; 1,209		0,581; 0,932		0,585; 0,951		1,015; 1,754		0,657; 1,069		0,663; 1,063	
	p-Wert	0,4806		0,1329		0,7181		0,0109		0,0181		0,039		0,1546		0,147	

IA: Interimsanalyse; AA: Abirateronacetat; P: Placebo; P/P: Prednison oder Prednisolon; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NE: nicht erreicht; EWB: Emotional Well-Being; FWB: Functional Well-Being; PCS: Prostate Cancer Scale; PWB: Physical well-being; SWB: Social Well-Being; FACT-G: Functional Assessment Cancer Therapy-General; TOI: Trial Outcome Index

Quelle: Eigene Berechnungen

Die Ergebnisse der stratifizierten Analyse zum Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P für die Subgruppenanalyse Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe sind in den Tabelle 4-62 und Tabelle 4-63 zusammengefasst. Zum Zeitpunkt der IA3 wurde eine Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) bei 55% bzw. 57% der Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe im Abirateronacetat + P/P- bzw. Placebo + P/P-Arm und bei 60% vs. 51% der Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe verzeichnet. Eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P reduzierte das Risiko für eine Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) unter einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P in der Günstige-Prognose-Gruppe signifikant um 29% bzw. in der Ungünstige-Prognose-Gruppe tendenziell um 8% im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo + P/P (HR=0,706; 95% KI: 0,564; 0,885; p=0,0025 und HR=0,920; 95% KI: 0,730; 1,160; p=0,4806). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) lag bei 16,6 Monaten in der Abirateronacetat + P/P-Studiengruppe und bei 8,5 Monaten in der Placebo + P/P-Gruppe für die Günstige-Prognose-Gruppe und bei 11,0 bzw. 6,4 in der Ungünstige-Prognose-Gruppe.

#### **4.3.1.3.2.8 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zur Schmerzprogression in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT**

Da die Studienpopulation, wie unter 4.3.1.3.1.8 beschrieben, eine Patientenpopulation widerspiegelt, die sich noch in einem asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium der Erkrankung befindet, die also prinzipiell schmerzfrei ist, wird auch für Analyse des Endpunktes Zeit bis zur Schmerzprogression für diese Patientenstratifizierung die klinisch bedeutsamere 2-Punkte-Regel verwendet.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die Studienpopulation stratifiziert in Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlimmerung des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)			
	Stratifizierung	Günstige-Prognose-Gruppe (n=560)		Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)
	Events	49 (17%)	51 (18%)	29 (11%)	29 (11%)
	Zensierte Patienten	232 (83%)	228 (82%)	236 (89%)	234 (89%)
	Mediane Zeit bis zur Verschlimmerung des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel) in Monaten	NE	NE	NE	NE
	95% KI	NE	NE	NE	NE
	HR	0,653		0,689	
	95% KI	0,439; 0,970		0,411; 1,156	
	p-Wert	0,0347		0,1584	

IA: Interimsanalyse; P/P: Prednison oder Prednisolon; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Quelle: Eigene Berechnungen

Die Behandlung mit Abirateronacetat + P/P resultierte zum Zeitpunkt der IA3 in einer Risikoreduktion für einen Anstieg des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel) um 35% in der Günstige-Prognose-Gruppe und 31% in der Ungünstige-Prognose-Gruppe jeweils verglichen mit der Placebo + P/P-Gruppe (HR=0,653; 95% KI: 0,439; 0,970; p=0,0347 und HR=0,689; 95% KI: 0,411; 1,156; p=0,1584) (Tabelle 4-64). Die mediane Zeit bis zum Anstieg des durchschnittlichen Schmerzes wurde in beiden Gruppen in beiden Armen noch nicht erreicht, es zeigte sich jedoch in diesem schmerzfreien Krankheitsstadium eine signifikante Verbesserung dieses Endpunktes in der Günstige-Prognose-Gruppe und ein deutlicher Trend für eine Verbesserung dieses Endpunktes in der Ungünstige-Prognose-Gruppe zugunsten einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P.

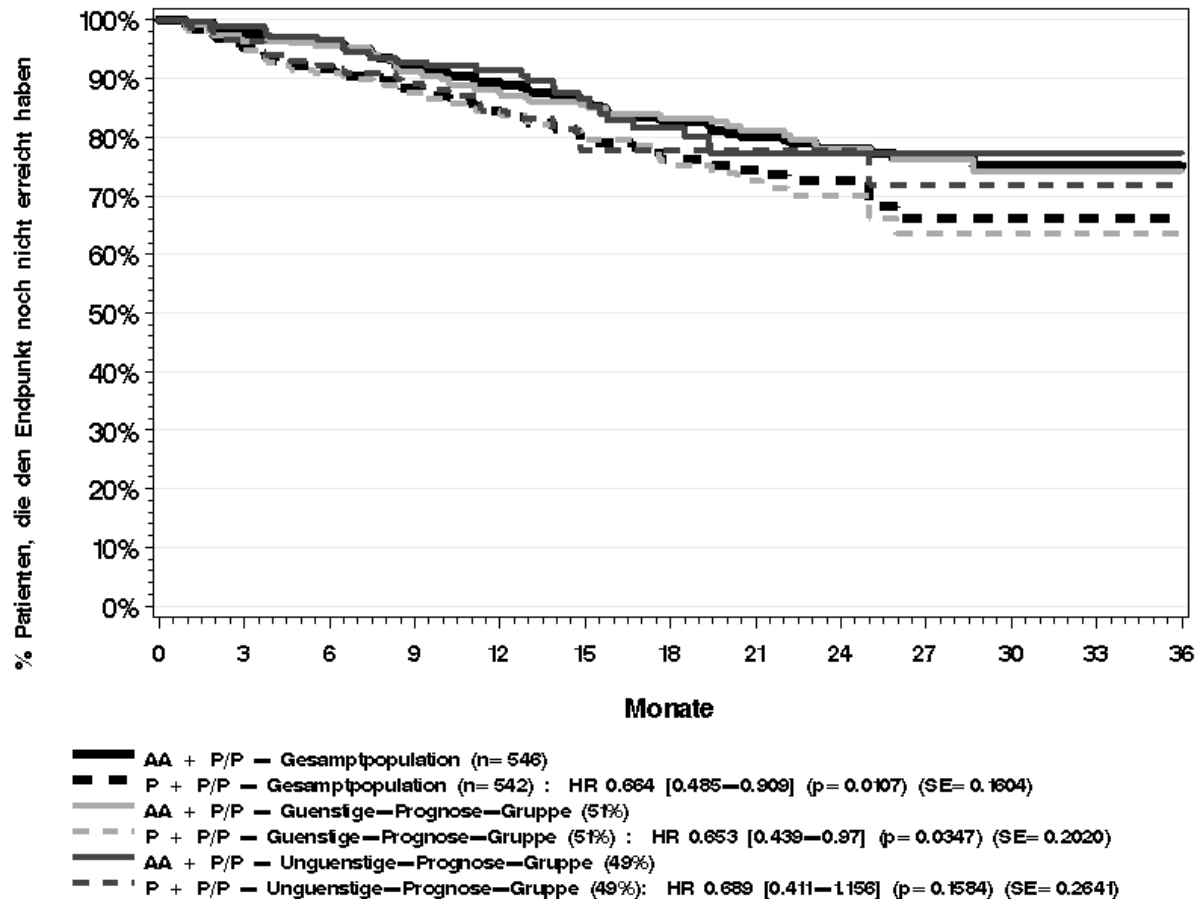


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtbevölkerung und der Subgruppen Günstige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlimmerung des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel)

#### 4.3.1.3.2.9 Endpunktkategorie Morbidität: Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel) in der Subgruppe Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-302	Datenschnitt	IA3 (Datenschnitt 22.5.2012), n (%)			
	Stratifizierung	Günstige-Prognose-Gruppe (n=560)		Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528)	
	Behandlungsarm (N)	Abirateronacetat + P/P (n=281)	Placebo + P/P (n=279)	Abirateronacetat + P/P (n=265)	Placebo + P/P (n=263)
	Events	74 (26%)	74 (27%)	63 (24%)	57 (22%)
	Zensierte Patienten	207 (74%)	205 (73%)	202 (76%)	206 (78%)
	Mediane Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel) in Monaten	NE	NE	NE	NE
	95% KI	NE	24,8	21,2	18,4
		NE	NE	NE	NE
	HR	0,751		0,800	
	95% KI	0,543; 1,039		0,558; 1,147	
p-Wert	0,0833		0,2243		

IA: Interimsanalyse; P/P: Prednison oder Prednisolon; NE: nicht erreicht; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Quelle: Eigene Berechnungen

Auch für die Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel) zeigte sich zum Zeitpunkt der IA3, dass eine Behandlung mit Abirateronacetat + P/P zu einer Risikoreduktion von 25% in der Günstige-Prognose-Gruppe und 20% in der Ungünstige-Prognose-Gruppe jeweils verglichen mit der Placebo + P/P-Gruppe führte (HR=0,751; 95% KI: 0,543; 1,039; p=0,0833 und HR=0,800; 95% KI: 0,558; 1,147; p=0,2243) (Tabelle 4-65). Die mediane Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes wurde in beiden Patientengruppen in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, aber auch in dieser Analyse zeigte sich in diesem schmerzfremden Krankheitsstadium ein deutlich positiver Trend für eine Verbesserung dieses Endpunktes bei den mit Abirateronacetat + P/P behandelten Patienten sowohl in der Günstige-Prognose-Gruppe als auch der Ungünstige-Prognose-Gruppe.

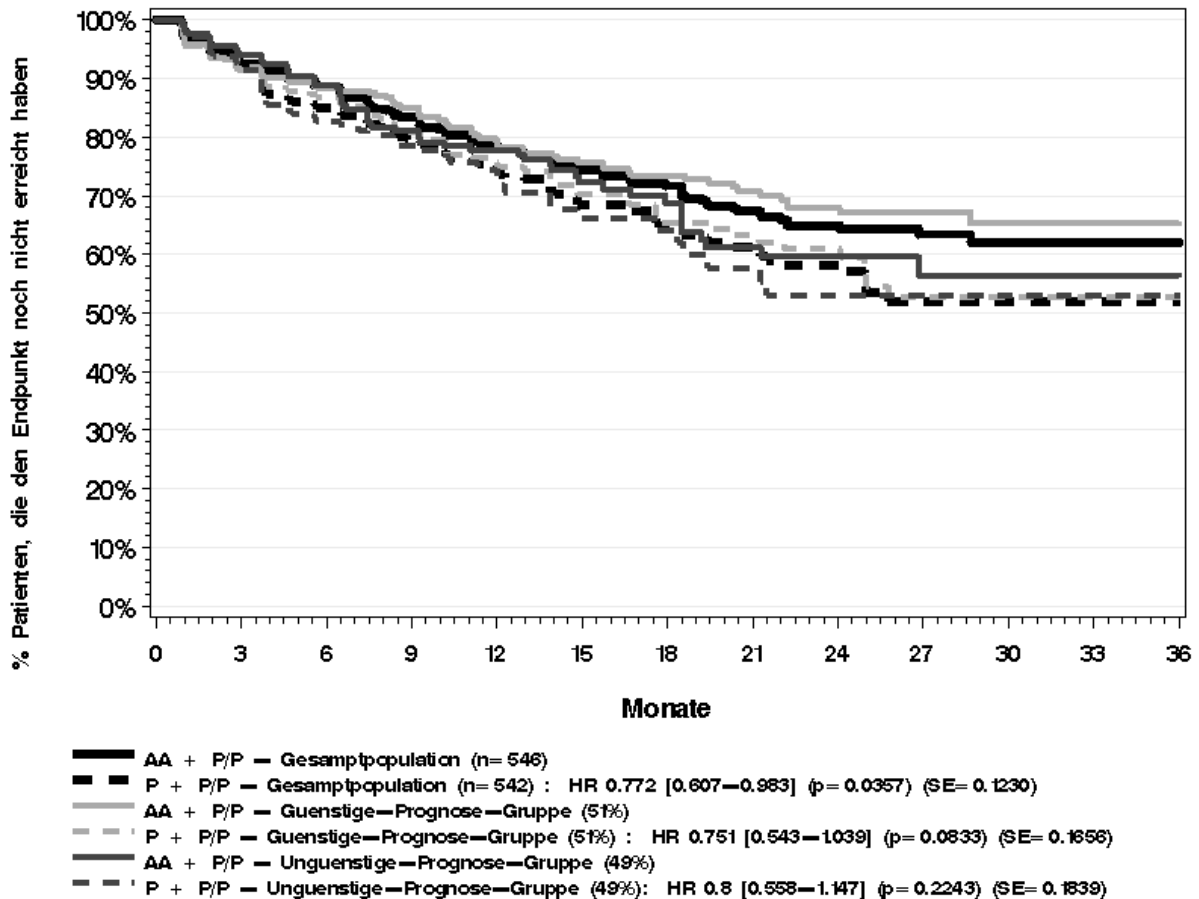


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Analysen der Gesamtpopulation und der Subgruppen Güntige-Prognose-Gruppe und Ungünstige-Prognose-Gruppe für den Endpunkt Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel)

#### 4.3.1.3.2.10 Endpunktkategorie Nebenwirkungen: UE in der Subgruppe Güntige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe – RCT



Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse für Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe zum Zeitpunkt IA3: Ergebnisse für UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse (UE)	Günstige-Prognose-Gruppe (n=560)				Ungünstige-Prognose-Gruppe (n=528)			
	AA + P/P (n=281) n (%)	P + P/P (n=279) n (%)	RR [95%KI]	p-Wert	AA + P/P (n=265) n (%)	P + P/P (n=263) n (%)	RR [95% KI]	p-Wert
UE	278 (99%)	270 (97%)	1,022 [0,997; 1,048]	0,08	260 (98%)	256 (97%)	1,008 [0,982; 1,035]	0,55
Grad 3-4	130 (46%)	121 (43%)	1,067 [0,887; 1,282]	0,49	147 (55%)	127 (48%)	1,149 [0,974; 1,355]	0,10
SUE	96 (34%)	77 (28%)	1,238 [0,964; 1,589]	0,09	103 (39%)	87 (33%)	1,175 [0,935; 1,477]	0,17
UE, welche zum Behandlungsabbruch führten	19 (7%)	27 (10%)	0,699 [0,398; 1,227]	0,21	38 (14%)	23 (9%)	1,640 [1,006; 2,674]	0,05
UE, welche zum Tod führten	9 (3%)	12 (4%)	0,745 [0,319; 1,739]	0,50	22 (8%)	16 (6%)	1,365 [0,733; 2,539]	0,33

IA: Interimsanalyse; UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; AA: Abirateronacetat; P/P: Prednison oder Prednisolon; P: Placebo; RR: relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall

Quelle: Eigene Berechnungen

Hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen während der Studie (UE, SUE oder UE, die zum Studienabbruch führten) zeigte sich weder in der Günstige-Prognose-Gruppe noch in der Ungünstige-Prognose-Gruppe ein größeres Risiko für ein Auftreten eines UE, SUE oder UE, das zum Studienabbruch führte, unter einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo + P/P. Einzige Ausnahme bilden die UE, die zum Behandlungsabbruch führten, für die die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe als signifikant gefunden wurde. Die Punktschätzer der relativen Risiken der beiden Subgruppen zeigen zudem eine qualitative Interaktion. So liegt der Punktschätzer des RR für die Günstige-Prognose-Gruppe unter 1, wohingegen der Punktschätzer der Ungünstige-Prognose-Gruppe oberhalb von 1 liegt. Zudem zeigt sich in letzterer ein signifikant größeres RR zuungunsten von Abirateronacetat + P/P, wohingegen in allen anderen UE-Kategorien keine Unterschiede gefunden wurden.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

In beiden Interimsanalysen der COA-AA-302 zeigte sich ein über den zeitlichen Verlauf der Analysen konstanter, deutlicher Vorteil für Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt worden waren, im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo + P/P.

Neben einer Beurteilung des Gesamtüberlebens, erfolgten außerdem Analysen für weitere patientenrelevante Endpunkte. Mit der Darstellung zusätzlicher Endpunkte soll die Verlängerung der Lebenszeit in einen biologischen Kontext gebracht werden und weiteren patientenrelevanten Therapiezielen wie der Reduktion der Morbidität und der Verbesserung der Lebensqualität Rechnung getragen werden.

Für den objektiv erfassbaren und gleichzeitig patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich unter Berücksichtigung der gesamten Studienpopulation in beiden Interimsanalysen ein signifikanter Vorteil für Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden, im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo + P/P. Zu beiden Datenschnitten lagen die oberen Grenzen des 95%-Konfidenzintervall im Bereich 0,95 und damit nahe der Grenze zwischen einem beträchtlichen und geringen Zusatznutzen für den Patienten infolge einer Abirateronacetat-Therapie ( $HR_{IA2}=0,752$ ; 95% KI: 0,606; 0,934;  $p=0,0097$  und  $HR_{IA3}=0,792$ ; 95% KI: 0,655; 0,956;  $p=0,0151$ ). Auch alle weiteren Studienendpunkte wurden für die Gesamtpopulation durch eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P signifikant verbessert. Im Abirateronacetat + P/P-Arm zeigte sich außerdem eine

signifikante Verbesserung des rPFS ( $HR_{IA3}=0,525$ ; 95% KI: 0,449; 0,615;  $p<0,0001$ ), eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie ( $HR_{IA3}=0,710$ ; 95% KI: 0,592;0,852;  $p=0,0002$ ), eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie ( $HR_{IA3}=0,607$ ; 95% KI: 0,514; 0,717;  $p<0,0001$ ), eine signifikante Verlängerung der Zeit ohne eine Verschlechterung des ECOG-PS ( $HR_{IA3}=0,825$ ; 95% KI: 0,721; 0,944;  $p=0,0052$ ), eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem FACT-P-Gesamtscore ( $HR_{IA3}=0,791$ ; 95% KI: 0,672; 0,931;  $p=0,0046$ ), eine signifikant verlängerte Zeit bis zur PSA-Progression ( $HR_{IA3}=0,501$ ; 95% KI: 0,432; 0,581;  $p<0,0001$ ) und eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Anstieg der schlimmsten Schmerzintensität unter Berücksichtigung der 2-Punkte-Regel ( $HR_{IA3}=0,772$ ; 95% KI: 0,606; 0,982;  $p=0,0349$ ). Unterschiede im Auftreten von UE, SUE oder UE, die zu einem Therapieabbruch führten, fanden sich nur in geringem Ausmaß in den absoluten Zahlen aller Ereignisse zwischen den beiden Behandlungsarmen. Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen von Grad 3-4 bei mit Abirateronacetat + P/P behandelten Patienten war zu beiden Zeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich gegenüber Patienten, die mit Placebo + P/P behandelt wurden. Lediglich bei den UE von besonderem Interesse gab es Unterschiede zwischen den Studiengruppen, die jedoch von geringem Ausmaß sind. Somit bestätigt auch die vorliegende Studie die sehr gute Verträglichkeit von Abirateronacetat + P/P, dessen Nebenwirkungsprofil sich trotz eines hochsignifikanten Behandlungseffektes und Verbesserungen in allen patientenrelevanten Endpunkten auf Placebo-Niveau bewegt.

Neben den anhand der Baseline-Charakteristika der Studienpopulation präspezifizierten Subgruppenanalysen wurde in weiteren Analysen eine Stratifizierung in zwei Patientengruppen vorgenommen, die anhand klinisch relevanter, routinemäßig im klinischen Alltag erfassbarer und bereits validierter prognostischer Kriterien für das Stadium des metastasierten PCa erfolgte. Die beiden Patientengruppen, die sich anhand dieser Stratifizierung unterteilen ließen, die Günstige-Prognose-Gruppe und die Ungünstige-Prognose-Gruppe, unterscheiden sich hinsichtlich des Vorhandenseins von tumorbedingtem Schmerz und der Höhe des Baseline-PSA-Wertes zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. Die Patienten, die der Günstige-Prognose-Gruppe angehören, befinden sich noch in einem früheren Stadium des mCRPC, sind also noch weitgehend symptomfrei (BPI-Score 0 oder 1) und haben einen Baseline-PSA-Wert von maximal 114 ng/mL. Patienten, die der Ungünstige-Prognose-Gruppe angehören, befinden sich in einem bereits weiter fortgeschrittenen Verlauf des mCRPC, zeigen bereits eine milde tumorbedingte Symptomatik und/oder haben einen Baseline-PSA-Wert über 114 ng/mL. Basierend auf den Ergebnissen der Interaktionsanalysen für die vorgenommene Patientenstratifizierung konnte neben einem prognostischen Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen außerdem ein signifikanter Behandlungseffekt infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P nachgewiesen werden ( $HR=1,605$ ; 95% KI: 1,086; 2,373;  $p=0,0177$ ), so dass diese Stratifizierung nicht nur eine prognostische Aussage, sondern auch eine prädiktive Aussage hinsichtlich eines Therapieansprechens ermöglicht.

Innerhalb der Günstige-Prognose-Gruppe hatten Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P therapiert worden waren, ein signifikant besseres Gesamtüberleben als Patienten dieser Gruppe, die in den Placebo + P/P-Arm randomisiert worden waren (HR=0,608; 95% KI: 0,447; 0,828; p=0,0016). Für alle weiteren Endpunkte konnte ebenfalls ein signifikanter Nutzen durch eine Abirateronacetat-Therapie in dieser Günstige-Prognose-Gruppe nachgewiesen werden: so zeigte sich außerdem eine signifikante Verbesserung des rPFS (HR=0,468; 95% KI: 0,373; 0,586; p<0,0001), eine signifikant verlängerte Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (HR=0,738; 95% KI: 0,555; 0,982; p=0,0370), eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (HR=0,538; 95% KI: 0,420; 0,688; p<0,0001), eine signifikante Verlängerung der Zeit ohne eine Verschlechterung des ECOG-PS (HR=0,782; 95% KI: 0,645; 0,949; p=0,0126) und eine signifikant verlängerte Zeit bis zur PSA-Progression (HR=0,427; 95% KI: 0,349; 0,522; p<0,0001). Auch eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) (HR=0,706; 95% KI: 0,564; 0,885; p=0,0025) sowie eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Anstieg des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel) (HR=0,653; 95% KI: 0,439; 0,970; p=0,0347) konnte gezeigt werden für Patienten des Abirateronacetat + P/P-Arms. Allein die Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel) zeigte kein signifikantes Ausmaß (HR=0,751; 95% KI: 0,543; 1,039; p=0,0833). Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit UE, SUE oder UE, die zum Studienabbruch führten, fanden sich innerhalb dieser Patientengruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Studienpatienten, die dieser Günstige-Prognose-Gruppe angehörten, profitierten folglich nicht nur deutlich hinsichtlich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, sondern auch hinsichtlich aller anderen in dieser Studie erhobenen patientenrelevanten Endpunkte.

Während sich in der Günstige-Prognose-Gruppe ein signifikanter Vorteil infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte, war dies für Patienten, die der Ungünstige-Prognose-Gruppe angehörten (definiert als BPI 2/3 und/oder PSA>114 ng/mL), nicht der Fall. In dieser Subgruppe überlebten Patienten, die eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P erhielten, tendenziell, aber nicht signifikant länger als Patienten, die mit Placebo + P/P behandelt wurden (HR=0,966; 95% KI: 0,758; 1,230; p=0,7776). Allerdings wurden durch eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P auch in dieser Patientengruppe weitere patientenrelevante Endpunkte signifikant verbessert. Eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P resultierte auch in der Ungünstige-Prognose-Gruppe in einer signifikanten Verbesserung des rPFS (HR=0,589; 95% KI: 0,473; 0,733; p<0,0001), einer signifikant verlängerten Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie (HR=0,689; 95% KI: 0,544; 0,874; p=0,0021), einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (HR=0,663; 95% KI: 0,529; 0,832; p=0,0004) und einer signifikant verlängerten Zeit bis zur PSA-Progression (HR=0,646; 95% KI: 0,524; 0,795; p<0,0001). Die Zeit bis zu einer Verschlechterung des ECOG-PS (HR=0,871; 95% KI: 0,722; 1,050; p=0,1481), die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) (HR=0,920; 95% KI: 0,730; 1,160; p=0,4806), die Zeit bis zum Anstieg des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel) (HR=0,689; 95% KI: 0,411; 1,156; p=0,1584) und die Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (2-Punkte-Regel) (HR=0,800; 95% KI: 0,558; 1,147; p=0,2243)

wurde in dieser Patientengruppe tendenziell, aber nicht signifikant durch eine Abirateronacetat-Therapie verlängert. Signifikante Unterschiede in der Verteilung von UE, SUE und UE mit konsekutivem Therapieabbruch fanden sich auch in dieser Patientengruppe nicht. Folglich profitierten Studienpatienten, die der Ungünstige-Prognose-Gruppe angehörten, ebenfalls sehr deutlich von einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P, insbesondere, wenn man die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt, wie beispielsweise Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Verlängerung des rPFS oder Zeit bis zur PSA-Progression.

Damit ergeben sich für die gesamte Studienpopulation, sowohl für Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe als auch für Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe, signifikante Vorteile infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P gegenüber einer Behandlung mit Placebo + P/P. In beiden Subgruppen ergaben sich lediglich in der absoluten Häufigkeit, nicht jedoch im Auftreten von Grad 3-4-Ereignissen oder relativ in Bezug auf die Therapiedauer Hinweise für ein höheres Risiko für Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt wurden. Insbesondere profitieren von einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P jedoch hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch weiterer patientenrelevanter Endpunkte vor allem jene Patienten, die sich in einem noch relativ frühen und symptomarmen Stadium des mCRPC befinden.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Da ein direkter Vergleich für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat vorliegt, wird kein indirekter Vergleich angeführt. Es sind keine weiteren Angaben erforderlich.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat wird kein indirekter Vergleich angeführt. Es sind keine weiteren Angaben erforderlich.

#### 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 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat wird kein indirekter Vergleich angeführt. Es sind keine weiteren Angaben erforderlich.

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat wird kein indirekter Vergleich angeführt. Es sind keine weiteren Angaben erforderlich.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat wird kein indirekter Vergleich angeführt. Es sind keine weiteren Angaben erforderlich.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*



- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat wird kein indirekter Vergleich angeführt. Es sind keine weiteren Angaben erforderlich.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat wird kein indirekter Vergleich angeführt. Es sind keine weiteren Angaben erforderlich.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Es wurden nur randomisierte kontrollierte Studien für die Nutzenbewertung von Abirateronacetat herangezogen.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-74: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

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

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht relevant.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

**4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Es wurden keine weiteren Untersuchungen für die Zusatznutzenbewertung von Abirateronacetat herangezogen.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

Nicht relevant.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht relevant.

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

Nicht relevant.

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

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht relevant.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht relevant.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Dieses Dossier befasst sich mit der Bewertung des Nutzens von Abirateronacetat + P/P zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist.

Zur Darstellung des Zusatznutzens von Abirateronacetat + P/P wurde die Zulassungsstudie COU-AA-302 herangezogen. Wie im Bereich der Onkologie üblich und mit den Kriterien der Zulassungsbehörde konform, ist eine valide pivotale Studie ausreichend, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffes zu belegen. Für die COU-AA-302 wird die Aussagesicherheit der Effektstärken auf Basis des niedrigen Verzerrungspotenzials, der Evidenzstufe 1b und der Validität der Endpunkte als hoch aussagekräftig beurteilt. In den IQWiG Methoden 4.0 vom 23.10.2011 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011) wird gefordert, dass, wenn „aus lediglich einer Studie im Ausnahmefall ein Nutzenbeleg abgeleitet werden [soll], an eine solche Studie und ihre Ergebnisse besondere Anforderungen zu stellen“ seien. Dabei erläutert das IQWiG nicht die Anforderungen, sondern verweist auf das Dokument der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) CPMP/EWP/2330/99 „Points to consider in applications with 1. Meta-Analysis; 2. One pivotal study“. Die EMA macht deutlich, dass eine Phase-III-Studie prinzipiell eine Studie ist, die bereits vorhandene Ergebnisse validiert und bestätigt. Die EMA legt in diesem Papier die Voraussetzungen fest, die an eine Phase-III-Studie gestellt werden, damit diese Studie als alleinige Evidenz anerkannt werden kann. Alle in der CHMP Empfehlung genannten Anforderungen an eine pivotale Studie, Erfordernisse hinsichtlich Umfang der Studie, interner und externer Validität, statistischer und klinischer Relevanz der beobachteten Effekte, Konsistenz der Effekte über Subgruppen hinweg sind durch die Studie COU-AA-302 erfüllt. Allerdings bezieht sich dieses Dokument nicht auf onkologische Wirkstoffe, sondern auf andere Indikationen, für die in der Regel zwei pivotale Studien verlangt werden, und ist somit für das vorliegende Dossier nicht relevant. Da die EMA im Regelfall bei onkologischen Arzneimitteln nur eine pivotale Studie verlangt, also auf die Vorlage einer zweiten Phase-III-Studie verzichtet und somit zu erkennen gibt, dass für diese Wirkstoffe die genannte Empfehlung nicht gültig ist, ist davon auszugehen, dass dies auch für die Vorgaben in den IQWiG-Methoden 4.0 gilt. Deshalb ist im vorliegenden Fall auf Basis der Ergebnisse der COU-AA-302 von einem Beleg für einen Zusatznutzen auszugehen.

Die Zulassungsstudie COU-AA-302 zur Therapie von Abirateronacetat + P/P in dieser Indikation ist die wichtigste Datenbasis für den Nachweis des Zusatznutzens. Die Studie ist sowohl bezüglich der Gesamtzahl der Studienteilnehmer (n=1088) als auch der Anzahl der Patienten im Verum-Arm (n<sub>AA</sub>=546; n<sub>P</sub>=542) die größte randomisiert kontrollierte Studie, die bisher bei Patienten in dieser Indikation durchgeführt wurde. Die COU-AA-302 Studie ist hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der höchsten Evidenzstufe für klinische Studien „Ib-randomisierte klinische Studie“ zuzuordnen (Ryan et al., 2012b).

In der Zulassungsstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abirateronacetat + P/P gegenüber Placebo + P/P untersucht. In beiden Armen wurde bei mehr als 95% der

Patienten die primäre ADT unter der Studientherapie fortgeführt. Die in der Zulassungsstudie eingesetzte Vergleichstherapie "Abwartendes Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT" stellt zum jetzigen Zeitpunkt den Standard in der Behandlung von Patienten im asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium des mCRPC nach Versagen der ADT dar, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (Wirth et al., 2011), und entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßige Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012) für diese Patientenpopulation. Außerdem wurde die Vergleichstherapie in enger Absprache mit den zuständigen Zulassungsbehörden festgelegt (European Medicines Agency (EMA), 2008; Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), 2008). Die in der Studie untersuchten Endpunkte sind klinisch etabliert, patientenrelevant und im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2006) bzw. der Prostate Cancer Clinical trials Working Group (Scher et al., 2008) 1 und 2 zur Planung klinischer Studien in der Onkologie bzw. beim mCRPC.

Die untersuchten Endpunkte der COU-AA-302 wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben, gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet (ITT-Prinzip) und ergebnisunabhängig berichtet.

Erfasst und ausgewertet wurden folgenden Endpunkte, die aus den aufgeführten Gründen als valide und patientenrelevant anzusehen sind:

Gesamtüberleben: Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner klaren Definition und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit als harter und patientenrelevanter Studienendpunkt. Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von Studienbeginn bzw. Randomisierung bis zum Tod unabhängig von der Ursache und dient der Evaluation eines möglichen Einflusses der Studienmedikation auf die Mortalität.

Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie: Für Patienten mit einem mCRPC sind die häufigsten Symptome Schmerzen auf Grund von Knochenmetastasen (Coleman, 2006; Wirth et al., 2011). Bei stärkeren tumorassoziierten Schmerzen wird während des Krankheitsverlaufes die Gabe von Opiaten notwendig. Da die Verabreichung von Opiaten in der Regel infolge stärkerer tumorbedingter Schmerzen durch ein Fortschreiten des Primärtumors bzw. seiner Metastasen erfolgt, stellt der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie ein Surrogat für das Auftreten eines stärkeren Schmerzes und ein weiteres Fortschreiten der Erkrankung in ein prognostisch ungünstiges Krankheitsstadium des mCRPC sowie ein Surrogat für die Lebensqualität des Patienten dar. Die Endpunkte Zeit bis zur Schmerzprogression und Lebensqualität des Patienten wurden in der COU-AA-302 als separate Endpunkte analysiert. Zudem markiert der Beginn einer Opiattherapie einen Krankheitsprogress in ein prognostisch ungünstigeres Stadium des metastasierten PCa, weswegen dieser Endpunkt auch patientenrelevant ist.

Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie: Der Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie zur Behandlung des mCRPC ist in der Regel mit dem Übergang in ein weiter

fortgeschrittenes Krankheitsstadium assoziiert. Der Endpunkt Lebensqualität wurde in der Studie separat ausgewertet. Einhergehend mit der zytotoxischen Chemotherapie kommt es häufig und teilweise auch zu gravierenden Nebenwirkungen (Doyle-Lindrud, 2012; Moul und Dawson, 2012; Singer und Srinivasan, 2012) und zu einer psychischen Belastung des Patienten (Wahrnehmung eines weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadiums mit mangelnden Behandlungsalternativen, Nähe zum finalen Stadium der Erkrankung) (Cheng und Lee, 2011; Casey et al., 2012; Ervik und Asplund, 2012), weswegen dieser Endpunkt neben seiner Funktion als Surrogat auch als patientenrelevanter Endpunkt zu werten ist.

Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad: Der ECOG-PS dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und des Allgemeinzustandes bzw. der Morbidität des Patienten, der Einschränkungen seiner Aktivitäten des alltäglichen Lebens sowie der Selbstversorgung und Selbstbestimmung des Patienten. Ein Krankheitsprogress hin zu einem nicht mehr symptomfreien bzw. -armen Stadium des mCRPC geht auch mit einer Verschlechterung des ECOG-PS einher. Damit stellt die Zeit bis zu einer Verschlechterung des ECOG-PS einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der ECOG-PS dient weiterhin auch der Abschätzung der Prognose des Patienten und einer Progression der Grunderkrankung und wird als prognostisch stratifizierender Parameter und als Messinstrument für die Lebensqualität von Patienten in klinischen Studien angewandt.

Zeit bis zur Schmerzprogression: Im späteren Verlauf des mCRPC ist das Krankheitsbild oft mit zunehmenden Schmerzen assoziiert. Eine Verzögerung der Entstehung eines relevanten tumorbedingten Schmerzes bedeutet für betroffene Patienten eine längere Zeit ohne wesentliche körperliche und psychische Einschränkung und stellt damit einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Als Instrument zur Erfassung einer Veränderung der Schmerzintensität oder der Zeit bis zur Schmerzprogression wurde der validierte BPI-SF eingesetzt, der der Beurteilung der Einschränkung des Patienten infolge von tumorbedingtem Schmerz und damit eines patientenrelevanten Nutzens dient (Atkinson et al., 2010). Tumorassoziierter Schmerz zählt außerdem zu den validierten prognostischen Faktoren bei mCRPC-Patienten (Armstrong et al., 2010b). Das Vorhandensein von Schmerz bei diesen Patienten ist regulär mit einer Verschlechterung der Prognose im Hinblick auf das Gesamtüberleben assoziiert und deutet auf einen weiteren Krankheitsprogress mit Übergang in ein prognostisch ungünstigeres Krankheitsstadium hin.

Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes: Wie vorhergehend beschrieben, ist im späteren Verlauf des mCRPC das Krankheitsbild oft mit zunehmenden Schmerzen assoziiert. Eine Verzögerung der Entstehung eines relevanten tumorbedingten Schmerzes bedeutet eine längere Zeit ohne wesentliche körperliche und psychische Einschränkung und stellt damit einen patientenrelevanten Endpunkt dar, zudem ist tumorassoziierter Schmerz ein valider prognostischer Faktor (Armstrong et al., 2010b). Bei Patienten, die noch keine oder nur minimale tumorbedingte Schmerzen haben, ist eine Erfassung der Zeit bis zur Progression des schlimmsten Schmerzes gemessen anhand eines 2-Punkte-Anstiegs im BPI-SF klinisch sinnvoller als eine Erfassung der reinen Schmerzprogression, so dass dieser Endpunkt zusätzlich erfasst wurde.



Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Dieser Endpunkt wurde anhand des mehrfach validierten und mit dem Krankheitsverlauf gut korrelierenden FACT-P erfasst, der der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer PCa-Therapie unterziehen, dient (Esper et al., 1997; Carducci et al., 2005; Cella et al., 2009). Die bestevaluierte und derzeit bevorzugt eingesetzte Version ist Version 4. Ein Vergleich der Version 3 des Fragebogens, die durch (Esper et al., 1997) validiert worden ist, und der in der COU-AA-302 angewandten Version 4 zeigte, dass Version 4 des FACT-P eine zuverlässigere Beurteilung der funktionalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten ermöglicht als Version 3 und daher zur Datenerhebung bei PCa-Patienten bevorzugt werden sollte (Cella, 2012). Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten infolge des Tumorleidens bzw. einer hierfür notwendigen Therapie wider und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt zu werten.

Unerwünschte Ereignisse (UE): Das Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Therapie wurde im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Insbesondere bei einer Therapie, die in einem relativ frühen, noch symptomfreien bzw. -armen Krankheitsstadium angewandt wird, erscheint es wichtig, dass neben dem Ziel der Lebensverlängerung und einer langanhaltenden guten Lebensqualität, der Patient auch möglichst wenig durch unerwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen des Medikamentes eingeschränkt wird.

Zusätzlich zu den oben genannten patientenrelevanten Endpunkten, die sich wie in § 35b SGB V gefordert auf die Verbesserung des Gesundheitszustandes, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, eine Verringerung der Nebenwirkungen sowie eine Verbesserung der Lebensqualität beziehen, wurden die Surrogatparameter radiografisch bestätigtes progressionsfreies Überleben (rPFS) und Zeit bis zur PSA-Progression in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Radiografisch progressionsfreies Überleben (rPFS): Das rPFS ist ein Frühindikator für Arzt und Patient hinsichtlich der Wirksamkeit einer Therapie. Eine radiografische Progression im Stadium des mCRPC geht kurz- bzw. mittelfristig mit einer Zunahme an skelettalen Ereignissen infolge von zunehmenden Knochenmetastasen und lokalen Komplikationen infolge von Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen als auch einer Schmerzzunahme einher und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Das rPFS korreliert auch im Stadium des mCRPC mit weiteren patientenrelevanten Endpunkten und ist sowohl prognostisch als auch zur Mitentscheidung des weiteren therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag etabliert (Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012). Eine zuverlässige und starke Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben wurde für hormonelle Therapien wie z.B. Abirateron als auch für zytotoxische Therapien nachgewiesen (Scher et al., 2005; Scher et al., 2008; Ryan et al., 2011; Sonpavde et al., 2011; Armstrong et al., 2012). Auch in der vorliegenden Studie erfolgte eine Beurteilung der Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben auf individueller Ebene anhand der Spearman-Korrelation, welche einen Rho-Wert 0,72 ergab, was einer sehr guten Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben

entspricht (Ryan et al., 2012b). Im Auftrag von Janssen-Cilag erfolgt aktuell eine Validierung von rPFS bzw. PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben anhand von Validierungsmethoden auf individuellem als auch auf Studienlevel und basierend auf einem meta-analytischem Ansatz nach Burzykowski et al (Burzykowski et al., 2001; Burzykowski et al., 2004).

Zeit bis zur PSA-Progression: Das Prostataspezifische Antigen (PSA) dient als Biomarker bei Patienten mit PCa (Schroder, 2006). Der PSA-Wert korreliert auch in späten Stadien der Erkrankung, wie dem mCRPC, mit patientenrelevanten Endpunkten und ist sowohl prognostisch als auch zur Mitentscheidung des weiteren therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag etabliert und zudem einfach messbar (Scher et al., 2008) (Wirth et al., 2011; Armstrong et al., 2012; Heidenreich et al., 2012). Die Endpunkte Zeit bis zur PSA-Progression basierend auf PCWG2-Kriterien und PSA-Ansprechraten wurden daher in die Studienberichte der COU-AA-302 inkludiert. Bereits seit langem ist bekannt, dass das PSA das Ausmaß der Tumorerkrankung bei Patienten mit einem CRPC reflektiert (Vollmer et al., 1998). Prognostische Modelle inkludieren das PSA-Level als unabhängigen prognostischen Marker für die Gesamtmortalität (Halabi et al., 2003; Armstrong et al., 2007b; Oudard et al., 2007). Veränderungen im PSA-Wert können zudem auf eine Reduktion der Tumorlast und einen klinischen Nutzen infolge einer Therapie hindeuten (auch wenn dies bisher insbesondere für zytotoxische Chemotherapien nachgewiesen wurde (Armstrong et al., 2012)). Neben der Eignung des PSA-Wertes zur Therapieplanung und Verlaufskontrolle muss außerdem berücksichtigt werden, dass der PSA-Wert einen Nutzen auch dahingehend hat, den Patienten zu informieren und ihm prognostische Informationen zu seinem Krankheitsverlauf geben zu können (Scher et al., 1999; Petrylak et al., 2006).

Die Ergebnisse der COU-AA-302 zu den aufgeführten Endpunkten sowie Ergebnisse vorangegangener Phase I- und Phase-II-Studien wurden und werden in internationalen peer-reviewed Publikationen publiziert (O'Donnell et al., 2004; Attard et al., 2008; Attard et al., 2009). In allen Studien konnte gezeigt werden, dass mCRPC-Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, von einer Behandlung mit Abirateronacetat + P/P profitieren. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studien zeigt sich für mit Abirateronacetat + P/P behandelte Patienten ein klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Zusatznutzen.

Zusammenfassend sind die Daten des Gesamtüberlebens in der gesamten Studienpopulation und über alle anhand der Baseline-Kriterien präspezifizierten Subgruppen hinweg als valide und gültig zu werten. Auch für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte (Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie, Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS, Zeit bis zur PSA-Progression, Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes, Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität) zeigte sich in jeweils unterschiedlichem Ausmaß in allen präspezifizierten Subgruppen eine Verbesserung infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P. So wird eine signifikante Verzögerung bis zu einer tumorbedingt notwendigen Opiat- und Chemotherapie, eine Verlängerung der Zeit bis zum

Krankheitsprogress und eine Verzögerung der Schmerzprogression unter Abirateronacetat + P/P erzielt. Die unter Abirateronacetat + P/P erzielten klinisch bedeutsamen Verbesserungen gehen auch mit einer nachweislich höheren Lebensqualität des Patienten einher. Die in der COU-AA-302 unter Abirateronacetat + P/P beobachteten Nebenwirkungen befinden sich auf Placebo-Niveau, was die gute Verträglichkeit der Substanz unterstreicht. Insgesamt zeigt sich eine hohe Übereinstimmung der einzelnen Studienergebnisse zwischen den unterschiedlichen Datenschnitten, was als Indiz für eine hohe interne Validität der Studiendaten gelten kann.

Neben einer Beurteilung des Therapieeffektes in der Gesamtstudienpopulation und den präspezifizierten Subpopulationen erfolgten außerdem weiteren Untersuchungen basierend auf einer klinisch relevanten Patientenstratifizierung in eine Günstige-Prognose-Gruppe (Baseline-PSA-Wert  $\leq 114$  ng/mL und BPI 0/1) und eine Ungünstige-Prognose-Gruppe (Baseline-PSA-Wert  $>114$  ng/mL und/oder BPI 2/3). zeigte. Eine Stratifizierung der Studienpopulation in diese beiden Patientengruppen erfolgte anhand klinisch relevanter Parameter, die eine Unterteilung der Patienten im Hinblick auf Krankheitsschwere und -stadium innerhalb des Stadiums des mCRPC ermöglichen. Hierfür wurden im klinischen Alltag etablierte, in peer-reviewed Publikationen zum CRPC als prognostische oder prädiktive Parameter veröffentlichte und in Empfehlungen der Leitlinien als Kriterien für Therapieentscheidungen empfohlene Marker herangezogen. Da im klinischen Alltag vor allem der PSA-Wert zur Verlaufskontrolle bei PCa-Patienten und für Therapieentscheidungen verwendet wird, des Weiteren aber in der Regel auch das Vorhandensein einer klinischen Symptomatik zur Entscheidung herangezogen wird, ob die Notwendigkeit einer Therapie oder eines Therapiewechsels für einen Patienten besteht, wurden die beiden Parameter Baseline-PSA-Wert und Schmerz zur Stratifizierung der Studienpopulation angewandt. Beide Parameter gelten als valide prognostische Marker für das Gesamtüberleben im Stadium des metastasierten PCa, wurden bereits mehrfach publiziert und als prognostische Parameter in den Leitlinien veröffentlicht (Berthold et al., 2008; Armstrong et al., 2010b; Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012). Auch hinsichtlich der Beurteilung des Zusatznutzens in diesen beiden Patientenpopulationen sind die Ergebnisse der dargestellten Analysen als valide und geeignet zum Nachweis der Unterschiede anzusehen.

Auf Grund des konsequent umgesetzten Studiendesigns (Randomisierung, verdeckte Gruppeneinteilung, doppelte Verblindung, Placebo-Kontrolle) und der umfassenden und transparenten Auswertung mit ergebnisunabhängiger Berichterstattung ist das Verzerrungspotential der COU-AA-302 auf Studienebene als niedrig zu bewerten. Verzerrungen auf Studien- und Endpunktebene können somit mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die Studie und ihre Ergebnisse wurden in einer peer-reviewed Fachzeitschrift, dem New England Journal of Medicine (NEJM), veröffentlicht (Ryan et al., 2012b). Die Aussagekraft des Nachweises eines Zusatznutzens für die Patienten auf Basis der COU-AA-302 ist zusammenfassend als sehr hoch und damit als Beleg für den Zusatznutzen anzusehen.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Basierend auf einer Stratifizierung der Patientenpopulation anhand der klinischen relevanten Parameter PSA-Wert (erfasst anhand des Baseline-PSA-Wertes mit einem Grenzwert von 114 ng/mL) und Schmerz (erfasst anhand des BPI-Frage 3 unterteilt nach BPI 0/1 versus 2/3) wird das Ausmaß des Zusatznutzens für diese beiden Populationen nachfolgend zusammenfassen dargestellt. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt neben einer Beurteilung des Gesamtüberlebens anhand weiterer patientenrelevanter Endpunkte. Da neben einer reinen Verlängerung des Überlebens für den Patienten in einer palliativen Therapiesituation außerdem äußerst wichtig ist, dass die verlängerte Überlebenszeit auch mit einer höheren Lebensqualität, weniger belastenden Folgen und Komplikationen der primären Tumorerkrankung und einer geringeren Notwendigkeit weiterer belastender Therapien und Eingriffe assoziiert ist, wird mit der Darstellung zusätzlicher Endpunkte die Verlängerung der Lebenszeit in einen biologischen Kontext gebracht und weiteren patientenrelevanten Therapiezielen wie der Reduktion von Morbidität und Verbesserung der Lebensqualität Rechnung getragen.

Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe (Baseline-PSA-Wert  $\leq 114$  ng/mL und BPI 0/1) erzielten infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P ein signifikant besseres medianes

Gesamtüberleben als Patienten, die mit Placebo + P/P behandelt wurden, was der zweckmäßigen Vergleichstherapie eines abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der primären ADT entspricht (HR=0,608; 95% KI: 0,447; 0,828; p=0,0016). Für alle weiteren Endpunkte konnte ebenfalls ein signifikanter Nutzen durch eine Abirateronacetat-Therapie in dieser Günstige-Prognose-Gruppe nachgewiesen werden: so zeigte sich außerdem eine signifikante Verbesserung des rPFS (HR=0,468; 95% KI: 0,373; 0,586; p<0,0001), eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Opiattherapie (HR=0,738; 95% KI: 0,555; 0,982; p=0,0370), eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (HR=0,538; 95% KI: 0,420; 0,688; p<0,0001), eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad (HR=0,782; 95% KI: 0,645; 0,949; p=0,0126), eine signifikant verlängerte Zeit bis zur PSA-Progression (HR=0,427; 95% KI: 0,349; 0,522; p<0,0001), eine signifikant verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) (HR=0,706; 95% KI: 0,564; 0,885; p=0,0025), eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum Anstieg des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel) (HR=0,653; 95% KI: 0,439; 0,970; p=0,0347) und eine tendenziell verlängerte Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (HR=0,751; 95% KI: 0,543; 1,039; p=0,0833). Hinsichtlich der Anzahl der Patienten mit UE oder SUE oder UE, die zum Studienabbruch führten, fanden sich innerhalb dieser Patientengruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Studienpatienten, die dieser Günstige-Prognose-Gruppe angehörten, profitierten folglich nicht nur deutlich hinsichtlich einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, sondern auch hinsichtlich aller anderen in dieser Studie erhobenen patientenrelevanten Endpunkte ohne des Risikos eines größeren Schadens bezüglich unerwünschter Ereignisse.

Patienten, die der Ungünstige-Prognose-Gruppe angehören, zeigten unter einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P einen nicht signifikanten Trend für ein längeres Gesamtüberleben als Patienten unter einer Therapie mit Placebo + P/P, was der zweckmäßigen Vergleichstherapie eines abwartenden Vorgehens unter Beibehaltung der primären ADT entspricht (HR=0,966; 95% KI: 0,758; 1,230; p=0,7776). Daneben wurden durch eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P auch in dieser Patientengruppe patientenrelevante Endpunkte der Kategorie Morbidität signifikant verbessert. Eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P resultierte auch in dieser Patientengruppe in einer signifikanten Verbesserung des rPFS (HR=0,589; 95% KI: 0,473; 0,733; p<0,0001), einer signifikant verlängerten Zeit bis zur Opiattherapie (HR=0,689; 95% KI: 0,544; 0,874; p=0,0021), einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie (HR=0,663; 95% KI: 0,529; 0,832; p=0,0004) und einer signifikant verlängerten Zeit bis zur PSA-Progression (HR=0,646; 95% KI: 0,524; 0,795; p<0,0001). Die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um  $\geq 1$  Grad (HR=0,871; 95% KI: 0,722; 1,050; p=0,1481), die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score) (HR=0,920; 95% KI: 0,730; 1,160; p=0,4806), die Zeit bis zum Anstieg des durchschnittlichen Schmerzes (2-Punkte-Regel) (HR=0,689; 95% KI: 0,411; 1,156; p=0,1584) und die Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes (HR=0,800; 95% KI: 0,558; 1,147; p=0,2243) wurden in dieser Patientengruppe tendenziell, aber nicht signifikant durch eine Therapie mit Abirateronacetat + P/P verlängert. Signifikante Unterschiede in der Verteilung von UE und SUE zwischen Patienten, die mit Abirateronacetat + P/P behandelt

wurden, und Patienten, die mit Placebo + P/P behandelt wurden, fanden sich in dieser Patientengruppe nur bei den UE die zum Therapieabbruch führten. Nur in den UE, die zum Behandlungsabbruch führten, zeigte sich ein geringfügig größerer Schaden durch Abirateronacetat + P/P mit einem RR von 1,640 (95% KI: 1,006; 2,674). Folglich profitierten Studienpatienten, die der Ungünstige-Prognose-Gruppe angehörten, ebenfalls sehr deutlich von einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P, wenn man die Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt, wie beispielsweise Zeit bis zur Opiattherapie, Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie oder Zeit bis zur PSA-Progression, und nur tendenziell hinsichtlich einer Verbesserung des Gesamtüberleben.

Damit ergeben sich für die gesamte Studienpopulation, also für Patienten der Günstige-Prognose-Gruppe als auch für Patienten der Ungünstige-Prognose-Gruppe, signifikante Vorteile infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P gegenüber Patienten unter abwartendem Vorgehen unter Beibehaltung der primären ADT.

Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Günstige-Prognose-Gruppe

	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	HR 0,608 [0,447; 0,828] Medianes Überleben (Monate): <i>NE vs. NE</i> p=0,0016 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität Zusatznutzen Ausmaß : erheblich
<b>Morbidität</b>		
rPFS	HR 0,468 [0,373; 0,586] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): <i>19,3 vs. 10,8</i> p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : erheblich
Zeit bis zur Opiattherapie	HR 0,738 [0,555; 0,982] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): <i>NE vs. NE</i> p=0,0370 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : gering
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	HR 0,538 [0,420; 0,688] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): <i>NE vs. 20,9</i> p<0.0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : erheblich
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad	HR 0,782 [0,645; 0,949] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): <i>14,7 vs. 11,7</i> p=0,0126 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : gering

	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
Zeit bis zur PSA Progression	HR 0,427 [0,349; 0,523] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 13,9 vs. 5,6 p<0.0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : erheblich
Zeit bis zur Schmerzprogression	HR 0,653 [0,439; 0,970] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): NE vs. NE p=0,0374 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : gering
Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes	HR=0,751 [0,543; 1,039] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): NE vs. NE p=0,0833 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score)	HR 0,706 [0,564; 0,885] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 16,6 vs. 8,5 p=0,0025 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen Ausmaß : beträchtlich
<b>Sicherheit</b>		
Unerwünschte Ereignisse	RR 1,022 [0,997; 1,048] Inzidenzrate 99% vs. 97% p=0,08	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3-4)	RR 1,067 [0,887; 1,282] Inzidenzrate 46% vs. 43% p=0,49	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR 1,238 [0,964; 1,589] Inzidenzrate 34% vs. 28% p=0,09	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt



	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 0,699 [0,398; 1,227] Inzidenzrate 7% vs. 10% p=0,21	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt

Tabelle 4-77: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Ungünstige-Prognose-Gruppe

	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität	HR 0,966 [0,758; 1,230] Medianes Überleben (Monate): 26,6 vs. 26,1 p=0,7776 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Mortalität Kein Zusatznutzen belegt
<b>Morbidität</b>		
rPFS	HR 0,589 [0,473; 0,733] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 11,0 vs. 5,7 p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : erheblich
Zeit bis zur Opiattherapie	HR 0,689 [0,544; 0,874] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 23,7 vs. 16,7 p=0,0021 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : beträchtlich
Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie	HR 0,663 [0,529; 0,832] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 19,8 vs. 13,0 p=0,0004 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : beträchtlich
Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad	HR 0,871 [0,722; 1,050] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 11,5 vs. 9,5 p=0,1481 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Kein Zusatznutzen belegt

	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
Zeit bis zur PSA Progression	HR 0,646 [0,524; 0,795] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 8,3 vs. 5,5 p<0.0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß : beträchtlich
Zeit bis zur Schmerzprogression	HR 0,689 [0,411; 1,156] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): NE vs. NE p=0,1584 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Kein Zusatznutzen belegt
Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes	HR=0,800 [0,558; 1,147] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): NE vs. NE p=0,2243 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Morbidität Kein Zusatznutzen belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P (Gesamt Score)	HR 0,920 [0,730; 1,160] Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate): 11,0 vs. 6,4 p=0,4806 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität Kein Zusatznutzen belegt
<b>Sicherheit</b>		
Unerwünschte Ereignisse	RR 1,008 [0,982; 1,035] Inzidenzrate 98% vs. 97% p=0,55	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Unerwünschte Ereignisse (Grad 3-4)	RR 1,149 [0,974; 1,355] Inzidenzrate 55% vs. 48% p=0,10	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	RR 1,175 [0,935; 1,477] Inzidenzrate	Kein geringerer oder größerer Schaden belegt

	<b>Effektschätzer [95% KI] / Ereignisanteil / p-Wert / Wahrscheinlichkeit</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
	39% vs. 33% p=0,17	
Unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten	RR 1,640 [1,006; 2,674] Inzidenzrate 14% vs. 9% p=0,05	Endpunktkategorie: Unerwünschte Ereignisse Größerer Schaden mit Ausmaß: gering

Tabelle 4-78: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen: Abirateronacetat + P/P + vs. Abwartendes Vorgehen + ADT (Günstige-Prognose-Gruppe)

<b>Günstige-Prognose-Gruppe</b>	
<b>Positive Effekte</b>	<b>Negative Effekte</b>
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich (Überlebensdauer: Gesamtüberleben)	Keine
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: rPFS)	
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur Opiattherapie)	
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie)	
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um $\geq 1$ Grad)	
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur PSA- Progression)	
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur Schmerzprogression)	
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß gering (Lebensqualität: Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-P Gesamt Score)	

Tabelle 4-79: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen: Abirateronacetat + P/P + ADT vs. Abwartendes Vorgehen + ADT (Ungünstige-Prognose-Gruppe)

Ungünstige-Prognose-Gruppe	
Positive Effekte	Negative Effekte
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß erheblich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: rPFS)	Beleg für einen größeren Schaden - Ausmaß gering (Anzahl UE, die zum Behandlungsabbruch führten)
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur Opiattherapie)	
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie)	
Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen: Zeit bis zur PSA- Progression)	

In der Gesamtschau zeigt sich in der gesamten Studienpopulation ein Beleg für einen Zusatznutzen für die Patienten infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P.

Für die Günstige-Prognose-Gruppe (Baseline-PSA  $\leq 114$  ng/mL und BPI 0/1) zeigt sich mit einer Verbesserung im Gesamtüberleben und in allen anderen patientenrelevanten Endpunkten und ohne größere Schäden ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen (Tabelle 4-78).

Für die Ungünstige-Prognose-Gruppe (Baseline-PSA  $>114$  ng/mL und/oder BPI 2/3) lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen basierend auf patientenrelevanten Endpunkten wie der Zeit bis zur Opiattherapie und Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie belegen (Tabelle 4-79) und trotz eines geringfügig größeren Schadens in einer UE Kategorie ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

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

*Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Für folgende Patientengruppen wurde ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen belegt:

Patienten mit einem mCRPC und symptomatischem bzw. mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, profitieren von einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P.

Nach Abwägung der positiven und negativen Nutzenaspekte ist für Patienten in diesem Krankheitsstadium, deren PSA-Wert zum Zeitpunkt des Therapiebeginns maximal einen Wert von 114 ng/mL erreicht und die gleichzeitig einen BPI-Score von 0 oder 1 haben (Günstige-Prognose-Gruppe) ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies folgt aus der Definition eines „erheblichen Zusatznutzens“ in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt demnach vor, wenn „eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierlevanten Nutzens“ (§ 5 (7), 1 Kapitel 5 Verfahrensordnung) erreicht wird. Für die „Günstige-Prognose-Gruppe“ liegt eine solche Verbesserung vor, insbesondere was die erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer angeht, die ebenfalls ein Definitionsmerkmal eines erheblichen Zusatznutzens ist. Zwar ist das mediane Überleben in der mit Abirateronacetat behandelten Gruppe noch nicht erreicht, Prognosen anhand einer durchgeführten Extrapolation der Ergebnisse deuten allerdings darauf hin, dass es 4,5 bis 5 Jahre betragen kann. Für die „Günstige-Prognose-Gruppe“ steht damit erstmals ein wirkungsvolles Arzneimittel zur Verfügung, das Auswirkung auf mehrere patientenrelevante Endpunkte hat und damit die Behandlungschancen für diese Gruppe dramatisch verbessert.

Auch für alle anderen Patienten, also Patienten, die eine PSA-Wert zu Beginn der Therapie von mehr als 114 ng/mL und/oder eine BPI-Score von 2 oder 3 hatten (Ungünstige-Prognose-Gruppe) ist nach Abwägung der positiven und negativen Nutzenaspekte ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen infolge einer Therapie mit Abirateronacetat + P/P gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, im Sinne einer „bisher nicht erreichte(n) deutliche(n) Verbesserung des therapierlevanten Nutzens“ (§ 5 (7), 2. Kapitel 5 Verfahrensordnung des G-BA). Insbesondere die deutlich verlängerte Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie sowie bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie ermöglichen es dem Patienten, Nebenwirkungen und Folgen, die aufgrund dieser Therapien auftreten und den Patienten teilweise stark beeinträchtigen können, für erhebliche Zeiträume zu vermeiden. Gleichzeitig treten keine neuen Nebenwirkungen auf.

Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<p>Günstige-Prognose-Gruppe: Erwachsene Männer mit mCRPC nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist und die der Günstige-Prognose-Gruppe angehören (Baseline-PSA-Wert <math>\leq 114</math> ng/mL und BPI 0/1)</p>	<p>Insgesamt Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen</p> <p>Im Einzelnen:</p> <p>Erheblicher Zusatznutzen: Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens noch nicht erreicht (p=0,0016; HR=0,608)</p> <p>Erheblicher Zusatznutzen: Verlängerung des rPFS im Median um 8,5 Monate (19,3 Monate vs. 10,8 Monate; p&lt;0,0001; HR=0,468)</p> <p>Geringer Zusatznutzen: Verlängerung der medianen Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie noch nicht erreicht (p=0,0370; HR=0,738)</p> <p>Erheblicher Zusatznutzen: Verlängerung der medianen Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie noch nicht erreicht (p&lt;0,0001; HR=0,538)</p> <p>Geringer Zusatznutzen: Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um <math>\geq 1</math> Grad im Median um 3 Monate (14,7 Monate vs. 11,7 Monate; p=0,0126; HR=0,782)</p> <p>Erheblicher Zusatznutzen: Verlängerung der Zeit bis zur PSA-Progression im Median um 8,3 Monate (13,9 Monate vs. 5,6 Monate; p&lt;0,0001; HR=0,427)</p> <p>Geringer Zusatznutzen: Verlängerung der medianen Zeit bis zur Schmerzprogression noch nicht erreicht (p=0,0347; HR=0,653)</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt: Verlängerung der medianen Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes noch nicht erreicht (p=0,0833; HR=0,751)</p> <p>Beträchtlicher Zusatznutzen: Abirateronacetat + P/P konnte in allen sechs Subskalen der FACT-P mit Ausnahme der Social/Family Well-Being-Subskala und im FACT-P-Gesamtscore eine signifikante Verbesserung zeigen, Die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde im Median um 8,1 Monate verlängert (16,6 Monate vs. 8,5 Monate; p=0,0025; HR=0,706)</p> <p>Erheblicher Zusatznutzen: Gute Verträglichkeit bei weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen</p> <p>Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass</p>



Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
	Abirateronacetat + P/P einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen in der Gruppe der Patienten mit einem Baseline-PSA-Wert $\leq 114$ ng/mL und einem BPI-Score 0 oder 1 hat.
Ungünstige-Prognose-Gruppe: Erwachsene Männer mit mCRPC nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist und die der Ungünstige-Prognose-Gruppe angehören (Baseline-PSA-Wert $>114$ ng/ml und/oder BPI 2/3)	<p>Insgesamt Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>Im Einzelnen:</p> <p>Nicht signifikanter Zusatznutzen: Verlängerung der Gesamtüberlebens im Median um 0,5 Monate (26,6 Monate vs. 26,1 Monate; <math>p=0,7776</math>; HR=0,966)</p> <p>Erheblicher Zusatznutzen: Verlängerung des rPFS im Median um 5,3 Monate (11,0 Monate vs. 5,7 Monate; <math>p&lt;0,0001</math>; HR=0,589)</p> <p>Beträchtlicher Zusatznutzen: Verlängerung der Zeit bis zur Opiattherapie im Median um 7 Monate (23,7 Monate vs. 16,7 Monate; <math>p=0,0021</math>; HR=0,689)</p> <p>Beträchtlicher Zusatznutzen: Verlängerung der Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie im Median um 6,8 Monate (19,8 Monate vs. 13,0 Monate; <math>p=0,0004</math>; HR=0,663)</p> <p>Nicht signifikanter Zusatznutzen: Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS um <math>\geq 1</math> Grad im Median um 2 Monate (11,5 Monate vs. 9,5 Monate; <math>p=0,1481</math>; HR=0,871)</p> <p>Beträchtlicher Zusatznutzen: Verlängerung der Zeit bis zur PSA-Progression im Median um 2,8 Monate (8,3 Monate vs. 5,5 Monate; <math>p&lt;0,0001</math>; HR=0,646)</p> <p>Geringer Zusatznutzen: Verlängerung der medianen Zeit bis zur Schmerzprogression noch nicht erreicht (<math>p=0,1584</math>; HR=0,689)</p> <p>Zusatznutzen nicht belegt: Verlängerung der medianen Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes noch nicht erreicht (<math>p=0,2243</math>; HR=0,800)</p> <p>Nicht signifikanter Zusatznutzen: Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Median um 4,6 Monate (11,0 Monate vs. 6,4 Monate; <math>p=0,4806</math>; HR=0,920)</p> <p>Kein Schaden*</p> <p>Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass Abirateronacetat + P/P einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Gruppe der Patienten mit einem Baseline-PSA-Wert <math>&gt;114</math> ng/mL und/oder</p>

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
	einem BPI-Score 2 oder 3 hat.

\*Lediglich statistisch signifikanter Unterschied bei unerwünschten Ereignissen die zum Studienabbruch führten.

mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; ADT: Androgenentzugstherapie; PSA: Prostataspezifisches Antigen; BPI: Brief Pain Inventory; HR: Hazard-Ratio; rPFS: radiografisch progressionsfreies Überleben; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; P/P: Prednison oder Prednisolon; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-81: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

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.*

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers liegen zum Zeitpunkt der Bewertung valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

*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.*

Neben einer Bewertung des Gesamtüberlebens als primärem Endpunkt und der Zeit bis Initiierung einer Chemotherapie, der Zeit bis zur Opiattherapie, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS, der Zeit bis zum Anstieg der Schmerzprogression und -intensität und des Auftretens von UE zur Beurteilung eines direkt durch den Patienten wahrnehmbaren therapeutischen Effekts durch Abirateronacetat + P/P wurden weitere Surrogatendpunkte (rPFS, Zeit bis zur PSA-Progression), die für den Patienten indirekt wahrnehmbar sind, in der COU-AA-302-Studie gemessen.

Eine Beurteilung des Therapieeffektes nicht nur mit Hilfe der Erfassung des objektiv erfassbaren und validen Endpunktes Gesamtüberleben, sondern ergänzt durch eine Analyse weiterer Endpunkte erscheint insbesondere für Studien in relativ frühen Krankheitsstadien einer Erkrankung sinnvoll, in denen eine isolierte Beurteilung der Wirksamkeit einer einzelnen Therapie aufgrund nachfolgender effektiver Therapien nur anhand einer Beurteilung des Gesamtüberlebens nur unzureichend möglich ist. Diese Schwierigkeit besteht im Gegensatz zu Studien, die Therapien in finalen Stadien einer Tumorerkrankung überprüfen, wie es z.B. in der COU-AA-301 (de Bono et al., 2011) oder der TAX327 (Tannock et al., 2004) der Fall war, in der die Studienpatienten in den meisten Fällen keine weiteren effektiven und das Gesamtüberleben beeinflussende Folgetherapien mehr erhielten. In der COU-AA-302, hatten beispielsweise zum Zeitpunkt der IA2 wesentlich mehr Placebo-Patienten (ca. 60%) als Abirateronacetat-Patienten (ca. 40%) eine oder mehrere Folgetherapien aufgrund eines Krankheitsfortschritts erhalten. Zusätzlich bestand in der COU-AA-302 ab der IA2 nach der Empfehlung zur Entblindung der Studie durch das IDMC die Möglichkeit für Patienten, vom Placebo-Arm in den Therapiearm der Studie zu wechseln. Dieser sogenannte „cross-over“ birgt zusätzlich die Möglichkeit einer „Verfälschung“ des Endpunktes Gesamtüberleben zugunsten des Placebo- und zu Ungunsten des Abirateronacetat-Arms. Unabhängig davon ist mit einer Beurteilung des Gesamtüberlebens keine Aussage hinsichtlich des krebsspezifischen Überlebens möglich. Mit der Darstellung zusätzlicher Surrogatendpunkte und patientenrelevanter Endpunkte wird daher das Gesamtüberleben in einen biologischen Kontext gebracht und weiteren patientenrelevanten Therapiezielen wie der Reduktion von Morbidität und Verbesserung der Lebensqualität Rechnung getragen.

Aus den genannten Gründen erscheint es daher für klinische Phase-III-Studien im frühen Verlauf des mCRPC sinnvoll und gerechtfertigt, auch zu überprüfen, ob der Patient neben einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und weiterer patientenrelevanter Endpunkte zusätzlich eine Verbesserung von Surrogatendpunkten für einen Therapieerfolg infolge einer Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfährt.

In der COU-AA-302 wurden auch die Endpunkte rPFS, Zeit bis zur PSA-Progression und PSA-Ansprechen neben ihrer Funktion als Surrogat als patientenrelevante Endpunkte angesehen. Obwohl der Patient infolge einer Veränderung der Parameter rPFS und Zeit bis zur PSA-Progression keine direkte und unmittelbare Auswirkung erfährt, sind diese Endpunkte dennoch aus den im Folgenden aufgeführten Gründen als patientenrelevant anzusehen.

1. Zeit bis zur PSA-Progression/PSA-Ansprechrage: Die Messung und Kontrolle des PSA-Wertes dient neben seiner Funktion zur Verlaufskontrolle der Tumorerkrankung und zur Therapieplanung unter anderem auch dazu, Patienten hinsichtlich ihres Krankheitsverlaufes und ihrer Prognose zu informieren, und besitzt damit einen deutlichen praktischen und patientenrelevanten Nutzen (Scher et al., 1999; Petrylak et al., 2006). Das PSA dient als Biomarker bei PCa-Patienten und ermöglicht mittelfristig eine Beurteilung des Ansprechens auf eine Therapie und eine Beurteilung der Krankheitsprogression (Freedland et al., 2005). Der PSA-Wert korreliert auch in späteren Stadien der Erkrankung des mCRPC mit patientenrelevanten Endpunkten und ist sowohl prognostisch als auch zur Mitentscheidung des weiteren therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag etabliert und zudem routinemäßig und einfach durch eine Blutuntersuchung messbar (Petrylak et al., 2006; Armstrong et al., 2007a; Scher et al., 2008; Wirth et al., 2011; Armstrong et al., 2012; Heidenreich et al., 2012). Die Surrogatparameter Zeit bis zur PSA-Progression basierend auf PCWG2-Kriterien und PSA-Ansprechrage wurden in die Studienberichte der COU-AA-302 inkludiert, da das PSA einen wichtigen und gängigen, im klinischen Alltag regulär eingesetzten und etablierten Tumormarker zur Verlaufsbeurteilung in der Therapie des PCa und zur Stratifizierung von Patienten vor einer Therapieentscheidung darstellt. Bereits seit langem ist bekannt, dass das PSA das Ausmaß der Tumorerkrankung bei Patienten mit einem CRPC reflektiert (Vollmer et al., 1998). Prognostische Modelle inkludieren den PSA-Wert als unabhängigen prognostischen Marker für die Gesamtmortalität (Halabi et al., 2003; Armstrong et al., 2007b; Oudard et al., 2007). Veränderungen im PSA-Wert können zudem auf eine Reduktion der Tumorlast und einen klinischen Nutzen infolge einer Therapie hindeuten (wenn dies auch bisher insbesondere für zytotoxische Chemotherapien nachgewiesen wurde).
2. Radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS): Das rPFS ist ein Frühindikator für Arzt und Patient hinsichtlich der Wirksamkeit einer Therapie. Das rPFS geht im Krankheitsstadium des mCRPC, in dem mehr als 70% der Patienten (in der Studienpopulation der COU-AA-302 mehr als 80%) bereits Knochenmetastasen und in den meisten Fällen Lymphknotenmetastasen im kleinen Becken haben (Coleman, 2006), kurz- bzw. mittelfristig auch mit direkt für den Patienten spürbaren Auswirkungen einher. Eine radiografische Progression führt im weiteren Verlauf regulär zu skelettalen Ereignissen (pathologische Frakturen, zunehmende Schmerzen bis zur Querschnittsymptomatik) infolge von zunehmenden Knochenmetastasen und zu lokalen Komplikationen infolge von

Lymphknoten- oder Weichteilmetastasen als auch einer Schmerzzunahme einher und ist daher als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Im Rahmen von klinischen Studien erfolgt eine Beurteilung des rPFS mit Hilfe bildgebender Verfahren (CT, MRT, Skelettszintigramm) zur Dokumentation der Tumorlast bzw. der Größe, Anzahl und Manifestation von Metastasen. Das rPFS korreliert auch im Stadium des mCRPC mit weiteren patientenrelevanten Endpunkten und ist zudem prognostisch als auch zur Mitentscheidung des weiteren therapeutischen Vorgehens im klinischen Alltag etabliert und auch in dieser Hinsicht als patientenrelevant anzusehen (Wirth et al., 2011; Heidenreich et al., 2012). Eine zuverlässige und starke Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben wurde für hormonelle Therapien wie z.B. Abirateronacetat als auch für zytotoxische Therapien nachgewiesen (Scher et al., 2005; Scher et al., 2008; Ryan et al., 2011; Sonpavde et al., 2011; Armstrong et al., 2012). In der vorliegenden Studie erfolgte außerdem eine Beurteilung der Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben auf individueller Ebene anhand der Spearman-Korrelation, welche einen Rho-Wert 0,72 ergab, was einer sehr guten Korrelation zwischen rPFS und Gesamtüberleben entspricht (Ryan et al., 2012b). Auch bei anderen urologischen Tumoren (z.B. metastasiertes Nierenzellkarzinom) gilt das PFS als adäquater primärer Endpunkt zur Beurteilung einer Wirksamkeit von Therapien und als Surrogat für das Gesamtüberleben. So konnte beispielsweise für das metastasierte Nierenzellkarzinom in den Zulassungsstudien der bisher in dieser Indikation zugelassenen Substanzen (mit Ausnahme einer einzigen Zulassungsstudie) keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Anwendung einer zielgerichteten Therapie, jedoch immer eine Verzögerung der Progression nachgewiesen werden. Dennoch zeigt sich in aktuellen retrospektiven Nachbeobachtungsauswertungen ehemaliger Studienpatienten der Zulassungsstudien mittlerweile auch ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben unter sequenzieller Therapie.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.*

Studie	Titel	Datenquelle
COU-AA-302	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Abirateron Acetate Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Subjects With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.	(Janssen-Cilag GmbH, 2012c; Janssen-Cilag GmbH, 2012b; Janssen-Cilag GmbH, 2012a; Janssen Research & Development, 2012a; Janssen Research & Development, 2012b; Janssen Research & Development, 2012e)

#### 4.7 Referenzliste

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

- [1] Armstrong, A., Garrett-Mayer, E., de Wit, R., et al. 2010a. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 16, 203-11.
- [2] Armstrong, A. J., Garrett-Mayer, E., Ou Yang, Y. C., et al. 2007a. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 3965-70.
- [3] Armstrong, A. J., Garrett-Mayer, E. S., Yang, Y. C., et al. 2007b. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* [Online], 13. Verfügbar: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/21/6396.full.pdf+html> [Aufgerufen am 03.12.2012].
- [4] Armstrong, A. J., Tannock, I. F., de Wit, R., et al. 2010b. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *European journal of cancer*, 46, 517-25.
- [5] Armstrong, A. J., Eisenberger, M. A., Halabi, S., et al. 2012. Biomarkers in the management and treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *European urology*, 61, 549-59.
- [6] Askew, R., Xing, Y., Palmer, J., et al. 2009. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 12, 1144-50.
- [7] Atkinson, T. M., Mendoza, T. R., Sit, L., et al. 2010. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. *Pain medicine*, 11, 337-46.



- [8] Attard, G., Reid, A. H., Yap, T. A., et al. 2008. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 4563-71.
- [9] Attard, G., Reid, A., A'Hern, R., et al. 2009. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 3742-8.
- [10] Berthold, D. R., Pond, G. R., Soban, F., et al. 2008. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 242-5.
- [11] Branson, M. & Whitehead, J. 2002. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Statistics in medicine*, 21, 2449-63.
- [12] Burzykowski, T., Molenberghs, G., Buyse, M., et al. 2001. Validation of surrogate end points in multiple randomized clinical trials with failure time end points. *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, 50, 405-22.
- [13] Burzykowski, T., Molenberghs, G. & Buyse, M. 2004. The validation of surrogate end points by using data from randomized clinical trials: a case-study in advanced colorectal cancer. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 167, 103-24.
- [14] Carducci, M. A., Nelson, J. B., Vogelzang, N. J., et al. 2005. Determination of clinically meaningful change (CMC) for functional assessment of cancer therapy-prostate (FACT-P). *Journal of Clinical Oncology, 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings*, 23, No. 16S 8077.
- [15] Casey, R. G., Corcoran, N. M. & Goldenberg, S. L. 2012. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. *Asian journal of andrology*, 14, 226-31.
- [16] Cella, D. 1997. *FACIT Manual: Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System (Version 4.0)*.
- [17] Cella, D., Eton, D., Fairclough, D., et al. 2002a. What is a clinically meaningful change on the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) Questionnaire? Results from Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study 5592. *J Clin Epidemiol*, 55, 285-95.
- [18] Cella, D., Eton, D., Lai, J., et al. 2002b. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*, 24, 547-61.
- [19] Cella, D., Zagari, M. J., Vondoros, C., et al. 2003. Epoetin alfa treatment results in clinically significant improvements in quality of life in anemic cancer patients when referenced to the general population. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21, 366-73.
- [20] Cella, D., Kallich, J., McDermott, A., et al. 2004. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 15, 979-86.
- [21] Cella, D., Nichol, M. B., Eton, D., et al. 2009. 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 in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 12, 124-9.
- [22] Cella, D. 2012. The validity of version 4 of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (FACT-P).
- [23] Cheng, K. K. & Lee, D. T. 2011. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 78, 127-37.
- [24] Cleeland, C. S. 2009. The Brief Pain Inventory - User Guide. Verfügbar: [http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/BPI\\_UserGuide.pdf](http://www.mdanderson.org/education-and-research/departments-programs-and-labs/departments-and-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/BPI_UserGuide.pdf) [Aufgerufen am 11.01.2013].
- [25] clinicaltrials.gov. 2012a. *Study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with chemo-naive metastatic castration-resistant prostate cancer* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01591122> [Aufgerufen am 11.12.2012].
- [26] clinicaltrials.gov. 2012b. *Abiraterone acetate in asymptomatic or mildly symptomatic patients with metastatic castration-resistant prostate cancer* [Online]. Adresse: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00887198> [Aufgerufen am 11.12.2012].
- [27] Coleman, R. E. 2006. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* [Online], 12. Verfügbar: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/12/20/6243s.full.pdf> [Aufgerufen am 03.12.2012].
- [28] Cougar Biotechnology Inc. 2010. Clinical Study Protocol: COU-AA-302 Version 2 Amendment 1 (April14, 2010).
- [29] Cougar Biotechnology Inc. 2011. Documentation of statistical methods and interim analysis plans for study COU-AA-302. 2011.
- [30] de Bono, J. S., Logothetis, C. J., Molina, A., et al. 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 364, 1995-2005.
- [31] Doyle-Lindrud, S. 2012. Managing side effects of the novel taxane cabazitaxel in castrate-resistant prostate cancer. *Clinical journal of oncology nursing*, 16, 286-91.
- [32] Dworkin, R., Turk, D., Wyrwich, K., et al. 2008. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*, 9, 105-21.
- [33] Eisenberger, M., Garrett-Mayer, E., Ou Yang, Y., et al. 2007. A multivariate prognostic nomogram incorporating PSA kinetics in hormone-refractory metastatic prostate cancer (HRPC). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25 (18S ASCO Annual Meeting Proceedings), 5058.
- [34] Ervik, B. & Asplund, K. 2012. Dealing with a troublesome body: a qualitative interview study of men's experiences living with prostate cancer treated with endocrine therapy. *European journal of oncology nursing : the official journal of European Oncology Nursing Society*, 16, 103-8.
- [35] Esper, P., Mo, F., Chodak, G., et al. 1997. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology*, 50, 920-8.
- [36] European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2006. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in

- Man (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2). Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017748.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017748.pdf) [Aufgerufen am 11.01.2013].
- [37] European Medicines Agency (EMA) - Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). 2001. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003657.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf) [Aufgerufen am 10.01.2013].
- [38] European Medicines Agency (EMA). 2008. Follow-up scientific advice - Abiraterone acetate (CB7630) (20 Nov 2008).
- [39] Fleming, M. T., Morris, M. J., Heller, G., et al. 2006. Post-therapy changes in PSA as an outcome measure in prostate cancer clinical trials. *Nature clinical practice. Oncology*, 3, 658-67.
- [40] Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., et al. 2005. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 294, 433-9.
- [41] Garland, S., Pelletier, G., Lawe, A., et al. 2011. Prospective evaluation of the reliability, validity, and minimally important difference of the functional assessment of cancer therapy-gastric (FACT-Ga) quality-of-life instrument. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.
- [42] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2012. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Abirateronacetat vom 29. März. *Bundesanzeiger* [Online]. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Abirateron\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1471/2012-03-29_AM-RL-XII_Abirateron_BAnz.pdf) [Aufgerufen am 10.01.2013].
- [43] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-043, Abirateronacetat Behandlung des Prostatakarzinoms.
- [44] Halabi, S., Small, E. J., Kantoff, P. W., et al. 2003. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21, 1232-7.
- [45] Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., et al. 2012. Guidelines on Prostate Cancer. Verfügbar: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf) [Aufgerufen am 13.12.2012].
- [46] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 (Stand 23.09.2011). Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf) [Aufgerufen am 11.01.2013].
- [47] International Agency for Research in Cancer (IARC). 2012. *Fast Stats Globocan 2008* [Online]. Adresse: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=276> [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [48] Janssen-Cilag GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Abirateronacetat (Zytiga®). Verfügbar: <http://www.g->

- [ba.de/institution/sys/suche/ergebnis/?suche%5Bsuchbegriff%5D=dossier+zytiga&suche%5Boffset%5D=0&suche%5Bsortierung%5D=relevanz&suche%5Bkategorie%5D=alle](http://www.fachinfo.de/institution/sys/suche/ergebnis/?suche%5Bsuchbegriff%5D=dossier+zytiga&suche%5Boffset%5D=0&suche%5Bsortierung%5D=relevanz&suche%5Bkategorie%5D=alle) [Aufgerufen am 12.12.2012].
- [49] Janssen-Cilag GmbH. 2012a. Eigene Berechnung von Subgruppenanalysen für die Gruppen Günstige-Prognose-Gruppe vs. Ungünstige-Prognose-Gruppe für alle betrachteten Endpunkte (Interaktionstest zwischen Behandlung und Prognose) - Statistischer Output.
- [50] Janssen-Cilag GmbH. 2012b. Eigene Berechnung von Interaktionstests zur Überprüfung von Wechselwirkungen zwischen Therapie und Subgruppen für den koprimären Endpunkt rPFS- Statistischer Output.
- [51] Janssen-Cilag GmbH. 2012c. Eigene Berechnung von Interaktionstests zur Überprüfung von Wechselwirkungen zwischen Therapie und Subgruppen für den koprimären Endpunkt Gesamtüberleben- Statistischer Output.
- [52] Janssen-Cilag GmbH. 2013. Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften/SPC) Zytiga 250 mg (Stand: Januar 2013). Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 07.01.2013].
- [53] Janssen Research & Development. 2012a. Clinical study report COU-AA-302, 20 December 2011 data cut-off. A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of abiraterone acetate plus prednisone in asymptomatic or mildly symptomatic subjects with metastatic castration-resistant prostate cancer.
- [54] Janssen Research & Development. 2012b. Clinical study report of updated data from study COU-AA-302, 22 May 2012 data cutoff.
- [55] Janssen Research & Development. 2012c. Rücklaufquote des FACT-P-Fragebogens in den jeweiligen Therapiezyklen (COU-AA-302; Interimsanalyse 2; ITT-Analyse).
- [56] Janssen Research & Development. 2012d. Rücklaufquote des FACT-P-Fragebogens in den jeweiligen Therapiezyklen (COU-AA-302; Interimsanalyse 3; ITT-Analyse).
- [57] Janssen Research & Development 2012e. Messwiederholungsmodelle für BPI und FACT-P (Studie COU-AA-302, Interimsanalyse 2, ITT-Analyse).
- [58] Janssen Research & Development. 2012f. Kumulative Rücklaufquote des BPI-SF in den jeweiligen Therapiezyklen (COU-AA-302; Interimsanalyse 3; ITT-Analyse).
- [59] Lein, M., Miller, K., Wirth, M., et al. 2009. Bone turnover markers as predictive tools for skeletal complications in men with metastatic prostate cancer treated with zoledronic acid. *The Prostate*, 69, 624-32.
- [60] May, M., Fritsche, H. M., Gilfrich, C., et al. 2011. [Influence of older age on survival after radical cystectomy due to urothelial carcinoma of the bladder: survival analysis of a German multi-centre study after curative treatment of urothelial carcinoma of the bladder]. *Der Urologe. Ausg. A*, 50, 821-9.
- [61] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). 2008. Scientific advice - Abiraterone acetate (13 Aug, 2008).
- [62] Moul, J. W. & Dawson, N. 2012. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. *Cancer investigation*, 30, 1-12.
- [63] National Cancer Institute (NCI). 2006. Common Terminology Criteria for Advers Events (NCI CTCAE) Version 3.0
- [64] O'Donnell, A., Judson, I., Dowsett, M., et al. 2004. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *British journal of cancer*, 90, 2317-25.

- [65] Oudard, S., Banu, E., Scotte, F., et al. 2007. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 18, 1828-33.
- [66] Petrylak, D. P., Ankerst, D. P., Jiang, C. S., et al. 2006. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *Journal of the National Cancer Institute*, 98, 516-21.
- [67] Pollen, J. J., Witztum, K. F. & Ashburn, W. L. 1984. The flare phenomenon on radionuclide bone scan in metastatic prostate cancer. *AJR. American journal of roentgenology*, 142, 773-6.
- [68] Porres, D., Pfister, D., Labanaris, A. P., et al. 2012. [Robot-assisted radical prostatectomy in elderly patients: surgical, oncological and functional outcomes]. *Der Urologe. Ausg. A*, 51, 1424-31.
- [69] Robert Koch Institut (RKI) & Gesellschaft der Epidemiologischem Krebsregister in Deutschland (GEKID). 2012. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. Verfügbar:  
[http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2012/krebs\\_in\\_deutschland\\_2012.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?blob=publicationFile) [Aufgerufen am 05.12.2012].
- [70] Robins, J. M. & Tsiatis, A. A. 1991. Correcting for non-compliance in randomized trials using Rank Preserving Structural Failure Time models. *Commun Statist Theroy Meth*, 20, 2609-2631.
- [71] Ryan, C. J., Shah, S., Efstathiou, E., et al. 2011. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 17, 4854-61.
- [72] Ryan, C. J., Morris, M. J., Molina, A., et al. 2012a. Association of radiographic progression-free survival (rPFS) adapted from prostate cancer working group 2(PCWG2) consensus criteria with overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results from COU-AA-302. (Oral Presentation at the ESMO Conference).
- [73] Ryan, C. J., Smith, M. R., de Bono, J. S., et al. 2012b. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*.
- [74] Scher, H. I., Kelly, W. M., Zhang, Z. F., et al. 1999. Post-therapy serum prostate-specific antigen level and survival in patients with androgen-independent prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 91, 244-51.
- [75] Scher, H. I., Morris, M. J., Kelly, W. K., et al. 2005. Prostate cancer clinical trial end points: "RECIST"ing a step backwards. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 11, 5223-32.
- [76] Scher, H. I., Halabi, S., Tannock, I., et al. 2008. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26, 1148-59.
- [77] Schroder, F. H. 2006. Biomarkers and screening for prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 17 Suppl 10, x201-6.
- [78] Singer, E. A. & Srinivasan, R. 2012. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. *Urologic oncology*, 30, S15-9.

- [79] Smaletz, O., Scher, H. I., Small, E. J., et al. 2002. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 20, 3972-82.
- [80] Sonpavde, G., Pond, G. R., Berry, W. R., et al. 2011. The association between radiographic response and overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving chemotherapy. *Cancer*, 117, 3963-71.
- [81] Spahn, M. & Haeni, K. 2012. [Approach to prostate cancer in men older than 75 years: active or passive?]. *Der Urologe. Ausg. A*, 51, 1368-74.
- [82] Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. R., et al. 2004. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 351, 1502-12.
- [83] Tassinari, D., Sartori, S., Tamburini, E., et al. 2008. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Journal of palliative medicine*, 11, 492-501.
- [84] Timmermann, C. 2012. 'Just give me the best quality of life questionnaire': the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials. *Chronic Illn.*
- [85] Vollmer, R. T., Dawson, N. A. & Vogelzang, N. J. 1998. The dynamics of prostate specific antigen in hormone refractory prostate carcinoma: an analysis of cancer and leukemia group B study 9181 of megestrol acetate. *Cancer*, 83, 1989-94.
- [86] Webster, K., Odom, L., Peterman, A., et al. 1999. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: validation of version 4 of the core questionnaire. *Quality of Life Research*, 8, 604.
- [87] Wirth, M., Weissbach, L., Ackermann, R., et al. 2011. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011 (Langversion). Verfügbar: [www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3\\_ProstataCa\\_Update\\_2011\\_Langversion.pdf](http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_ProstataCa_Update_2011_Langversion.pdf) [Aufgerufen am 29.11.2012].
- [88] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Für das zu bewertende Arzneimittel Abirateronacetat wurde eine bibliographische Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane (CCTR93) durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-82, Tabelle 4-83 und Tabelle 4-84 dargestellt. Die Studien wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien selektiert.

Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.1.1 durchgeführt.

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	18.12.2012
<b>Zeitsegment</b>	1946-2012 (Woche 51)
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)



Tabelle 4-82 (Anhang): DIMDI-Suchstrategie für MEDLINE 1946-18.12.2012

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22.323.441
2	CT=(“Prostate cancer”?”Prostate neoplasm”?”Prostatic adenoma”?”Prostatic cancer”?”Prostatic neoplasm”?) OR FT=(“Prostate cancer”?”Prostate neoplasm”?”Prostatic adenoma”?”Prostatic cancer”?”Prostatic neoplasm”?)	108.329
3	(CT D (“Prostate cancer”?”Prostate neoplasm”?”Prostatic adenoma”?”Prostatic cancer”?”Prostatic neoplasm”?) OR UT=(“Prostate cancer”?”Prostate neoplasm”?”Prostatic adenoma”?”Prostatic cancer”?”Prostatic neoplasm”?) OR IT=(“Prostate cancer”?”Prostate neoplasm”?”Prostatic adenoma”?”Prostatic cancer”?”Prostatic neoplasm”?) OR SH=(“Prostate cancer”?”Prostate neoplasm”?”Prostatic adenoma”?”Prostatic cancer”?”Prostatic neoplasm”?))	94.442
4	FT=Prostate OR FT=Prostatic	145.494
5	(((((FT=Carcinoma? OR FT=Cancer?) OR FT=Adenoma?) OR FT=Adenocarcinoma?) OR FT=Neoplasm?) OR FT=Tumor?) OR FT=Tumour?	2.655.128
6	4 AND 5	110.859
7	2 OR 3 OR 6	120.875
8	(CTG D (“Prostataadenom”?”Prostatakarzinom”?”Prostatakrebs”?”Prostatatumor”?) OR UTG=(“Prostataadenom”?”Prostatakarzinom”?”Prostatakrebs”?”Prostatatumor”?) OR IT=(“Prostataadenom”?”Prostatakarzinom”?”Prostatakrebs”?”Prostatatumor”?) OR SH=(“Prostataadenom”?”Prostatakarzinom”?”Prostatakrebs”?”Prostatatumor”?)) OR FT=(Prostataadenom?; Prostatakarzinom?;Prostatakrebs;Prostatatumor?)	94.545
9	7 OR 8	120.887
10	(((((FT=Abirateron? OR FT=Abirateronacetat?) OR FT=Zytiga) OR FT=CB7598) OR FT=CB 7598) OR FT=CB7630) OR FT=CB 7630	287
11	9 AND 10	271
12	DT=Randomized Controlled Trial	333.605
13	Randomized/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Randomized	328.528
14	Placebo/(Ti;Ab;Ct;TE) OR CT=Placebo?	158.789
15	12 OR 13 OR 14	557.124
16	11 AND 15	51

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	18.12.2012
<b>Zeitsegment</b>	1947-2012 (Woche 51)
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006) (angepasst für DIMDI)

Tabelle 4-83 (Anhang): DIMDI-Suchstrategie für EMBASE 1947-18.12.2012

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM47	26.214.650
2	CT=(“Prostate adenocarcinoma”?;“Prostate adenoma”?;“Prostate cancer”?;“Prostate carcinoma”?;“Prostate metastasis”?;“Prostate neoplasm”?;“Prostate tumor”?;“Prostatic adenocarcinoma”?;“Prostatic adenoma”?;Prostatic carcinoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?;“Prostatic tumor”?) OR FT=(Prostate adenocarcinoma?;Prostate adenoma?;Prostate cancer?;Prostate carcinoma?;Prostate metastasis?;Prostate neoplasm?;Prostate tumor?;Prostatic adenocarcinoma?;Prostatic adenoma?;Prostatic carcinoma?;Prostatic cancer?;Prostatic neoplasm?;Prostatic tumor?)	127.574
3	(CT D (“Prostate adenocarcinoma”?;“Prostate adenoma”?;“Prostate cancer”?;“Prostate carcinoma”?;“Prostate metastasis”?;“Prostate neoplasm”?) OR UT=(“Prostate adenocarcinoma”?;“Prostate adenoma”?;“Prostate cancer”?;“Prostate carcinoma”?;“Prostate metastasis”?;“Prostate neoplasm”?) OR IT=(“Prostate adenocarcinoma”?;“Prostate adenoma”?;“Prostate cancer”?;“Prostate carcinoma”?;“Prostate metastasis”?;“Prostate neoplasm”?) OR SH=(“Prostate adenocarcinoma”?;“Prostate adenoma”?;“Prostate cancer”?;“Prostate carcinoma”?;“Prostate metastasis”?;“Prostate neoplasm”?))	119.630
4	(CT D (“Prostate tumor”?;“Prostatic adenocarcinoma”?; “Prostatic adenoma”?;Prostatic carcinoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?;“Prostatic tumor”?) OR UT=(“Prostate tumor”?;“Prostatic adenocarcinoma”?; “Prostatic adenoma”?;Prostatic carcinoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?;“Prostatic tumor”?) OR IT=(“Prostate tumor”?;“Prostatic adenocarcinoma”?;“Prostatic adenoma”?;Prostatic carcinoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?;“Prostatic tumor”?) OR SH=(“Prostate tumor”?;“Prostatic adenocarcinoma”?; “Prostatic adenoma”?;Prostatic carcinoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?;“Prostatic tumor”?))	119.251
5	2 OR 3 OR 4	127.649
6	(CT D (“Prostataadenom”?;“Prostatakrebs”;“Prostatakarzinom”?;“Prostatatumor”?) OR UT=(“Prostataadenom”?;“Prostatakrebs”;“Prostatakarzinom”?;“Prostatatumor”?) OR IT=(“Prostataadenom”?;“Prostatakrebs”;“Prostatakarzinom”?;“Prostatatumor”?) OR SH=(“Prostataadenom”?;“Prostatakrebs”;“Prostatakarzinom”?;“Prostatatumor”?) OR FT=(“Prostataadenom”?;“Prostatakrebs”;“Prostatakarzinom”?;“Prostatatumor”?)	2.055
7	5 OR 6	127.720

8	(((((FT=Abirateron? OR FT=Abirateronacetat?) OR FT=Zytiga) OR FT=CB7598) OR FT=CB 7598) OR FT=CB7630) OR FT=CB 7630	712
9	7 AND 8	675
10	Random?/(ti;ab)	681.746
11	Placebo?/(ti;ab;te;ct) OR CT=Placebo	281.343
12	Double-blind?/(ti;ab)	125.501
13	10 OR 11 OR 12	878.145
14	9 AND 13	264

**Datenbankname**        Cochrane  
**Suchoberfläche**        DIMDI  
**Datum der Suche**        18.12.2012  
**Zeitsegment**            1948-2012 (Woche 51)  
**Suchfilter**                Aufgrund der geringen Trefferzahl wurde kein Filter verwendet.

Tabelle 4-84 (Anhang): DIMDI-Suchstrategie für Cochrane 1948-18.12.2012

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	677.775
2	CT=(“Prostate cancer”?;“Prostate neoplasm”?;“Prostatic adenoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?) OR FT=(“Prostate cancer”?;“Prostate neoplasm”?;“Prostatic adenoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?)	4.300
3	(CT D (“Prostate cancer“?;“Prostate neoplasm“?;“Prostatic adenoma“?;“Prostatic cancer“?;“Prostatic neoplasm“?) OR UT=(“Prostate cancer”?;“Prostate neoplasm”?;“Prostatic adenoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?) OR IT=(“Prostate cancer”?;“Prostate neoplasm”?;“Prostatic adenoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?) OR SH=(“Prostate cancer”?;“Prostate neoplasm”?;“Prostatic adenoma”?;“Prostatic cancer”?;“Prostatic neoplasm”?))	3.631
4	FT=Prostate OR FT=Prostatic	5.704
5	(((((FT=Carcinoma? OR FT=Cancer?) OR FT=Adenoma?) OR FT=Adenocarcinoma?) OR FT=Neoplasm?) OR FT=Tumor?) OR FT=Tumour?	60.981
6	4 AND 5	3.707
7	2 OR 3 OR 6	4.612
8	(CTG D (“Prostataadenom”?;“Prostatakarzinom”?;“Prostatakrebs”;“Prostatatumor”?) OR UTG=(“Prostataadenom”?;“Prostatakarzinom”?;“Prostatakrebs”;“Prostatatumor”?) OR IT=(“Prostataadenom”?;“Prostatakarzinom”?;“Prostatakrebs”;“Prostatatumor”?) OR SH=(“Prostataadenom”?;“Prostatakarzinom”?;“Prostatakrebs”;“Prostatatumor”?)) OR FT=(Prostataadenom?;Prostatakarzinom?;Prostatakrebs;Prostatatumor?)	34
9	7 OR 8	4.613
10	(((((FT=Abirateron? OR FT=Abirateronacetat?) OR FT=Zytiga) OR FT=CB7598) OR FT=CB 7598) OR FT=CB7630) OR FT=CB 7630	1
11	9 AND 10	1

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	19.11.2012
<b>Suchstrategie</b>	Prostate adenocarcinoma OR prostate adenoma OR prostate cancer OR prostate carcinoma OR prostate neoplasm OR prostate tumor OR prostatic adenocarcinoma OR prostatic adenoma OR prostatic cancer OR prostatic carcinoma OR prostatic neoplasm OR prostatic tumor [Condition] AND abiraterone OR abiraterone acetate OR Zytiga OR CB7598 OR CB 7598 OR CB7630 OR CB 7630 [Intervention] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	41

<b>Studienregister</b>	WHO ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.11.2012
<b>Suchstrategie</b>	Prostate adenocarcinoma OR prostate adenoma OR prostate cancer OR prostate carcinoma OR prostate neoplasm OR prostate tumor OR prostatic adenocarcinoma OR prostatic adenoma OR prostatic cancer OR prostatic carcinoma OR prostatic neoplasm OR prostatic tumor [Condition] AND abiraterone OR abiraterone acetate OR Zytiga OR CB7598 OR CB 7598 OR CB7630 OR CB 7630 [Intervention]
<b>Treffer</b>	56

Die Suche nach registrierten Studien mit Abirateronacetat im Anwendungsgebiet des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischen oder mild symptomatischen Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, erfolgte in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) und ICTRP Search Portal der WHO. Da das Studienregister [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) nicht mehr zur Verfügung steht, wurde hier keine Suche vorgenommen. Die Abfrage über [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ergab 41 Treffer, die Suche über das ICTRP 57 Treffer.

Die Suchen über die Advanced Search-Funktionen der Studienregister wurden für Abschnitt 4.3.1 durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-85 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene nicht relevante Publikationen

	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
1	Abraham J. 2012, Abiraterone increases survival in metastatic prostate cancer. <i>Community Oncology</i> , 9 (8), 240-242	Falsche Patientenpopulation
2	Antonarakis E.S. 2011, Abiraterone acetate for prostate cancer: a new era of hormonal therapies. <i>Asian Journal of Andrology</i> , 13, 663-664	Review-Artikel
3	Armstrong A.J., 2012, Where does abiraterone fit into the metastatic prostate cancer treatment algorithm? <i>Community Oncology</i> , 9 (8), 238-239	Keine Vollpublikation der Studie
4	Kuznar W. 2012, Abiraterone before chemotherapy a succesful strategy in prostate cancer. <i>American Health and Drug Benefits</i> , 5	Keine Vollpublikation der Studie
5	Mohler J.L. 2011, Use of abiraterone for prostate cancer. <i>Journal of Urology</i> , 185 (3), 783-784	Review-Artikel
6	Printz C. 2012, Drug helps slow advanced prostate cancer. <i>Cancer</i> , 118 (19), 4641	Keine Vollpublikation der Studie
7	Schweizer E.S., Antonarakis M.T. 2012, Abiraterone acetate: A hat trick of clinical benefits. <i>The Lancet Oncology</i> 13 (12), 1173-1174	Falsche Patientenpopulation



**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

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

Tabelle 4-86 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

In dem Studienpool konnte keine abgebrochene Studie identifiziert werden.

**Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien**

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

Tabelle 4-87 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
ABI-PRO-3002	nein	ja	nein	nein	ja (clinicaltrials.gov, 2012a)	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.  c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 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 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COU-AA-302

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich des klinischen Nutzens von Abirateronacetat in Kombination mit P/P versus Placebo bei erwachsenen, chemotherapie-naiven Patienten mit mCRPC mit mild symptomatischem oder asymptomatischem Verlauf der Erkrankung,.
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele, Phase 3 Studie. Zuteilungsverhältnis 1:1.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderung 1 (14.04.2010)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausweitung der genetischen Analyse um weitere Biomarker (zusätzlich zu TMRSS2-ERG).</li> <li>• Ergänzungen ohne Einfluss auf die Analyse.</li> </ul> <p><u>Änderung 2 (07.06.2011)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwischenanalyse zum Primärendpunkt Gesamtüberleben hinzugefügt, sowie Zeitpunkte der Zwischenanalysen dieses Endpunktes angepasst.</li> <li>• Zusätzliche Strategie um einen möglichen <i>cross-over</i> Effekt entgegenzuwirken eingefügt.</li> <li>• Ergänzungen ohne Einfluss auf die Analyse.</li> </ul> <p><u>Änderung 3 (02.04.2012)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswahlkriterien und Zeitplan für einen Wechsel von der Placebo in die Abirateroneacetat Gruppe nach Aufhebung der Verblindung modifiziert.</li> <li>• Information der IDMC-Empfehlung zur Entblindung der Gruppenzugehörigkeit hinzugefügt.</li> <li>• Ergänzungen ohne Einfluss auf die Analyse.</li> </ul> <p><u>Änderung 4 (09.07.2012)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wechsel von der Placebo Langzeit-Nachbeobachtungsgruppe in die AA-Gruppe ermöglicht und Auswahlkriterien hierfür festgelegt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Sämtliche der folgenden Kriterien mussten zur Studienteilnahme erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fähig, die schriftliche Einwilligungserklärung abzugeben.</li> <li>2. Fähig, die schriftliche Einwilligung zur Verwendung und Weitergabe von Information aus medizinischen und wissenschaftlichen Studien(US Zentren) oder die datenschutzrechtliche Einwilligungserklärung (europäische Zentren) abzugeben.</li> <li>3. Männlich, mindestens 18 Jahre alt.</li> <li>4. Histologisch oder zytologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata.</li> <li>5. Dokumentation von Metastasen durch einen positiven <i>bone scan</i> oder metastatische Läsionen, mit Ausnahme von Leber oder viszeral Läsionen, durch Computer Tomographie (CT) oder Magnetresonanzbildgebung (MRT). Falls eine Lymphknotenmetastase der einzige Nachweis einer Metastase war, musste diese einen Durchmesser von <math>\geq 2</math> cm aufweisen.</li> <li>6. Belegtes Fortschreiten des Prostatakarzinoms durch Messung des PSA, nach Prostate Cancer Clinical Trials Working Group-2 (PCWG2), oder durch radiografischen Nachweis nach modified Response Evaluation in Solid Tumors (RECIST) Kriterien.</li> <li>7. Mild- oder asymptomatisches Prostatakarzinom, definiert durch einen Wert von 2-3 (mild symptomatisch) oder 0-1 (asymptomatisch) auf der Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) Frage Nr. 3.</li> <li>8. Chirurgische oder medizinische Kastration, nachgewiesen durch Serumtestosteronkonzentrationen <math>&lt; 50</math> ng/dL (<math>&lt; 2,0</math> nM). Falls der Patient mit Agonisten des Luteinisierenden Hormone Releasing Hormon (LHRH) behandelt wurde, musste die Behandlung mindestens 4 Wochen vor Zyklus 1, Tag 1</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>begonnen haben und musste während der gesamten Studie fortgesetzt werden.</p> <p>9. Vorangegangene Antiandrogen Therapie gefolgt von PSA-Fortschreiten nach Absetzen der Antiandrogen Therapie (<math>\geq 4</math> Wochen seit der letzten Flutamid-Gabe, <math>\geq 6</math> Wochen seit der letzten Bicalutamid- oder Nilutamid-Gabe) vor Studienteilnahme.</p> <p>10. ECOG-Status Stufe 0 oder 1.</p> <p>11. Hämoglobin <math>\geq 10,0</math> g/dL, ohne Durchführung von Transfusionen</p> <p>12. Thrombozyten <math>\geq 100.000/\mu\text{l}</math>.</p> <p>13. Serum-Albumin <math>\geq 3,5</math> g/dL</p> <p>14. Serum-Kreatinin <math>&lt; 1,5</math> x der oberen Grenze der normalen (ULN), oder eine berechneten Kreatinin-Clearance von <math>\geq 60</math> mL/min.</p> <p>15. Serum-Kalium <math>\geq 3,5</math> mmol/L</p> <p>16. Adäquate Leberfunktion definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum Bilirubin <math>&lt; 1,5</math> x ULN (mit Ausnahme von Patienten mit dokumentiertem Morbus (Gilbert-)Meulengracht)</li> <li>• Aspartat- oder Alaninaminotransferase (AST bzw. ALT) <math>&lt; 2,5</math> x ULN</li> </ul> <p>17. Fähig, die Studienmedikation ganz als Tablette einzunehmen</p> <p>18. Lebenserwartung von mindestens 6 Monaten</p> <p>19. Teilnehmer, die gebärfähige Lebenspartner hatten, mussten Willens sein, eine adäquate, vom Studienleiter und Sponsor akzeptierte Verhütungsmethode während der Studie und bis 13 Wochen nach Einnahme der letzten Studienmedikation anzuwenden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Patienten wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktive Infektionen oder andere Faktoren, die eine P/P (Kortikosteroid)-Gabe</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>kontraindizieren würden.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Chronische Erkrankung, die die Einnahme einer höheren Kortikosteroid Dosis als 5 mg P/P erfordern würde.</li> <li>3. Kleinzelliges PCa.</li> <li>4. Bekannte Leber-, viszeral-, oder Hirnmetastasen</li> <li>5. Einnahme von Opiaten (inklusive Codein und Dextropropoxyphen) zur Schmerztherapie innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1.</li> <li>6. Vorgegangene zytotoxische Chemo- oder biologische Therapie des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.</li> <li>7. Strahlentherapie zur Behandlung des Primärtumors innerhalb von 6 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1.</li> <li>8. Strahlen- oder Radionuklidtherapie zur Behandlung des mCRPC.</li> <li>9. Vorgegangene Ketokonazoltherapie zur Behandlung des PCa mit einer Dauer von über 7 Tagen.</li> <li>10. Vorgegangene systemische Behandlung mit Azol-Antimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol) innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1.</li> <li>11. Vorgegangene Flutamid Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1. Patienten, die ein Antiandrogen als 2. oder spätere Intervention erhalten haben und deren PSA mindestens 3 Monate lang nicht abnahm, mussten nur eine 2-wöchige Auswaschphase vor Zyklus 1 Tag 1 einhalten.</li> <li>12. Vorgegangene Behandlung mit Biculatamid oder Nilutamid innerhalb von 6 Wochen vor Zyklus 1 Tag 1. Patienten, die ein Antiandrogen als 2. oder spätere Intervention erhalten haben und deren PSA mindestens 3 Monate lang nicht abnahm, mussten nur eine 2-wöchige Auswaschphase vor Zyklus 1 Tag 1 einhalten.</li> <li>13. Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck <math>\geq 16</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 95</math> mmHg). Patienten mit</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chronischem Bluthochdruck waren unter der Bedingung einer wirksamen Hochdrucktherapie zugelassen.</p> <p>14. Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Leberkrankheit.</p> <p>15. Zurückliegende Hypophysen- oder Nebennieren-Dysfunktion.</p> <p>16. Klinisch signifikantes Herzleiden (Myokardinfarkt oder arterielle Thrombose innerhalb von 6 Monaten vor Screening, schwere oder instabile Angina, ein der nach New York Heart Association (NYHA) den Stufen II bis IV zugeordnetes Herzleiden oder eine Auswurfraction von &lt;50% in Ruhe).</p> <p>17. Kammernflimmern oder andere therapiebedürftige Arrhythmien.</p> <p>18. Ein weiterer bösartiger Tumor, mit Ausnahme von weißem Hautkrebs, mit einer Wiederauftrettswahrscheinlichkeit von <math>\geq 30\%</math> innerhalb von 24 Monaten.</p> <p>19. Teilnahme an einer anderen pharmakologischen oder apparativ-medizinischen Studie innerhalb von 30 Tagen vor Zyklus 1 Tag 1.</p> <p>Jeglicher Umstand, der, nach Ermessen des Studienleiters, den Patienten einer signifikanten Gefahr aussetzen, die Studienergebnisse verfälschen oder die Teilnahme anderer Patienten an der Studie erschweren könnte.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie, durchgeführt an 151 Zentren in den USA, Kanada, Europa und Australien.
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Abirateronacetat: 4 x 250 mg/Tag; Tablette P/P: 2 x 5 mg/Tag; Tablette Placebo : 4 x 0 mg/Tag ; Tablette P/P: 2 x 5 mgTag; Tablette</p> <p>Initiale Screening Phase (14 Tage vor Zyklus 1 Tag 1), Behandlungsphase (beginnend mit der ersten Dosis an Zyklus 1 Tag 1, endend mit der Abschlussvisite; variable Gesamtdauer, abhängig von der Krankheitsprogression), Folgebeobachtungsphase (3 Monate bis 5 Jahre). Ein Behandlungszyklus bestand aus 28</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Kalendertagen.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des klinischen Nutzens von Abirateronacetat in Kombination mit P/P gegenüber Placebo in Kombination mit P/P zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, anhand von Gesamtüberleben und rPFS. Gesamtüberleben und rPFS gelten als ko-primäre Endpunkte</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etablierung eines klinisch relevanten Nutzens für PCa-Patienten durch Abirateronacetat-Gabe im Vergleich zu Placebo.</li> <li>• Charakterisierung des Sicherheitsprofils von Abirateronacetat in der Studienpopulation.</li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik von Abirateronacetat bei gleichzeitiger Gabe von P/P.</li> <li>• Zeit bis Opiatgabe</li> <li>• Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG Wertes um mindestens eine Stufe</li> <li>• Zeit bis zur PSA-Progression</li> <li>• Rate der PSA-Verschlechterung</li> <li>• Objektive Ansprech-Rate</li> <li>• Effektdauer</li> <li>• Zeit bis zur Erhöhung der Analgetika Gabe</li> <li>• Funktionaler Status des Patienten.</li> <li>• Zeit bis zur Verschlechterung des funktionalen Status.</li> <li>• Zeit bis zum Fortschreiten der mittleren Schmerzintensität.</li> <li>• Zeit bis zum Fortschreiten der maximalen Schmerzintensität.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Zeit bis zur Zunahme der Beeinträchtigung durch Schmerzen.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Das Signifikanzniveau der Studie lag bei 0,05 und wurde zwischen den beiden ko-primären Endpunkten aufgeteilt (0,01 für rPFS, 0,04 für Gesamtüberleben). Die Gruppenzuweisung (Abirateronacetat, Placebo) erfolgte zufällig (1:1). Das rPFS von asymptomatischen und mild symptomatischen mCRPC-Patienten, bei denen nach Versagen der ADT eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, wurde auf ca. 4 Monate geschätzt. Das Gesamtüberleben derselben Population wurde auf 20 bis 22 Monate geschätzt.</p> <p>Es wurde davon ausgegangen, dass das Gesamtüberleben beider Gruppen (Abirateronacetat, Placebo) adäquat durch ein Cox-Modell (proportional hazards model) beschrieben werden kann. Um einen Unterschied des Gesamtüberleben zwischen 22 Monaten unter Placebo und 27,5 Monaten unter Abirateronacetat nachzuweisen (HR=0,80, zweiseitiges Signifikanzniveau = 0,04, Power = 85%), würden 773 Probanden benötigt.</p> <p>Unter der Annahme, dass das rPFS beider Gruppen durch ein Cox-Modell beschrieben werden kann, würden 378 Probanden benötigt um einen Unterschied von 4 Monaten rPFS unter Placebo vs. 6 Monaten unter Abirateronacetat nachzuweisen (HR=0,667, zweiseitiges Signifikanzniveau = 0,01, Power = 91%).</p> <p>Eine Gesamtzahl von 1.000 Probanden war adäquat, um beide Nachweise erbringen zu können.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für den ko-primären Endpunkt rPFS waren insgesamt drei Interimsanalysen (nach ca. 116, 311 und 425 Ereignissen des Endpunkts Gesamtüberlebens) sowie die finale Analyse (nach 773 Ereignissen des Endpunkts Gesamtüberleben) geplant. Für den ko-primären Endpunkt Gesamtüberleben und alle weiteren Endpunkte waren zwei Interimsanalysen (IA2 und IA3) und eine finale Analyse nach ca. 311, 425, und 773 Todesfällen geplant. Falls die Interimsanalysen Über- oder Unterlegenheit demonstrieren sollten, war die Studie, bei weiterer Aufzeichnung der Überlebensdaten,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		abzubrechen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Das Randomisierungsschema wurde von einem unabhängigen Statistiker von Almac Clinical Technologies erstellt.
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Stratifizierte, permutierte Blockrandomisierung.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Strata definiert nach ECOG PS (0 oder 1). Diese Stratifizierung wurde verwendet, um Verzerrungen entgegenzuwirken.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten wurden den Gruppen anhand des Randomisierungsplans zugewiesen. Geheimhaltung der Gruppenzuordnung bis zum Ende der Studie.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zuteilung durch das Almac Interactive Web Response System (IWRS) oder Interactive Voice Response System (IVRS).
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo und Abirateronacetat unterschieden sich optisch nicht.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ITT-Population. Diese Population wurde für alle Effizienz-, Dispositions-, demographischen, und Ausgangskrankheitszustands-Analysen verwendet.</li> </ul> <p><u>Darstellung der Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kontinuierliche Endpunkte: Zusammenfassende Darstellung mittels deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)</li> <li>Kategorische Endpunkte: Frequenz und prozentuale Darstellung.</li> <li>Time-to-event Endpunkte: Abschätzen des medianen time-to-events und der Überlebensverteilung mittels Kaplan-Meier Produkt-Limit Methoden.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Hypothesen Testung</u></p> <p>Vergleich Abirateronacetat vs. Placebo durch stratified log rank test für die beiden ko-primären Endpunkte rPFS und Gesamtüberleben. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden/werden zwei Interimsanalysen (IA2 und IA3) und eine finale Analyse durchgeführt, für den Endpunkt rPFS sind drei Interimsanalysen (IA1, IA2, IA3) und eine finale Analyse geplant.</p> <p>Für die sekundären Endpunkte wurde der Hochberg Test verwendet.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheits-Population (alle Patienten die eine Studienmedikation [Placebo oder Abirateronacetat] erhalten haben).</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA primary System Organ Class (SOC) und Preferred Term klassifiziert. Deskriptive Beschreibung der Ergebnisse.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für die beiden ko-primären Endpunkte (Gesamtüberleben, rPFS) wurden Subgruppenanalysen durchgeführt, um festzustellen, ob Unterschiede in den Behandlungseffekten zwischen den Subgruppen vorliegen. Folgende Subgruppen wurden analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: &lt;65, ≥65, ≥ 75Jahre</li> <li>• Ausgangs ECOG-Status (IWRS) (0 vs. 1)</li> <li>• Ausgangs Brief Pain Inventory (BPI) Wert (0-1 vs. 2-3)</li> <li>• Ausgangs PSA-Wert größer als der mediane Ausgangs-PSA-Wert (Ja vs. Nein)</li> <li>• Ausschließlich Knochenmetastasen (Ja vs. Nein)</li> <li>• Ausgangs-LDH-Wert größer als der mediane Wert (Ja vs. Nein); eine weitere LDH Untergruppenanalyse (LDH ≤ ULN vs. LDH &gt; ULN) wird durchgeführt falls eine ausreichende Anzahl von Probanden vorliegt</li> <li>• Ausgangs ALK-P-Wert größer als der der mediane Ausgangs ALK-P-Wert (Ja vs. Nein)</li> <li>• Region (Nord Amerika [USA, Kanada] vs. Nicht-Nord Amerika [Europa, Australien])</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	siehe Flowchart in Abbildung 23
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Placebo: 542 Abirateronacetat: 546 b) Placebo: 540 Abirateronacetat: 542 c) Placebo: 542 Abirateronacetat: 546
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	6 Patienten wurde randomisiert, erhielten aber keine Medikation. 5 dieser Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht und wurden irrtümlich randomisiert. 1 Patient zog die Einwilligung zurück.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>Beginn der Studie/erster Patient rekrutiert:</u> 28.04.2009 <u>Letzter Patient rekrutiert:</u> 23.06.2010 <u>Stichtag der ersten Interimsanalyse:</u> 20.12.2010 <u>Stichtag der zweiten Interimsanalyse:</u> 20.12.2011 <u>Stand des Reports:</u> 31.05.2012 <u>Studie entblindet und laufend</u>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch nicht beendet.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

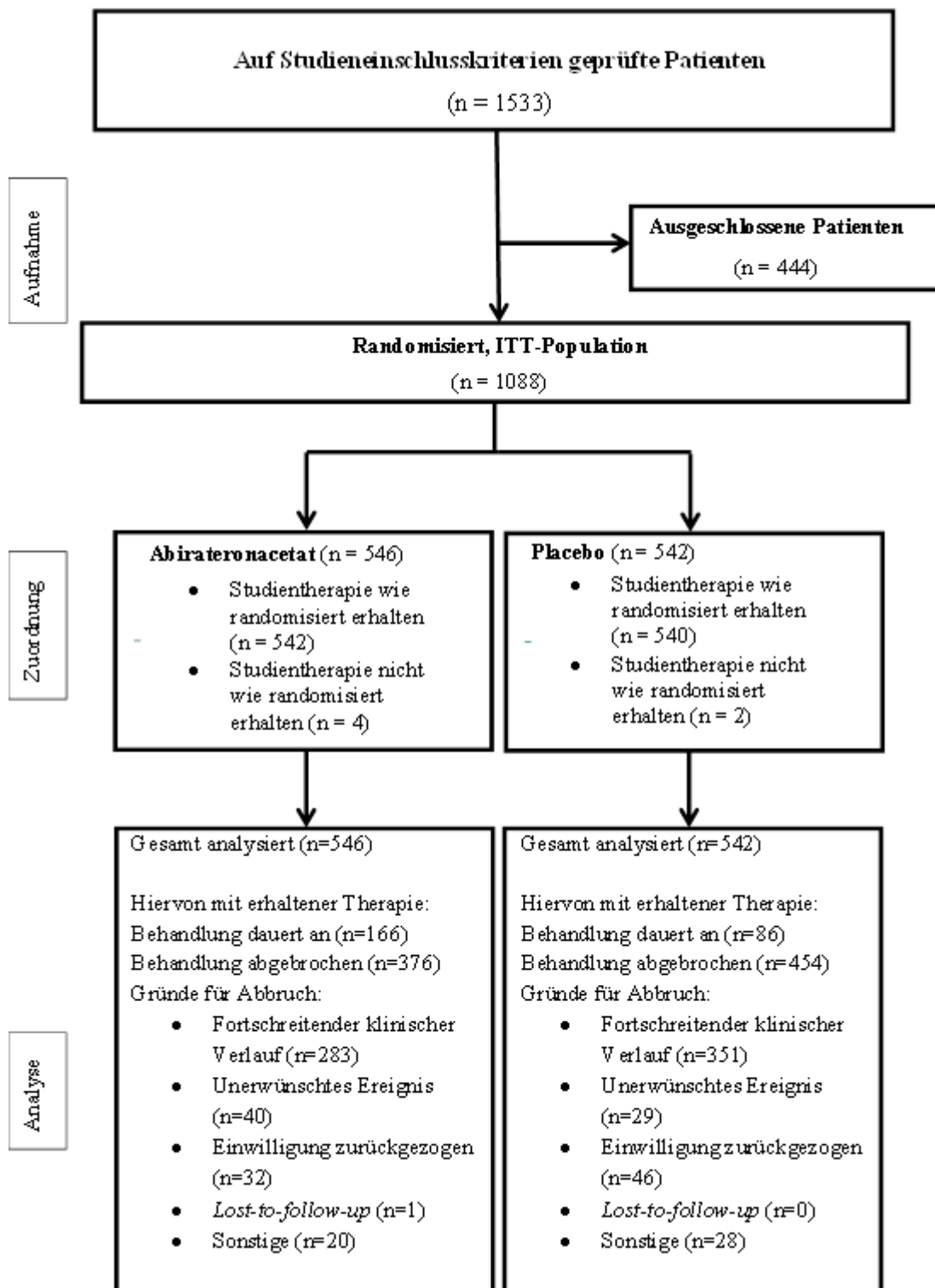


Abbildung 23: Patientenfluss der Studie COU-AA-302

**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

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

Tabelle 4-89 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COU-AA-302

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

**Studie: COU-AA-302**

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht COU-AA-302	A



**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie (A)

---

---

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 kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

**unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

---

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign (A)

---

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Es handelt sich um ein doppelblindes Studiendesign (A)

---

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden*

*muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

**ja** **nein**

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt: Gesamtüberleben**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: radiografisch gesichertes progressionsfreies Überleben (rPFS)****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  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

---

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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine*

*Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

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

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

### 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  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,*

*insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie

##### 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  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS****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  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

---

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

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte*

*Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

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

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Zeit bis zur PSA-Progression

### 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  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch,*

*insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

#### Endpunkt: Zeit bis zur Schmerzprogression

##### 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  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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



**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Anstieg des schlimmsten Schmerzes unter Verwendung der 2-Punkte-Anstiegsregel****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  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### 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  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

*entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---



---

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

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

---



---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

##### 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  
Der Endpunkterheber war verblindet (A)

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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:

---

Die Analyse erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, die um weniger als 5% von der ITT Population abwich.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*



**ja** **nein**

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---