

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

*Abirateronacetat (Zytiga®)*

Janssen-Cilag GmbH

### **Modul 4 A**

*Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten  
Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen  
Männern, deren Erkrankung während oder nach  
Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik .....	28
4.2.1 Fragestellung .....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	46
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	47
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	48
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	63
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1 Endpunkte aus RCT .....	66
4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität – RCT.....	66
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression – RCT.....	69
4.3.1.3.1.3 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (rPFS) – RCT.....	73
4.3.1.3.1.4 Endpunkt PSA-Ansprechen – RCT.....	76

4.3.1.3.1.5	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (nach FACT-P) – RCT .....	79
4.3.1.3.1.6	Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – RCT .....	83
4.3.1.3.1.7	Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression – RCT.....	87
4.3.1.3.1.8	Endpunkt Schmerzminderung – RCT .....	90
4.3.1.3.1.9	Endpunkt Fatigue – RCT .....	94
4.3.1.3.1.10	Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	96
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	104
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	107
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	114
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	114
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	114
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	116
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	121
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	138
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	138
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	138
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	138
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	139
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	139
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	140
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	140
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	141
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	143
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	145
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	151
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	151
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	153
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	153
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	156
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	164
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	167
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	168
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	168
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	169
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	169
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	169
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	171
4.7	Referenzliste.....	174

<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>182</b>
Studien Abirateronacetat .....	182
Medline .....	182
Embase.....	183
Embase Alert .....	184
Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	185
Cochrane Library: NHS Economic Evaluation Database.....	186
PsycInfo .....	187
BIOSIS Previews .....	188
Derwent Drug File .....	190
SciSearch .....	191
Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews .....	193
Cochrane Library: Database of Abstracts of Reviews of Effects .....	194
Cochrane Library: Health Technology Assessment Database.....	195
Kombination der Ergebnisse aller Datenbanken .....	195
Studien Cabazitaxel, Docetaxel, Estramustin, Mitoxantron.....	196
Randomisierte Kontrollierte Studien .....	196
Medline .....	196
Embase.....	199
Embase Alert .....	203
Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	207
Cochrane Library: NHS Economic Evaluation Database.....	210
PsycInfo .....	213
BIOSIS Previews .....	216
Derwent Drug File .....	221
SciSearch .....	225
Gesamtzahl Randomisierte Kontrollierte Studien (alle Datenbanken).....	229
Systematische Reviews/Meta-Analysen .....	230
Medline .....	230
Embase.....	233
Embase Alert .....	237
Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews .....	241
Cochrane Library: Database of Abstracts of Reviews of Effects .....	244
PsycInfo .....	247
BIOSIS Previews .....	250
Derwent Drug File .....	255
SciSearch .....	259
Health Technology Assessments .....	263
Cochrane Library: Health Technology Assessment Database.....	263
DAHTA .....	266
Gesamtzahl Systematic Reviews or HTA(alle Datenbanken)* .....	268
Nicht-Randomisierte Studien.....	269
Medline .....	269
Embase.....	273
Embase Alert .....	277
Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	281
Cochrane Library: NHS Economic Evaluation Database.....	284
PsycInfo .....	287

BIOSIS Previews .....	290
Derwent Drug File .....	295
SciSearch .....	299
Gesamtzahl Nicht-Randomisierte Studien (alle Datenbanken)* .....	302
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>304</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>	<b>306</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>	<b>337</b>
<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>	<b>338</b>
<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT und non-RCT.....</b>	<b>339</b>
<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>371</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-3: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-4: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-6: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-10A Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität .....	67
Tabelle 4-11A: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-12A: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-10B: Operationalisierung von Zeit bis zur PSA-Progression .....	70
Tabelle 4-11B: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur PSA-Progression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-12B: Ergebnisse für Zeit bis zur PSA-Progression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-10C: Operationalisierung von radiografisch Progressionsfreies Überleben (rPFS) .....	74
Tabelle 4-11C: Bewertung des Verzerrungspotenzials für radiografisch Progressionsfreies Überleben (rPFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-12C: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (rPFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-10D: Operationalisierung von PSA-Ansprechen .....	77
Tabelle 4-11D: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSA-Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77

Tabelle 4-12D: Ergebnisse für PSA-Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-10E: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (nach FACT-P).....	80
Tabelle 4-11E: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (nach FACT-P) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-12E: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (nach FACT-P) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	82
Tabelle 4-10F: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis .....	84
Tabelle 4-11F: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	84
Tabelle 4-12F: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-10G: Operationalisierung von Zeit bis zur Schmerzprogression.....	88
Tabelle 4-11G: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Schmerzprogression in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-12G: Ergebnisse für Zeit bis zur Schmerzprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-10H: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzminderung.....	91
Tabelle 4-11H: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzminderung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-12H: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzminderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [26,38].....	93
Tabelle 4-10I: Operationalisierung von Endpunkt Fatigue.....	95
Tabelle 4-11I: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Fatigue in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-12I: Ergebnisse für Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	96
Tabelle 4-10J: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignissen .....	98
Tabelle 4-11J: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-12J: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Overall Safety Profile) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	100
Tabelle 4-12K: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Hämatologisch und Nichthämatologisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	121
Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	122
Tabelle 4-15A: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS) .....	123

Tabelle 4-16A: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche .....	124
Tabelle 4-17A: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT Studien für indirekte Vergleiche .....	125
Tabelle 4-15B: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben.....	128
Tabelle 4-16B: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche.....	129
Tabelle 4-17B: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche .....	130
Tabelle 4-15C: Operationalisierung von rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzensprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression, Fatigue (Müdigkeit).....	133
Tabelle 4-16C: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Messung der Endpunkte rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzensprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) in RCT für indirekte Vergleiche .....	134
Tabelle 4-17C: Ergebnisse für rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzensprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) aus RCT Studien für indirekte Vergleiche ...	136
Tabelle 4-18: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	139
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	139
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	140
Tabelle 4-21A: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	145
Tabelle 4-21B: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben.....	146
Tabelle 4-21C: Operationalisierung von PSA-Ansprechen .....	148
Tabelle 4-21D: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen .....	149
Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	165
Tabelle 4-23: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	167
Tabelle 4-24 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	337
Tabelle 4-25 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	338
Tabelle 4-26A (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COU-AA-301 .....	340
Tabelle 4-26B (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TROPIC .....	351
Tabelle 4-26C (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Saad.....	355
Tabelle 4-27A (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COU-AA-301 .....	372
Tabelle 4-27B (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TROPIC Studie.....	408

Tabelle 4-27 C (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten  
für Studie Saad 2011 ..... 435

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 4-A: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der zum Beleg des Zusatznutzens herangezogenen RCTs mit Abirateronacetat.....	19
Tabelle 4-B: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der zum Beleg des Zusatznutzens herangezogenen Studien mit Docetaxel oder Cabazitaxel .....	20
Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien .....	32
Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien (RCTs) .....	38
Tabelle 4-E: Ein- und Ausschlusskriterien (non-RCTs) .....	38
Tabelle 4-F: Ein- und Ausschlusskriterien (Systematische Reviews / Metaanalysen) .....	39
Tabelle 4-G: Ergebnisse für Endpunkt Subgruppen Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-H: Unerwünschte Ereignisse (Hämatologisch und Nicht-hämatologisch) .....	113
Tabelle 4-I: Charakterisierung der in die Auswertung aufgenommenen Studien.....	117
Tabelle 4-J: Charakterisierung der Interventionen.....	119
Tabelle 4-K: Charakterisierung der Studienpopulationen der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien.....	120
Tabelle 4-L: Verzerrungspotential auf Studienebene.....	120
Tabelle 4-M: Tabellarische Übersicht der Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT	126
Tabelle 4-N: Überblick über die mit den ausgewählten Studien möglichen indirekten Vergleiche .....	127
Tabelle 4-O: Ergebnisse der indirekten Vergleiche des progressionsfreien Überlebens .....	131
Tabelle 4-P: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	131
Tabelle 4-Q: Tabellarische Übersicht der Ergebnisse für die Endpunkte rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) aus RCT .....	137
Tabelle 4-R: Studiendesign weiterer Untersuchungen.....	143
Tabelle 4-S: Ergebnisse zum Gesamtüberleben.....	146
Tabelle 4-T: Progressionsfreies Überleben .....	147
Tabelle 4-U: PSA-Ansprechen.....	148
Tabelle 4-V: Unerwünschte Ereignisse.....	150
Tabelle 4-W (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lorient 2010 .....	358
Tabelle 4-X (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Eymard 2010.....	361
Tabelle 4-Y (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Di Lorenzo 2010.....	364
Tabelle 4-Z (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ansari 2008.....	367

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Docetaxel und Cabazitaxel .....	115
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Systematischen Reviews und Meta-Analysen mit Docetaxel und Cabazitaxel .....	116
Abbildung 4-4: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Cabazitaxel .	123
Abbildung 4-5: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Docetaxel Re-Therapie .....	123
Abbildung 4-6: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Cabazitaxel .	127
Abbildung 4-7: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Docetaxel Re-Therapie .....	128
Abbildung 4-8: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Cabazitaxel .	132
Abbildung 4-9: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Docetaxel Re-Therapie .....	132
Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten Studien für Docetaxel-Re-Therapie .....	142

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AA	Abirateronacetat
ACR	Assumed Control Risk
ADT	Androgendeprivationstherapie
ALK	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanin Transaminasen
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartat Aminotransferase
BFI	Brief Fatigue Inventory
BID	Bis In Die / Twice daily / Zweimal täglich
BPI-SF	Brief Pain Inventory- Short Form
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CI	Confidence Interval
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COU-AA-301	Cougar-Abirateronacetat-301
CRF	Case Report Form
CRO	Contract Research Organisation
CRS	Clinical Study Report
CTC	Circulating Tumor Cells
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP17	Cytochrom P 450 17 (17 $\alpha$ -Hydroxylase/C17,20-lyase)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKSR	Deutsches Krebsstudien Register
Doc	Docetaxel
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
ES	Effektgröße
EU	European Union / Europäische Union
EWB	Emotional Well-Being

FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT (P)	Functional Assessment of Cancer Therapy (Prostate)
FDA	Food and Drug Administration
FWB	Functional Well-Being
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference of Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
ITT	Intention to treat
IWRS	Interactive Web Response System
LDH	Laktatdehydrogenase
LFT	Leberfunktionstest
LHRH	Lutein Hormone-Releasing Hormone
mCRPC	Metastatic castration-resistant prostate cancer
Med DRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Nicht anwendbar
NB	Nicht bewertbar
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NEJM	New England Journal of Medicine
NHS	National Health System
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NYHA	New York Heart Association
OS	Overall Survival / Gesamtüberleben
PCWG	Prostate Cancer Working Group
PS	Performance Status
PSA	Prostata Spezifisches Antigen
PSA-WG	Prostata Spezifisches Antigen – Working Group

PPR	Pain Palliation Rate (Schmerzminderungs Rate)
PWP	Physical Well-Being
QoL	Quality of Live
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
rPFS	Radiographic Progression Free Survival / radiografisch Progressionsfreies Überleben
SFWB	Social/Family Well-Being
SGB	Sozialgesetzbuch
SPA	Special Protocol Assessment
SRE	Skeletal-related event/Skelettales Ereignis
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUAW	Schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkung
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UAW	Unerwünschte Arzenimittelwirkung
UE	Unerwünschte Ereignisse
UK	United Kingdom
ULN	Upper Limit of Normal
UR	Unerwünschte Reaktion
USA	United States of America
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.*

##### **Fragestellung**

<<Es wurde untersucht, ob die Behandlung mit dem selektiven Inhibitor der Androgen-Biosynthese, Abirateronacetat, in Kombination mit Prednison oder Prednisolon im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei männlichen Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom bzw. in der Zielpopulation zu einem Zusatznutzen im Sinne des § 35a SGB V führt.

Für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet „zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist (Fachinformation ZYTIGA®) wurden nach Beratung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien (in zwei Teilkollektiven) festgelegt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt, ist die palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie "Best Supportive Care" (z.B. adäquate Schmerztherapie). Als "Best Supportive Care" wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Wie in Modul 3 aufgeführt wird der Vergleich aufgrund des Äquivalenzprinzips beschränkt auf Prednison (im Folgenden Patientenkollektiv A).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie gilt auch für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen ("Rechallenge") (im Folgenden Patientenkollektiv B).

Da zwei Vergleichstherapien festgelegt worden sind, ist der Zusatznutzennachweis im Vergleich zu beiden Vergleichstherapien zu führen. Dabei ist zu beachten, dass im Teilkollektiv der nicht mehr für Docetaxel geeigneten Patienten (Patientenkollektiv A) eine Behandlungslücke besteht, also derzeit keine Möglichkeit mehr auf Verlängerung des Gesamtüberlebens gegeben ist, d.h. hier besteht der primäre therapeutische Bedarf in einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Bei den für Docetaxel-Re-Therapie geeigneten Patienten (Patientenkollektiv B) ist prinzipiell ebenfalls eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit erforderlich. Da allerdings mit Docetaxel hier eine Option bereitsteht, geht es hier auch darum, **Schmerzlinderung, Zeit bis zur Schmerzprogression, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis** und die **Verträglichkeit der Therapie** zu verbessern.

Ergänzend wird der Vergleich zu der seit Kurzem zugelassenen Therapieoption Cabazitaxel geführt, auch wenn dies nicht zweckmäßige Vergleichstherapie ist.

Um nachzuweisen, dass die Behandlung mit Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, diesem unmittelbar patientenrelevanten therapeutischen Bedarf im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gerecht wird und damit ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt, werden folgende **Endpunkte** berücksichtigt und gezeigt, dass eine erhebliche Überlegenheit von Abirateronacetat vorliegt:

- Wichtigster patientenrelevanter Endpunkt ist die **Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit**, gemessen als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (nicht krankheitsspezifisch).
- Eng verknüpft mit diesem Endpunkt, sind die Endpunkte **(radiographisch) progressionsfreies Überleben** und **PSA-Ansprechen bzw. PSA-Progression**.
- Weitere patientenrelevante Aspekte sind die **Schmerzminderung** bzw. die **Zeit bis zur Schmerzprogression** und die **Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis**.
- Darüber hinaus werden als weitere Endpunkte die gemessene **Lebensqualität und Müdigkeit (Fatigue)** (während der Behandlung) sowie die Rate an **unerwünschten Ereignissen** während der Behandlung berücksichtigt.

## Datenquellen

Als Datenquellen für die Belegung des Zusatznutzens wurden primär randomisierte klinische Studien (RCTs) berücksichtigt. Da nicht zu allen hier zu berücksichtigenden Vergleichstherapien direkte Vergleichsstudien (Docetaxel-Re-Therapie, Cabazitaxel) vorliegen, sind diese Studien auch teilweise in indirekte Vergleiche eingeflossen. Zur Vergleichstherapie Docetaxel-Re-Therapie gibt es keine valide RCT (nur eine kleine RCT, die allerdings Docetaxel mit einem weiteren experimentellen Wirkstoff kombiniert und daher nur bedingt aussagekräftig ist). Daher wurden auch nicht-randomisierte vergleichende und nicht-vergleichende Studien zur Belegung des Zusatznutzens gegenüber einer Docetaxel-Re-Therapie herangezogen.

Zu Abirateronacetat existiert eine RCT: Bei dem berücksichtigten RCT zu Abirateronacetat handelt es sich um die Zulassungsstudie (COU-AA-301), die vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt wurde. In Studienregistern wurden keine weiteren RCTs zu Abirateronacetat gefunden, die den definierten Einschlusskriterien genügten. In einer systematischen bibliographischen Literatursuche zu Abirateronacetat wurde die Studie COU-AA-301 durch eine Vollpublikation und zwei Konferenzabstracts identifiziert. Die Informationsbasis zur COU-AA-301-Studie wurde durch zwei weitere Konferenzabstracts vervollständigt.

Für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat bei männlichen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit erneutem

Progress der Erkrankung nach oder unter einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie wurden die Ergebnisse der Abirateronacetat Zulassungsstudie (COU-AA-301 Studie) ausgewertet, bei der insgesamt 1.195 Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme Abirateronacetat 1.000 mg pro Tag per os in Kombination mit Prednisolon / Prednison (n=797) und Placebo plus Prednisolon / Prednison (n=398) randomisiert wurden.

Bei der Zulassungsstudie zu Abirateronacetat handelt es sich um die größte jemals durchgeführte randomisiert kontrollierte Studie für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom. Aufgrund des Studiendesigns und Art der Durchführung (Randomisierung, verdeckte Gruppenzuteilung, doppelte Verblindung, placebo-kontrolliert) sowie der umfassenden Auswertung und Präzision der Ergebnisse ist das Verzerrungspotential dieser Studie als niedrig zu bewerten. Damit lässt sich der Zusatznutzen von Abirateronacetat auf Basis der vorliegenden Studiendaten mit hohem Grad an Ergebnissicherheit ableiten.

Studienergebnisse wurden auf Basis einer geplanten Interimsanalyse (Cut-off 22. Januar 2010) sowie einer aktualisierten Interimsanalyse (Cut-off 20. September 2010) für die Endpunkte Gesamtüberleben als primärer Endpunkt, Zeit bis zur PSA-Progression, radiographisch bestätigtes Progressionsfreies Überleben und PSA-Ansprechen als sekundäre Endpunkte sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und Unerwünschte Ereignisse als weitere Endpunkte berichtet. Die deutliche Überlegenheit von Abirateronacetat gegenüber dem Vergleichsarm mit der palliativen Therapie mit Prednison / Prednisolon führte aus ethischen Gründen zur vorzeitigen Entblindung und Beendigung der Studie. Aufgrund der klinischen Bedeutung von Abirateronacetat in der Behandlung des mCRPC und der faktischen Behandlungslücke in dieser Therapiesituation erreichte Abirateronacetat ein beschleunigtes Zulassungsverfahren in den USA und Europa.

Für die indirekte Schätzung der relativen Wirksamkeit von Abirateronacetat gegenüber einer erneuten Docetaxel-Therapie oder Cabazitaxel wurden RCTs mit diesen Therapien herangezogen. In einer systematischen bibliographischen Literatursuche wurde jeweils ein RCT zur Docetaxel-Re-Therapie (CUOG Trial) und Cabazitaxel (TROPIC Studie) identifiziert und im indirekten Vergleich analysiert:

TROPIC ist eine internationale, offene, multizentrische randomisiert kontrollierte Studie mit 755 erwachsenen Männern mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach der Behandlung mit Docetaxel fortgeschritten ist. Die Patienten wurden mit Cabazitaxel plus Prednison (Intervention) oder mit Mitoxantron plus Prednison (Vergleichsgruppe) behandelt. Die TROPIC Studie wurde zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens von Abirateronacetat gegenüber Cabazitaxel in einem indirekten Vergleich herangezogen.

Die Studie von Saad et al. (CUOG Trial) ist eine offene, multizentrische randomisiert kontrollierte Studie mit 42 erwachsenen Patienten mit mCRPC, deren Erkrankung während oder innerhalb von sechs Monaten nach der initialen Docetaxel-Therapie fortgeschritten ist. Die Patienten wurden mit Docetaxel in Kombination mit Prednison und Custirsen

(Intervention) oder mit Mitoxantron in Kombination mit Prednison und Custirsen (Vergleichsgruppe) behandelt. Aufgrund der Limitationen der Saad-Studie und dem Fehlen ergänzender Quellen, wurden zusätzlich auch Studien von geringerem Evidenzniveau herangezogen, die ebenfalls im Rahmen der systematischen bibliographischen Literatursuche identifiziert wurden.

Es wurden vier nicht-kontrollierte Beobachtungsstudien im Volltext gesichtet: 1) eine prospektive Studie mit 45 Patienten mit mCRPC, die bereits auf eine Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel ansprachen, 2) eine retrospektive Studie mit 39 Patienten mit mCRPC, die nach einer Erstlinien-Docetaxel Chemotherapie wiederum mit Docetaxel behandelt wurden, 3) eine weitere retrospektive Studie bei Patienten mit mCRPC nach einer Erstlinien-Docetaxel-basierten Therapie, welche multizentrisch 50 Patienten untersuchten, sowie 4) eine retrospektiv ausgewertete Studie an 10 Patienten, welche nach einer Erstlinien-Chemotherapie erneut mit Docetaxel behandelt wurden.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

In die Untersuchung wurden RCTs zu Abirateronacetat, Docetaxel und Cabazitaxel eingeschlossen. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens einer „Re-Therapie“ mit Docetaxel wurden auch unkontrollierte Studien mit in die Bewertung einbezogen, da es hier keine randomisiert kontrollierten Studien im Indikationsgebiet des mCRPC mit erneutem Progress der Erkrankung unter oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie gibt.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Beleg des Zusatznutzens sind in den folgenden Tabelle 4-A und Tabelle 4-B dargestellt. >>

Tabelle 4-A: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der zum Beleg des Zusatznutzens herangezogenen RCTs mit Abirateronacetat

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>Population</b>	Erwachsene Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist	
<b>Intervention</b>	Behandlung mit Abirateronacetat, verabreicht als kontinuierliche, orale Therapie in einer Dosis von 1000 mg/Tag in Kombination mit Prednison/Prednisolon in der Zweitlinientherapie	
<b>Vergleichstherapie</b>	Vergleich mit Placebo in Kombination mit Prednison/Prednisolon (entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommt) oder jeglicher medikamentöser oder nicht medikamentöser Therapie	
<b>Endpunkte</b>	Patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zur PSA-Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue unerwünschte Ereignisse	
<b>Studientypen</b>	Randomisierte, kontrollierte Studie	Phase 1 Studie, Veterinärstudie an Tieren
<b>Studiendauer</b>	Keine Vorgaben	

Tabelle 4-B: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien der zum Beleg des Zusatznutzens herangezogenen Studien mit Docetaxel oder Cabazitaxel

	<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<b>Population</b>	Erwachsene Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist	
<b>Intervention</b>	Behandlung mit Docetaxel oder Cabazitaxel in der Zweitlinientherapie nach vorangegangener Behandlung mit Docetaxel	
<b>Vergleichstherapie</b>	Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentöser oder nicht medikamentöser Therapie	
<b>Endpunkte</b>	Mindestens einer der nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zur PSA-Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue unerwünschte Ereignisse	
<b>Studientypen</b>	Randomisierte, kontrollierte Studie. Für Docetaxel wurden auch nicht-randomisierte vergleichende oder unkontrollierte Studien berücksichtigt.	Phase 1 Studie, Veterinärstudie an Tieren
<b>Studiendauer</b>	Keine Vorgaben	

Es wurden nur Studien / Publikationen in Deutsch oder Englisch eingeschlossen.

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

zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise der eingeschlossenen Studien wurden die Verzerrungsaspekte (Bias) auf Studienebene und endpunktspezifisch gemäß den Kriterien der in der Dossievorlage vorgegebenen Methodik vorgenommen und in den Bewertungsbögen dargestellt. Das Verzerrungspotential wurde für die einzelnen Studien insgesamt sowie für jeden einzelnen Endpunkt bewertet. Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene umfassten für RCTs die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung, die Verblindung des Patienten sowie des Behandlers, die ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte. Die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene betreffen die Verblindung der Endpunkterheber/Endpunktbeurteiler, Umsetzung des Intention-to-treat-(ITT)-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige Aspekte.

Die Ergebnissynthese erfolgte durch Extraktion von Studien- und Patientencharakteristika entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement. Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten wurden aus dem RCT extrahiert und in Tabellenform dargestellt. Da in der Indikation der Zweitlinientherapie bei Patienten mit mCRPC nur eine RCT zu Abirateronacetat vorliegt, konnten für die Endpunkte keine Meta-Analysen und keine Sensitivitäts-Analysen durchgeführt werden.

Subgruppenanalysen wurden gemäß der in COU-AA-301 aufgeführten und nachfolgend genannten Merkmale berichtet:

- ECOG Performance Status zu Baseline (0-1 vs 2)
- Klinisch bedeutsame Schmerzen bei Baseline (BPI-Score  $<4$  vs  $\geq 4$ )
- Anzahl der früheren Chemotherapien (1 vs 2)
- Art der Progression (nur PSA vs radiografisch mit oder ohne PSA-Progress)
- Alter ( $<65$  vs  $\geq 65$  vs  $\geq 75$ )
- Viszerale Erkrankung bei Eintritt (ja vs nein)
- PSA bei Baseline oberhalb des Medians (ja vs nein)
- Laktatdehydrogenase (LDH) bei Baseline oberhalb des Medians (ja vs nein)
- Alkalische Phosphatase (ALK-P) bei Baseline oberhalb des Medians (ja vs nein)
- Region (Nordamerika vs andere)

Dabei erfolgte bereits bei Rekrutierung eine Stratifizierung der Patienten nach ECOG Performance Status, dem Vorhandensein klinisch bedeutsamen Schmerzen, der Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien und der Art des Krankheitsprogresses.

### Indirekte Vergleiche

Aufgrund des Fehlens von direkt vergleichenden Studien zwischen Abirateronacetat und Cabazitaxel bzw. Docetaxel wurden indirekte Vergleiche durchgeführt. Für den indirekten Vergleich zwischen Abirateronacetat und Cabazitaxel konnte aufgrund der vorliegenden randomisiert kontrollierten Studie (TROPIC Studie) ein adjustierter indirekter Vergleich unter Verwendung der von Bucher et al. beschriebenen Methode vorgenommen werden. Ein indirekter Vergleich zwischen Abirateronacetat und Docetaxel-Re-Therapie unter Einbeziehung der Studie von Saad et al.(CUOG-Studie) konnte nicht durchgeführt werden, denn diese Studie eignet sich aufgrund des Studiendesigns (hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene vor allem aufgrund einer Kombinationstherapie von Docetaxel mit einem experimentellen neuen Wirkstoff, Custirsen, und der geringen Fallzahl) nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich.

In einer weiteren Auswertung der stattgefundenen Literatursuche wurde daher die Docetaxel-Re-Therapie betreffend verfügbarer Evidenz in nicht kontrollierten Studien (die aufgrund des Studiendesigns auch ein hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und Limitationen aufweisen) untersucht und ein indirekter deskriptiver Vergleich mit Abirateronacetat geführt.

Die Bewertung des Zusatznutzens für Abirateronacetat wurde für das zugelassene Anwendungsgebiet mittels indirekter Vergleiche mit Docetaxel und Cabazitaxel vorgenommen und die Ergebnisse für folgende Endpunkte soweit berichtet beschrieben:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Radiologisch progressionsfreies Überleben
- PSA- Ansprechen
- Schmerz-Response
- Zeit bis zur Progression
- Fatigue

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

Mit Abirateronacetat steht für die Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, eine neue Therapieoption zur Verfügung. Sie beruht auf einem neuen Wirkmechanismus, der die Androgenbiosynthese nicht nur im Hoden, sondern auch in Nebenniere und Tumorgewebe

effektiv hemmt und damit die Progression des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms verlangsamt.

Aus diesem neuen Wirkprinzip resultiert der erhebliche Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zur palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ und auch der beträchtliche Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zu der zytotoxischen Chemotherapie Docetaxel.

Zur Beschreibung des Zusatznutzens werden im Folgenden die Ergebnisse aus der COU-AA-301-Studie und Studien zu den vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapien hinsichtlich der Patientenkollektive A (Patienten, welche nicht mehr für eine erneute Behandlung mit Docetaxel in Frage kommen) und B (Patienten, welche grundsätzlich noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie in Frage kommen im Sinne eines „Rechallenge“ bzw. Re-Therapie) herangezogen. Der medizinische Zusatznutzen von Abirateronacetat, dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß wird im Vergleich zur palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ und auch Docetaxel im Sinne einer „Re-Therapie“ als auch Cabazitaxel im folgenden zusammengefasst.

#### *Zusatznutzen im Patientenkollektiv A*

Die Behandlung mit Abirateronacetat bei Patienten mit mCRPC mit progredienter Erkrankung nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Chemotherapie resultierte in einer maßgeblich längeren Überlebenszeit im Vergleich zur Behandlung mit der palliativen Therapie mit Prednisolon / Prednison von 4,6 Monaten. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte sich dabei über fast alle untersuchten Subgruppen hinweg. Die sekundären Endpunkte PSA-Ansprechen, Zeit bis zur PSA-Progression und radiologisch progressionsfreies Überleben zeigten sich für alle Patienten. Die sekundären Endpunkte, welche die Effektivität einer Therapie hinsichtlich des Tumoransprechens untersuchten (PSA Ansprechen, Zeit bis zur PSA-Progression, radiographisch progressionsfreies Überleben) zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil für Abirateronacetat, was insgesamt die Validität und Aussagekraft der Studienergebnisse unterstreicht. Zusammenfassend kann für das Gesamtüberleben ein erheblicher medizinischer Zusatznutzen für Abirateronacetat bei der Behandlung von Patienten aus dem Patientenkollektiv A im Vergleich zu einer palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ (im Folgenden als Prednison) festgestellt werden. Die Surrogate zur Beurteilung des Therapieerfolges, i.e. PSA-Ansprechen, Zeit bis zum PSA-Progress und radiographisch progressionsfreies Überleben helfen, den erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens biologisch einzuordnen, sind jedoch nicht unmittelbar patientenrelevant, so dass der medizinische Zusatznutzen hier im Vergleich zu Prednison als beträchtlich anzusetzen ist.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Zulassungsstudie zu Abirateronacetat mit dem validierten FACT-P-Fragebogen erhoben. Insgesamt verzeichneten signifikant mehr Patienten in der Abirateronacetat-Gruppe eine Verbesserung des funktionellen Status im

Vergleich zu Prednison / Prednisolon. Entsprechend trat eine funktionelle Einschränkung im Abirateronacetatarm signifikant später auf. Mit Ausnahme der Social/Family Well-Being-Subskala (S/FWB) erzielte Abirateronacetat in allen 6 Subskalen des FACT-P-Fragebogens größere Patientenanteile mit einer Verbesserung des funktionellen Status sowie einer längeren Zeitspanne bis zur Verschlechterung.

Ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt bezeichnet die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE). SRE bedeuten für den betroffenen Patienten neben einer zusätzlichen Behandlung (z.B. Bestrahlung, frakturstabilisierende Operation, Anpassung der Schmerzmedikation) auch eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität. Die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war in der 25. Perzentile in der Abirateronacetat-Gruppe doppelt so lange im Vergleich zu Placebo: 9,9 Monate versus 4,9 Monate. Als Folge der Therapie mit Abirateronacetat berichteten Patienten im Abirateronacetat-Arm signifikant häufiger über eine relevante Schmerzminderung im Vergleich zu Patienten im Prednison / Prednisolon-Arm. Entsprechend trat bei Patienten in der Abirateronacetatgruppe eine signifikant verzögerte Schmerzprogression auf. Neben dem Überlebensvorteil, der Verbesserung der Lebensqualität sowie einer deutlichen Abschwächung schwerwiegender Symptome und Komplikationen wie Schmerz und Knochenfrakturen, zeigte Abirateronacetat ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die meisten unerwünschten Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig auf. Die Mineralokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen Bluthochdruck, Flüssigkeitsretention und Hypokaliämie, traten aufgrund des Wirkmechanismus von Abirateronacetat häufiger bei Patienten auf, welche mit Abirateronacetat behandelt wurden, waren jedoch meist von leicht- und mittelgradiger Schwere und gut behandelbar. Grad 3/4 Veränderungen des Bluthochdrucks, der Hypokaliämie und der Flüssigkeitsretention fanden sich kaum häufiger unter Patienten, welche mit Abirateronacetat behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, welche Prednisolon / Prednison erhielten (respektive 1% vs. < 1%, 3% vs. 1% und 2% vs. 1%). Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Behandlung führten, traten seltener unter Abirateronacetat auf (12% vs. 17%). Hämatotoxische Nebenwirkungen oder Diarrhö, wie sie sich häufig unter einer zytotoxischen Chemotherapie finden, traten selten und in derselben Häufigkeit wie im Vergleichsarm auf (Grad 3/4 Neutropenie < 1%, Grad 3/4 Diarrhö 1%).

Zusammenfassend liegen eindeutige Belege für das Vorhandensein eines Zusatznutzens von Abirateronacetat im Vergleich zu Prednison in der Behandlung des **Patientenkollektivs A** vor. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Verbesserung des Gesamtüberlebens und assoziierter Surrogate, des Ausmaßes der Verbesserung der Lebensqualität, der Schmerzpalliation, der Reduktion skelettaler Ereignisse und der guten Verträglichkeit lässt sich für die Anwendung von Abirateronacetat im Patientenkollektiv A ein erheblicher Zusatznutzen bei hoher Ergebnissicherheit gegenüber der Behandlung mit einer palliativen Optionen wie Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ ableiten.

*Nutzen und Zusatznutzen im Patientenkollektiv B*

Die vom G-BA festgelegte zweckmässige Vergleichstherapie von Docetaxel für Patienten im Patientenkollektiv B ist im Rahmen der Zulassung als erneuter Einsatz einer Docetaxel-Therapie nach vorangegangenem Krankheitsprogress unter oder nach einer Docetaxel-Therapie zu verstehen. Diese Option (Docetaxel-Rechallenge oder Re-Therapie) ist bislang nur in unkontrollierten Studien mit hochselektierten Patientenpopulationen untersucht worden. Die Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Entsprechend ist hier der Evidenzgrad IV anzusetzen und die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen einer Docetaxel Re-Therapie als gering anzusehen.

Das Gesamtüberleben ist im Rahmen unkontrollierter Studien schwer zu interpretieren. Eine Möglichkeit des Vergleichs ist die Angabe der Überlebenszeit gemessen ab Beginn der ersten Docetaxel-Therapie, wenngleich auch hier nicht alle Studien einheitlich berichten. Hier zeigt sich rein deskriptiv unter Abirateronacetat ein tendenziell verbessertes Überleben im Vergleich zu einer Re-Therapie mit Docetaxel, ganz sicher aber keine Unterlegenheit. Die berichteten Surrogate hinsichtlich der antitumorösen Wirkung, progressionsfreies Überleben und PSA-Ansprechen, sind vergleichbar mit den unter Abirateronacetat beobachteten Verbesserungen. Wenngleich ein sicherer Nachweis einer Überlegenheit von Abirateronacetat hinsichtlich Gesamtüberleben im Vergleich zu einer Docetaxel Re-Therapie aufgrund der Datenlage nicht möglich ist, so ist aber mit hoher Ergebnissicherheit eine Unterlegenheit auszuschließen.

In den vorliegenden Studien zu einer Docetaxel Re-Therapie werden patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität, Schmerzlinderung oder aber das Auftreten skelettal-bezogener Ereignisse nicht berichtet. Relevante Nebenwirkungen werden in den Studien zum Teil unzureichend berichtet und wiegen in Anbetracht der mangelnden Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit einer solchen Therapie schwer. So fanden sich bei 20 bzw. 24% aller Docetaxel Re-Therapie-Patienten Grad 3/4 Neutropenien, unter Abirateronacetat <1%. Die einzige randomisiert kontrollierte Studie zu Docetaxel im Setting der Re-Therapie vergleicht Custirsen in Kombination mit Docetaxel und Prednison mit Custirsen in Kombination mit Mitoxantron und Prednison (Saad et.al). Aufgrund der beschriebenen Limitationen konnte ein indirekter Vergleich nicht durchgeführt werden, maßgeblich aufgrund mangelnder Differenzierbarkeit der beobachteten Behandlungseffekte hinsichtlich der Kausalität gegenüber den einzelnen Wirkstoffen und der geringen Patientenzahl. Ungeachtet dessen fand sich in der Studie von Saad et al., unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl, kein signifikanter Behandlungsvorteil hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, bildgebendes Ansprechen oder einer Schmerzlinderung unter der Behandlung mit Docetaxel, Custirsen und Prednison im Vergleich zu Mitoxantron, Custirsen und Prednison.

Zusammenfassend lassen sich für Abirateronacetat im Vergleich zu einer Docetaxel Re-Therapie in der Behandlung des **Patientenkollektiv B** unter Berücksichtigung einer mindestens ebenbürtigen Wirksamkeit von Abirateronacetat hinsichtlich Gesamtüberleben

und assoziierter Surrogate, dem fehlenden Nachweises der Verbesserung von Lebensqualität, Linderung von Schmerzen und Reduktion Skelettal-assoziiertes Ereignisse unter einer Docetaxel Re-Therapie und dem deutlich überlegenen Verträglichkeitsprofil von Abirateronacetat ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel Re-Therapie bei hoher Ergebnissicherheit ableiten.

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

Für die überwiegende Mehrheit der Patienten mit mCRPC und erneutem Progress ihrer Erkrankung unter oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie existieren derzeit keine therapeutischen Optionen mit lebensverlängernder Wirkung (**Patientenkollektiv A**). Bei einem Teil dieser Patienten ist eine weitere Behandlung mit Docetaxel nicht sinnvoll, weil sie unter der vorangegangenen Behandlung schwere Toxizitäten erlitten haben, so dass aus Gründen der Verträglichkeit eine Fortsetzung der Behandlung mit Docetaxel nicht vertretbar ist. Bei dem anderen Teil dieser Patienten nahm die Erkrankung unter der Behandlung einen therapierefraktären Verlauf oder aber es kam nach anfänglichem Ansprechen zu einem Progress unter oder kurz nach Beendigung der Therapie, so dass von einem Verlust der Wirksamkeit von Docetaxel im Sinne einer (primären oder erworbenen) Resistenz auszugehen ist. Diesen Patienten stand bislang lediglich eine palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ als verbleibende Therapieoption Verfügung. Abirateronacetat stellt für diese Patienten nicht nur aufgrund einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens und assoziierter Surrogate, sondern auch durch eine relevante Verbesserung der Lebensqualität durch Schmerzpalliation und Reduktion skelettaler Ereignisse einen erheblichen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen dar. Darüber hinaus zeichnet sich eine Behandlung mit Abirateronacetat durch eine gute Verträglichkeit aus. Bei der Zulassungsstudie zu Abirateronacetat handelt es sich um die größte jemals durchgeführte randomisiert kontrollierte Studie für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Aufgrund des Studiendesigns und Art der Durchführung (Randomisierung, verdeckte Gruppenzuteilung, doppelte Verblindung, placebo-kontrolliert) sowie der umfassenden Auswertung und Präzision der Ergebnisse ist das Verzerrungspotential dieser Studie als niedrig zu bewerten. Damit lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Abirateronacetat auf Basis der vorliegenden Studiendaten mit hohem Grad an Ergebnissicherheit für das Patientenkollektiv A ableiten.

Für einen Teil der Patienten mit mCRPC und erneutem Progress ihrer Erkrankung unter oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie kommt trotz Docetaxel Vorbehandlung eine erneute Therapie mit Docetaxel in Frage (**Patientenkollektiv B**). Bei diesem Teil der Patienten ist eine weitere Behandlung mit Docetaxel möglicherweise sinnvoll, weil die Erkrankung unter der vorangegangenen Docetaxeltherapie sehr gut und nachhaltig angesprochen hat und unkontrollierte Studien hier basierend auf Surrogaten eines Therapieansprechens (im wesentlichen PSA-Ansprechen) auf eine Wirksamkeit hinweisen. Allerdings sind Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt

anzusehen. Entsprechend ist hier der Evidenzgrad IV anzusetzen und die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen einer Docetaxel Re-Therapie bei diesem Patientenkollektiv als gering anzusehen. Abirateronacetat wurde in der Zulassungsstudie nicht direkt mit einer Docetaxel Re-Therapie verglichen, so dass ein Vergleich nur indirekt erfolgen kann. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens und assoziierter Surrogate kann hier rein deskriptiv ein leichter Vorteil für Abirateronacetat festgestellt werden, sicher aber die Nicht-Unterlegenheit. Daten zu Lebensqualität, Schmerzpalliation und skelettalen Ereignissen wurden in den Studien zu einer Docetaxel Re-Therapie nicht berichtet, so dass hier ein medizinischer Zusatznutzen für Abirateronacetat nicht sicher belegt werden kann. Ein erheblicher Vorteil ergibt sich aber im Nebenwirkungsprofil der Wirkstoffe. Hier werden unter einer Docetaxel Re-Therapie unter anderem schwerwiegende Nebenwirkungen hinsichtlich Neutropenie und assoziierten lebensbedrohlichen Infektionen berichtet. Hier ergibt sich im indirekten Vergleich zu Abirateronacetat ein erheblicher medizinischer Zusatznutzen. Resultierend aus der Nicht-Unterlegenheit hinsichtlich Gesamtüberleben und dem deutlich überlegenen Verträglichkeitsprofil von Abirateronacetat lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel Re-Therapie bei hoher Ergebnissicherheit für das Patientenkollektiv B ableiten.

Abschließend wird festgestellt, dass Abirateronacetat für Patienten mit mCRPC und erneutem Progress unter oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie für beide Patientenkollektive, d.h. sowohl für Patienten für die eine Re-Therapie mit Docetaxel aufgrund vorliegender Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber Docetaxel nicht mehr infrage kommt (Kollektiv A) als auch für Patienten, welche grundsätzlich noch für eine weitere Docetaxel-haltige Therapie infrage kommen („Rechallenge“, Kollektiv B), einen erheblichen medizinischen patientenrelevanten Zusatznutzen bietet. Dieser erhebliche Zusatznutzen beruht zum einen auf der vorliegenden Beweislage (RCT mit großer Patientenzahl), zum anderen dem demonstrierten signifikanten Ausmaß der Verbesserung des Gesamtüberlebens, des Ausmaßes der Verbesserung von Lebensqualität, der Schmerzpalliation, der Reduktion skelettaler Ereignisse und einer guten Verträglichkeit gegenüber der Behandlung mit einer palliativen Option wie Dexamethason, Prednison oder Methylprednison sowie „Best-Supportive Care“ in der Mehrheit der Zielpopulation. >>

## 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.*

<<Im folgenden Modul wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Abirateronacetat in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Männern untersucht, deren Erkrankung einen Progress während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie aufweist. Ein Krankheitsprogress ist dabei gemäß den von der Prostate-Cancer-Working Group (PCWG) vorgeschlagenen Kriterien wie folgt zu definieren [1]:

- Anstieg des Tumormarkers Prostataspezifisches Antigen (PSA), mindestens an zwei aufeinanderfolgenden Messpunkten in einem zeitlichen Abstand von mindestens einer Woche.

Eine Zunahme der Metastasen: bei Knochenmetastasen Nachweis mindestens 2 neuer Läsionen in der Knochenszintigraphie, bei viszeralen oder Lymphknotenmetastasen Nachweis neuer Läsionen oder aber Größenprogress vorbekannter Läsionen um mindestens 20% [1,2]. Ein Krankheitsprogress kann dabei alleine aufgrund des PSA-Anstiegs, allein aufgrund eines Progresses in der Bildgebung oder aber aufgrund eines PSA-Anstieges und eines Progresses in der Bildgebung vorliegen. Die Bewertung des Therapieansprechens / eines erneuten Krankheitsprogresses sollte dabei nach Empfehlungen der PCWG nach Beginn einer neuen Behandlung frühestens zu Woche 12 der neuen Behandlung erfolgen [1].

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Abirateronacetat erfolgt gemäß den Empfehlungen des G-BA im Folgenden getrennt für zwei

unterschiedliche Patientenkollektive. Patienten, für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommt (A) und Patienten, für welche eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie in Frage kommt („Rechallenge“, B). Patienten, für welche eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr in Frage kommt, sind charakterisiert durch eine Unverträglichkeit oder aber eine Resistenz gegenüber Docetaxel. Unverträglichkeiten gegenüber Docetaxel, welche zu einem Behandlungsabbruch führen können sind analog der Zulassungsstudie zu Docetaxel in der Behandlung des mCRPC mit Fatigue, Nagel- oder Muskuloskelettalen Veränderungen, Neuropathien oder aber Infekt komplikationen im Rahmen der Hämatotoxizität anzunehmen [3]. Eine Resistenz gegenüber Docetaxel ist anzunehmen, wenn es unter Therapie mit Docetaxel nicht zu einem Ansprechen kommt (primäre Resistenz), oder es aber unter der Behandlung nach anfänglichem Ansprechen auf eine Therapie zu einem erneuten Progress noch unter oder aber kurz nach Beendigung der Behandlung mit Docetaxel kommt (erworbene Resistenz) [4]. Dabei ist der zeitliche Rahmen, in dem nach Beendigung einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie von einer Resistenz ausgegangen oder aber bereits von einem natürlichen Progress der Erkrankung aufgrund fehlender Wirkung des Zytostatikums ausgegangen werden sollte, in der Literatur nicht einheitlich definiert [4]. Die Wirksamkeit einer erneuten Docetaxel-Therapie spiegelt in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des erneuten Tumorprogresses klinisch die zugrundeliegende Tumorbiologie wieder und eignet sich daher gut zur Festlegung des Zeitfensters, ab dem von einer Docetaxel-Resistenz ausgegangen werden sollte. Die Untersuchungen von Eymard et al. konnten zeigen, dass der medizinische Nutzen einer Docetaxel-Re-Therapie bei Patienten mit einem erneuten Progress ihrer Erkrankung >3 Monate nach Abschluss der Docetaxel-Therapie wesentlich und signifikant größer ist im Vergleich zu Patienten mit einem erneuten Progress innerhalb von 3 Monaten nach Beendigung einer Docetaxel-Therapie [5].

Basierend auf diesen Überlegungen und der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird im Folgenden der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Abirateronacetat wie folgt adressiert:

- 1) im Vergleich zu einer palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best supportive care“ für Patienten, die sich für eine Docetaxel-Therapie nicht mehr qualifizieren (Kollektiv A). Dies sind Patienten, welche eine Unverträglichkeit unter Docetaxel erlitten haben oder aber deren Tumor refraktär gegenüber einer Docetaxelbehandlung ist oder aber welche nach anfänglichem Ansprechen auf eine Docetaxel-haltige Chemotherapie einen erneuten Progress ihrer Erkrankung unter oder <3 Monate nach Ende der vorangegangenen Docetaxel-haltigen Chemotherapie erleiden. Wie in Modul 3 ausgeführt, wird der Vergleich aufgrund des Äquivalenzprinzips beschränkt auf Prednison / Prednisolon.
- 2) im Vergleich zu einer Behandlung mit Docetaxel für Patienten, welche sich für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie qualifizieren (Kollektiv B). Dies sind Patienten, welche unter einer ersten Behandlung mit Docetaxel ein gutes Ansprechen

erreichen konnten und einen erneuten Progress >3 Monate nach Ende der ersten Behandlung erleiden.

Patientenrelevante Endpunkte, anhand derer im Folgenden der patientenrelevante Nutzen dargestellt wird, sind Gesamtüberlebenszeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und unerwünschte Ereignisse. Darüber hinaus werden die Surrogatmarker progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur PSA-Progression und PSA-Ansprechen analysiert, da sie wichtige Surrogatparameter in der Beurteilung des Krankheitsverlaufs des Prostatakarzinoms darstellen. Um die vollständige Evidenz der Therapien zu erfassen wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen auf Basis randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs) /Mixed treatment comparisons, sowie Beobachtungsstudien bewertet.>>

#### 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.*

<<Aus der vorgenannten Fragestellung zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Abirateronacetat bei der Behandlung im genannten Anwendungsgebiet lassen sich folgende Kriterien für einzuschließende Studien ableiten:

Population:

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurden Studien mit männlichen Erwachsenen mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, berücksichtigt.

Prüf- und Vergleichsintervention:

Die zu prüfende Intervention war Abirateronacetat, verabreicht als kontinuierliche, orale Therapie in einer Dosis von 1000mg/Tag in Kombination mit Prednison / Prednisolon in einer Dosis von 10mg täglich. Als Vergleichsinterventionen wurden nach Maßgabe des G-BA Placebo in Kombination mit Prednison / Prednisolon, sowie Docetaxel in der Anwendung der „Re-Challenge“ bei erneutem Progress nach vorangegangener Docetaxel-Therapie eingeschlossen. Darüber hinaus wurde auch die Vergleichsintervention Cabazitaxel in die

nachfolgende Nutzenbewertung mit aufgenommen, da es sich um eine relevante Therapiealternative für Männer mit mCRPC handelt, allerdings erst kürzlich zugelassen wurde und daher das Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA noch nicht abgeschlossen ist. Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

In der Zulassungstudie COU-AA-301 wurde eine Kombinationsbehandlung aus Abirateronacetat und Prednison mit einer Prednison-Monotherapie direkt verglichen. Keine der bei der Literaturobenauswertung ermittelten randomisierten, kontrollierten Studien verglich Abirateronacetat mit den Vergleichspräparaten Cabazitaxel oder einer Docetaxel Re-Therapie. Daher wurden indirekte Vergleiche durchgeführt, um Abirateronacetat hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit mit Cabazitaxel und der Docetaxel Re-Therapie vergleichen zu können.

#### Endpunkte:

Für die vorliegende Bewertung des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens wurden folgende Endpunkte verwendet: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und unerwünschte Ereignisse als patientenrelevante Endpunkte sowie progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur PSA-Progression und PSA-Ansprechen als wichtige Surrogatparameter in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Die Studien wurden auf das Vorhandensein mindestens eines dieser Endpunkte überprüft. Subjektive Endpunkte (z. B. gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validierten Messinstrumenten (z. B. FACT-P) erfasst wurden.

#### Studientypen:

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Abirateronacetat wurden nur randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt, da diese - vorausgesetzt sie wurden methodisch adäquat und in der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt - die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Für die Bewertung des medizinischen Nutzens eines „Re-Challenge“ mit Docetaxel wurden auch unkontrollierte Studien mit in die Bewertung einbezogen, da es hier keine randomisiert kontrollierten Studien im Indikationsgebiet des mCRPC mit erneutem Progress der Erkrankung unter oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie gibt. Eine eigene Literaturrecherche zu dem medizinischen Nutzen einer palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ wurde nicht durchgeführt, da es sich anerkanntermaßen um eine palliative Therapie ohne lebensverlängernde Wirkung handelt [6,7]. Ein direkter Vergleich einer palliativen Behandlung mit Prednison / Prednisolon mit Abirateron wurde im Rahmen einer randomisiert kontrollierten Studie durchgeführt.

Studiendauer:

Bezüglich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen.

Studienauswahl

Für die Auswahl der Studien, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vorgesehen waren, kamen folgende Kriterien zur Anwendung.

Tabelle 4-C: Ein- und Ausschlusskriterien

E 1	Population Erwachsene Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist
E 2	Intervention Behandlung mit Abirateronacetat in der Zweitlinientherapie (nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Chemotherapie)
E3	Vergleichstherapie Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentöser oder nicht medikamentöser Therapie
E 4	Endpunkte Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wie oben formuliert: Gesamtüberleben, Zeit bis zur PSA-Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und unerwünschte Ereignisse
E 5	Studientyp Randomisierte, kontrollierte Studie
A 1	Phase 1 Studie
A 2	Veterinärstudie an Tieren
A 3	Kommentar, Meinung, Brief

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

### 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.*

« Zur Identifizierung aller relevanten Primärpublikationen zu Abirateronacetat wurde eine umfassende, systematische Literaturrecherche nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin in den Literaturdatenbanken des DIMDI durchgeführt. Die Suche wurde am 18.05.2011 durchgeführt. Eine Aktualisierungssuche fand am 30.08.2011 statt.

Für die Recherche wurden auf der Datenbankplattform DIMDI folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Cochrane Library mit Cochrane Central Register of Controlled Trials und NHS Economic Evaluation Database, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, und Health Technology Assessment Database, sowie PsycInfo, Derwent Drug File und SciSearch.

Die bibliografische Literaturrecherche zielte primär darauf ab, alle Publikationen zu Abirateronacetat im Indikationsbereich Prostatakarzinom zu erfassen.

Bei der bibliografischen Recherche wurden keinerlei Einschränkungen hinsichtlich der Studientypen vorgenommen. Ebenso wurden keine Spracheinschränkungen vorgenommen. Weiterhin wurden keine Beschränkungen in Bezug auf Publikationstyp und -zeitraum vorgenommen.

Jede Datenbank wurde einzeln mit einer individuell angepassten, sensitiven Suchstrategie durchsucht. Es wurde in Blöcken gesucht, getrennt nach Indikation (Prostatakarzinom) und Intervention (Abirateronacetat).

Die vollständigen Suchstrategien sind im Anhang 4-Adokumentiert.

In einer zusätzlichen, separat durchgeführten bibliografischen Recherche nach Daten zur Wirksamkeit von Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin und Cabazitaxel wurde eine systematische Literaturrecherche nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin in den Literaturdatenbanken des DIMDI durchgeführt und die identifizierten Quellen qualitativ beurteilt. Der Fokus lag dabei auf Daten zur Wirksamkeit in der Zweitlinientherapie nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Chemotherapie. Die Recherche umfasste RCTs, non-RCTs, Systematische Reviews, Meta-Analysen sowie Health Technology Assessments und wurde am 14.08.2011 (RCTs) bzw. 29.08.2011 (systematische Reviews und non-RCTs) durchgeführt.

Für die Recherche wurden auf der Datenbankplattform DIMDI folgende Datenbanken durchsucht:

Für RCTs und non-RCTs: MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Cochrane Library mit Cochrane Central Register of Controlled Trials und NHS Economic Evaluation Database, sowie Derwent Drug File und SciSearch.

Für systematische Reviews, Meta-Analysen, Health Technology Assessments: MEDLINE, EMBASE, EMBASE Alert, BIOSIS Previews, Cochrane Library mit Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database; sowie Derwent Drug File, DAHTA und SciSearch.

Bei der Suche wurde eine Spracheinschränkung auf Englisch und Deutsch vorgenommen. In Bezug auf das Publikationsdatum wurde die Suche auf den Zeitraum 1998-2011 limitiert. Diese Limitierung wurde vorgenommen, da die Patientenpopulation der einzuschließenden Studien bereits eine vorangegangene Docetaxel-haltige Behandlung aufweisen muß. Die FDA erteilte Docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>) die Zulassung für Prostatakrebs im Jahr 2004. Um alle relevanten Studien vor der Zulassung von Docetaxel zu erfassen, wurde der Zeitraum 1998 und Folgejahre berücksichtigt. 1998 wurde gewählt, da in einer Versuche ohne Limitierung Docetaxel in den gefundenen RCTs erstmals im Jahr 1998 genannt wird.

Jede Datenbank wurde einzeln mit einer individuell angepassten, sensitiven Suchstrategie unter Verwendung validierter Filter, angepasst an die DIMDI Suchoberfläche (soweit verfügbar) durchsucht. Es wurde in Blöcken gesucht, getrennt nach Indikation (Prostatakarzinom) und Intervention (Docetaxel, Cabazitaxel, Mitoxantron, Estramustin) und Studientyp.

Die vollständigen Suchstrategien sind im Modul 4, Anhang 4-A, dokumentiert. >>

#### 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.*

<< Zur Identifikation weiterer, eventuell noch laufender oder bisher unveröffentlichter Studien für Abirateronacetat wurden Recherchen entsprechend den Vorgaben in den folgenden Studienregistern durchgeführt:

Clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/>),

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>),

ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org/home/>),

Deutsches Krebsstudienregister (<http://www.studien.de/uebersicht.php>) und

EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu>).

Die Suche wurde am 11./12.09.2011 in jedem Studienregister einzeln durchgeführt. Jedes Studienregister wurde mit einer der jeweiligen Suchmaske angepassten Suchstrategie nach Abirateronacetat-Studien durchsucht (Dokumentation siehe Anhang 4-G). Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht. Generelle Einschränkungen der Suchstrategie wie etwa hinsichtlich eines bestimmten Zeitraumes wurden nicht vorgenommen.

Weiterhin erfolgte eine Suche auf den Internetseiten <http://www.ema.europa.eu> (letzter Zugriff am 22.09.2011), <http://www.fda.gov> (letzter Zugriff am 22.09.2011), <http://www.hc-sc.gc.ca> (letzter Zugriff 22.09.2011) und <http://www.swissmedic.ch> (letzter Zugriff am 22.09.2011) nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (European Medicines Agency – EMA), US-amerikanischen (Food and Drug Administration – FDA), kanadischen (Health Canada) und schweizerischen (Swissmedic) Zulassungsbehörden. >>

#### **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.*

<< Bibliografische Literaturrecherche zu Abirateronacetat:

Die Selektion relevanter Studien wurde generell von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den beiden Reviewern wurden

durch Diskussion aufgelöst. Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening anhand der in Abschnitt 4.2.2 festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin geprüft. Als relevant erachtete Publikationen wurden einer Volltextprüfung unterzogen. Die Selektion der Publikationen folgte den definierten Ein- und Ausschlusskriterien, angepasst an den jeweiligen Studientyp, wie RCT, Non-RCTs, Systematic reviews oder Metaanalysen.

Die Literaturverzeichnisse der im Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten wurden von zwei Reviewern nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien durchsucht. Die verbleibenden möglicherweise relevanten Primärstudien wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die abschließend als relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Die im Reviewprozess selektierten Publikationen wurden den in der Primärsuche identifizierten Studien zugeordnet.

Die Ergebnisse aus den Recherchen in den Studienregistern wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt.

Bibliografische Literaturrecherche zu Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin und Cabazitaxel:

Die Selektion relevanter Studien wurde generell von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst. Die Resultate aus den bibliographischen Datenbanksuchen wurden im Titel- und Abstractscreening anhand der unten angeführten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin geprüft. Als relevant erachtete Publikationen wurden einer Volltextprüfung unterzogen.

Die Literaturverzeichnisse der im Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten wurden von zwei Reviewern nach weiteren potenziell relevanten Primärstudien durchsucht. Die verbleibenden möglicherweise relevanten Primärstudien wurden im zweiten Selektionsschritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die abschließend als relevant erachtet wurden, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Die im Reviewprozess selektierten Publikationen wurden den in der Primärsuche identifizierten Studien zugeordnet.

Die genauen Ein- und Ausschlusskriterien sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt:

Tabelle 4-D: Ein- und Ausschlusskriterien (RCTs)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Population Erwachsene Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist
E2	Intervention Zweitlinientherapie mit Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin oder Cabazitaxel nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Therapie
E3	Vergleichstherapie Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentösen Therapie
E4	Endpunkte Mindestens einer der nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zur PSA-Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und unerwünschte Ereignisse
E5	Studientyp Randomisierte, kontrollierte Studie
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Gleicher Wirkstoff aus E2 in beiden Behandlungsarmen
A2	Präklinische Studien, in vitro Studien, Studien an Tieren, Studien auf molekularer Ebene, Biomarker Studien
A3	Duplikat

Tabelle 4-E: Ein- und Ausschlusskriterien (non-RCTs)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Population Erwachsene Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist
E2	Intervention Zweitlinientherapie mit Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin oder Cabazitaxel nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Therapie
E3	Vergleichstherapie Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentösen Therapie
E4	Endpunkte Mindestens einer der nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zur PSA-Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und unerwünschte Ereignisse
E5	Studientyp

	Vergleichende Studie
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Artikel nicht verfügbar
A2	Präklinische Studien, in vitro Studien, Studien an Tieren, Studien auf molekularer Ebene, Biomarker Studien
A3	Ergebnisse können nicht eindeutig der unter E2 genannten Wirkstoffe zugeordnet werden

Tabelle 4-F: Ein- und Ausschlusskriterien (Systematische Reviews / Metaanalysen)

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Population Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach Docetaxel-haltiger Chemotherapie progredient ist
E2	Intervention Zweitlinientherapie mit Docetaxel, Mitoxantron, Estramustin oder Cabazitaxel nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Therapie
E3	Vergleichstherapie Vergleich mit Placebo oder jeglicher medikamentösen Therapie
E4	Endpunkte Mindestens einer der nachfolgenden patientenrelevanten Endpunkte: Gesamtüberleben, Zeit bis zur PSA-Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und unerwünschte Ereignisse
E5	Studientyp Systematischer Review oder Metaanalyse
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Keine Referenzliste vorhanden
A2	Präklinische Studien, in vitro Studien, Studien an Tieren, Studien auf molekularer Ebene, Biomarker Studien

Die detaillierten Beschreibungen der Selektion und Ergebnisse der Bewertung finden sich in Modul 4, in Anhang 4-A bis Anhang 4-G. >>

#### 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.*

«Zur Bewertung der hier vorgestellten Studien wurde das Verzerrungspotential sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch gemäß den oben beschriebenen Vorgaben und Methodik des G-BA analysiert und im Bewertungsbogen in Anhang 4-G dargelegt.

A: Auf Studienebene wurden folgende Aspekte untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Auf Endpunktebene lag der Fokus der Bewertung auf folgenden Kriterien:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips (Die Auswertung muss alle randomisierten Patienten unter Beibehaltung der randomisierten Gruppenzugehörigkeit und unabhängig vom Studienverlauf umfassen)
- Prüfung, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt,

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag dann vor, wenn davon ausgegangen werden konnte, dass die Ergebnisse nicht relevant verzerrt waren. Eine relevante Verzerrung würde bedeuten, dass sich die Ergebnisse insgesamt bzw. das Ergebnis eines Endpunkts bei Behebung der verzerrenden Aspekte in der Grundaussage verändern. Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss der Daten. Die Klassifizierung dient der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Für nicht randomisierte Studien wurden spezielle Verzerrungsaspekte wie zeitliche Parallelität der Gruppen und Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren herangezogen.

Das ITT-Prinzip wurde im Einklang mit den Bewertungsbögen dieser Vorlage dann als adäquat umgesetzt bewertet, wenn der Nichtberücksichtigungsanteil (von z.B. Protokollverletzern und Lost-to-Follow-up-Patienten) in der Auswertung <5 % betrug.>>

## 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.*

<<Charakterisierung der Studien: Die betrachteten Studien wurden anhand ihrer Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Anzahl der randomisierten Patienten, Ort, Zeitraum, relevante Endpunkte sowie den Ein- und Ausschlusskriterien) beschrieben. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studie wurden auf der Grundlage des CONSORT-Statements mit den Items 2b bis 14b und der Patientenfluss mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-F). Bei nicht randomisierten Studien wurde deren Darstellung nach dem STROBE-Statement Items 2-12 überprüft.>>

### 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

<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.

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.

Die Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2. anhand von Patientencharakteristika wie Alter der Patienten, Anzahl der vorherigen Krebstherapien, PSA-Werte bei der Diagnose und bei Studieneinschluss sowie des jeweiligen Eastern Cooperative Oncology Group (EOCG) Performance Status der Patienten und anhand der in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten.

Folgende Patientencharakteristika wurden aufgeführt, soweit sie in den Studien berichtet wurden:

Alter in Jahren (Median mit Range)

Geschlecht w /m (%)

Histologischer / zytologischer Nachweis eines Prostatakarzinoms (n / %)

Vorbehandlung mit Docetaxel (n / %)

Krankheitsprogression gemäß PCWG-Kriterien (n / %)

Progression aufgrund von PSA-Wert (n, %)

Progression aufgrund von Bildgebung (n, %)

Anhaltende Kastration (Serum-Testosteronwert < 50 ng/dL, n / %)

Metastasiertes Erkrankungsstadium (n, %)

Viszerale Metastasierung (n, %)

ECOG-Performance Status

ECOG 0 oder 1 (n, %)

ECOG 2 (n, %)

Anzahl vorangegangener zytotoxischer Chemotherapien(n/ %) 1 Chemotherapie (n, %)

2 Chemotherapien (n, %)

Mehr als 2 Chemotherapien (n, %)

Symptomatisches Erkrankungsstadium (n, %)

PSA-Wert bei Diagnose und an Baseline (ng/mL; Median mit Range)

Studienergebnisse wurden für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und Unerwünschte Ereignisse dargestellt. Die Surrogate Zeit bis zur PSA-Progression und PSA-Ansprechrage wurden in die Studienberichte inkludiert, da das Prostata-spezifische Antigen (PSA) einen wichtigen Tumormarker zur Verlaufsbeurteilung der Therapie des Prostata-Karzinoms darstellt. Darüber hinaus ist das PSA-Ansprechen über alle untersuchten Studien hinweg der verlässlichste berichtete Endpunkt, er liefert damit wichtige Information zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Behandlung im indirekten Vergleich.

Aus folgenden Gründen wurden diese Endpunkte als patientenrelevante Endpunkte eingestuft:

**Gesamtüberleben (OS):** Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner absolut eindeutigen Erhebung und klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) zu den harten und damit patientenrelevanten Endpunkten. Gesamtüberleben ist definiert als Zeitraum von Studienbeginn bis zum Tod und dient somit der Evaluation eines möglichen Einflusses der Studienmedikation auf die Mortalität.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P):** Der Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostata (FACT-P) Fragebogen ist ein patientenrelevantes, weltweit eingesetztes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern, die sich einer Prostatakarzinom-Behandlung unterziehen [8] und ermöglicht Rückschlüsse über den Krankheitsverlauf. Der Fragebogen ist validiert und zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der Erkrankung [9,10].

**Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis:** Skelettale Ereignisse (SRE) aufgrund von Knochenmetastasen tragen wesentlich zum Beschwerdebild des mCRPC-Patienten bei, gekennzeichnet durch Knochenschmerzen und pathologische Frakturen. Eine Reduktion skelettaler Ereignisse bedeutet eine Verringerung der Morbidität und ist deshalb als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. In der berichteten Studie wurden skelettale Ereignisse definiert als Eintreten einer pathologischen Fraktur, Kompression des Rückenmarks, palliative Bestrahlung der Knochen oder Operation am Knochen.

Zeit bis zur Schmerzprogression: mCRPC geht mit ausgeprägten Schmerzen einher. Eine Verzögerung des Schmerzeintrittes bedeutet für betroffene Patienten eine Erleichterung der Krankheitslast und ist deshalb als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Als Instrument zur Erhebung einer Veränderung der Schmerzintensität oder einer Veränderung der Zeit bis zur Schmerzprogression unter Studienmedikation im Vergleich zu Baseline wurde in der Zulassungsstudie zu Abirateron der BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short-Form)-Fragebogen eingesetzt. Dabei handelt es sich um einen vom Patienten auszufüllenden Fragebogen. Eine klinisch bedeutsame Schmerzprogression wurde definiert als Ansteigen des höchsten BPI-SF Scores um mindestens 30% über die letzten 24 Stunden, ohne dass an 2 aufeinanderfolgenden Arztbesuchen der letzten 4 Wochen eine Senkung des Schmerzmittelverbrauchswertes stattfand. Der eingesetzte Fragebogen und insbesondere der Bericht der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden ist validiert und geeignet zum Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens [11]. Die Zeit bis zur Schmerzprogression wurde in der Zulassungsstudie zu Cabazitaxel ebenfalls mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst, dem McGill Melzack Present Pain Intensity Scores, der ebenfalls validiert ist und Verbreitung in klinischen Studien findet [12].

Schmerzminderung: mCRPC geht mit ausgeprägten Schmerzen einher. Eine Verminderung der Schmerzen bedeutet für betroffene Patienten eine Erleichterung der Krankheitslast und ist deshalb als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Als Instrument zur Erhebung einer Veränderung der Schmerzintensität oder einer Veränderung der Zeit bis zur Schmerzprogression unter Studienmedikation im Vergleich zu Baseline wurde in der Zulassungsstudie zu Abirateron der BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short-Form)-Fragebogen eingesetzt. Dabei handelt es sich um einen vom Patienten auszufüllenden Fragebogen. Eine klinisch bedeutsame Schmerzlinderung wurde definiert als Reduktion des höchsten BPI-SF Scores um mindestens 30% über die letzten 24 Stunden, ohne dass an 2 aufeinanderfolgenden Arztbesuchen der letzten 4 Wochen vermehrt analgetische Maßnahmen angewandt wurden. Der eingesetzte Fragebogen und insbesondere der Bericht der stärksten Schmerzen in den letzten 24 Stunden ist validiert und geeignet zum Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens [11]. Das Ausmaß der Schmerzminderung wurde in der Zulassungsstudie zu Cabazitaxel ebenfalls mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erfasst, dem McGill Melzack Present Pain Intensity Scores, der ebenfalls validiert ist und Verbreitung in klinischen Studien findet [12].

Fatigue: Das Prostatakarzinom und dessen Behandlung geht häufig mit Erschöpfungssymptomen für die betroffenen Patienten einher (Fatigue) [13]. Eine Veränderung dieses Wertes ist für Patienten relevant. Fatigue wird mit dem Brief Fatigue Inventory (BFI)-Fragebogen erfasst, der in der Erfassung Krebs-assoziiertes Ermüdungszustände validiert ist [14].

Unerwünschte Ereignisse wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und stellen einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

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 Zeit bis zur PSA-Progression, radiografisch bestätigtes Progressionsfreies Überleben (rPFS) und PSA-Ansprechrates in der Analyse berücksichtigt.

Zeit bis zur PSA-Progression / PSA-Ansprechrates: Das prostataspezifische Antigen (PSA) dient als Biomarker bei Patienten mit Prostatakarzinom [15]. 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 [6,16].

Radiografisch bestätigtes Progressionsfreies Überleben (rPFS): Basierend auf bildgebenden Verfahren zur Dokumentation von Metastasen hinsichtlich ihrer Größe und Manifestation, wird das rPFS in der Regel alle 8-12 Wochen und bei Behandlungsende erhoben und die progressionsfreie Zeit ermittelt.

Das progressionsfreie Überleben stellt ein Maß dar, das den Patienten über die Wirksamkeit der Therapie informiert und ist ein Frühindikator für patientenrelevante Endpunkte wie skelettale Komplikationen und Schmerz. Das rPFS 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 [6,16].>>

#### 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.

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

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

Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

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

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

<<Zur Zeit liegen nur die Ergebnisse jeweils einer randomisiert kontrollierten Studie zu Abirateronacetat, Docetaxel und Cabazitaxel vor, so dass eine Meta-Analyse nicht durchgeführt werden konnte.>>

#### 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.

*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.*

---

<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.

<<Zur Zeit liegen nur die Ergebnisse jeweils einer randomisiert kontrollierten Studie zu Abirateronacetat, Docetaxel und Cabazitaxel vor, so dass eine Sensitivitäts-Analyse nicht durchgeführt werden konnte.>>

#### 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.*

<<Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung, die ausschließlich Männer betrifft, so dass eine Subgruppenanalyse bezüglich des Einflusses von Geschlecht auf die Studienendpunkte nicht anwendbar ist.

Die a priori geplanten Subgruppenanalysen innerhalb der COU-AA-301 Studie sind in Abschnitt 4.3. ausführlich beschrieben und umfassen folgende Parameter: ECOG bei Baseline (0-1 versus 2), Brief-Pain-Inventory ( $\leq 4$  versus  $\geq 4$  auf einer Skala von 0 bis 10), Anzahl der früheren Chemotherapien (1, 2), Art der Progression (nur PSA, Radiografisch), Alter der Patienten ( $\leq 65$ ,  $\geq 65$ ,  $\geq 75$  Jahren), viszerale Erkrankungen bei Studieneintritt (Ja, Nein), PSA bei Baseline oberhalb des Medians (Ja, Nein), Laktatdehydrogenase (LDH) bei Baseline oberhalb des Medians (Ja, Nein), Alkaline Phosphatase (ALK-P) bei Baseline (Ja, Nein), Region (Nordamerika, Andere), Patienten, deren PSA-Konzentration mindestens 30% sank im Vergleich zu Baseline sowie Patienten, die als CTC-Responder betrachtet wurden. Die Hazard Ratio (HR) innerhalb jeder Subgruppe wurde mit einem Cox Proportional Hazards nicht-stratifizierten Model geschätzt.

Die eingeschlossenen Patienten wurden nach folgenden Parametern stratifiziert: ECOG bei Baseline (0-1 versus 2), Brief-Pain-Inventory ( $\leq 4$  versus  $\geq 4$  auf einer Skala von 0 bis 10), Anzahl der früheren Chemotherapien (1 versus 2), Art der Progression (nur PSA versus Radiografische Progression).>>

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich 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.

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>.

*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.*

◀◀Die indirekte Schätzung der relativen Wirksamkeit von Abirateronacetat gegenüber Cabazitaxel oder einer erneuten Docetaxel-Therapie wurde auf Basis des Hazardquotienten, des Risikoquotienten und der Anzahl der notwendigen Behandlungen vorgenommen.

### **Hazardquotient**

Der natürliche Logarithmus des Hazardquotienten  $\ln(\text{HR})$  und seine Varianz  $\text{var}[\ln(\text{HR})]$ , die einzelnen Studien entnommen oder entsprechend berechnet worden waren, wurden zur Berechnung einer indirekten Schätzung der relativen Wirksamkeit von Abirateronacetat gegenüber Cabazitaxel und einer erneuten Docetaxel-Therapie herangezogen.

---

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

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

## Risikoquotient

Der Risikoquotient (RR) wurde für die einzelnen Studien für bestimmte Zeitpunkte mithilfe der Meta-Funktion der Statistik-Software Stata<sup>®</sup> errechnet. Der natürliche Logarithmus des Risikoquotienten  $\ln(\text{RR})$  und seine Varianz  $\text{var}[\ln(\text{RR})]$  aus den einzelnen Studien wurden für eine indirekte Schätzung der relativen Wirksamkeit von Abirateronacetat gegenüber Cabazitaxel und einer erneuten Docetaxel-Therapie nach 6, 12 und 18 Monaten verwendet.

## Anzahl der notwendigen Behandlungen

Die Anzahl der notwendigen Behandlungen (Number Needed to Treat, NNT) gibt an, wie viele Patienten pro Zeiteinheit mit der Testmethode behandelt werden müssen, damit ein weiterer Patient überlebt, ohne dass bis zum festgelegten Zeitpunkt ein Ereignis auftritt. Diese Kennzahl ist der Kehrwert der absoluten Risikoreduktion und wurde mithilfe der von Altman et al. beschriebenen Methode errechnet [17].

Als Interpretationshilfe wurde die NNT auch aus den Ergebnissen einer indirekten Analyse des Risikoquotienten (RR) mit der von Cochrane vorgeschlagenen Methode errechnet [18]. Um die NNT vom Risikoquotienten ableiten zu können, war ein angenommenes Kontrollrisiko (Assumed Control Risk, ACR) erforderlich. Das ACR wurde aus der in der Interventionsgruppe beobachteten Ereignisrate berechnet.

Die Berechnung erfolgt mit folgender Gleichung:

$$\text{NNT} = \left| \frac{1}{\text{ACR} \times (1 - \text{RR})} \right|$$

## Umgang mit fehlenden Daten

### Hazardquotient

Die geeigneten aggregierenden Parameter für die Metaanalyse der Überlebenszahlen sind  $\ln(\text{HR})$  und  $\text{var}[\ln(\text{HR})]$ . Sofern diese nicht bekannt waren, wurden die Werte aus den veröffentlichten Überlebenskurven nach der von Tierney et al. beschriebenen Methode geschätzt [19].

## Überlebensrate zu bestimmten Zeitpunkten

Die Überlebensrate wird meist anhand der Anzahl ausgewerteter Patienten (N) und der Anzahl ereignisfreier Patienten (n) dargestellt. Wenn der Anteil an Patienten ohne Ereignis (%) vorlag, die Anzahl der ausgewerteten Patienten (N) aber nicht angegeben war, wurde das Prinzip der ITT-Analyse angewandt und die Anzahl der in die Studie aufgenommenen Patienten (ITT N) verwendet, um die Anzahl der Patienten ohne Ereignis (n) abzuleiten.

Sofern die Anzahl der ausgewerteten Patienten (N) und der Anteil der Patienten ohne Ereignis (%) bekannt waren, wurde die Anzahl der Patienten ohne Ereignis (n) nach folgender Formel berechnet:

$$n = \frac{[N \times (\% \text{ ohne event})]}{100}$$

Dann wurde durch Rundung die Anzahl der Patienten ohne Ereignis (n) abgeleitet.

Wenn die Überlebensraten nicht explizit erwähnt wurden, wurden sie anhand der veröffentlichten Überlebenskurven mithilfe der „Engauge“-Software [20] geschätzt. Die Anzahl der Patienten ohne Ereignis wurde ausgehend von der geschätzten Überlebenswahrscheinlichkeit mit Hilfe der oben genannten Formel errechnet.

### Methodik für die indirekte Analyse

Indirekte Behandlungsvergleiche wurden entsprechend der von Bucher et al. beschriebenen Methode [21] durchgeführt. Die Analysen erfolgten an der Intention-to-treat-Population (ITT). Die Bestimmung des indirekten Vergleichs von A versus C wurde durch eine paired comparison von A versus B und C versus B unter Verwendung der log transformation des Quotienten der zusammengefassten Effektgrößen (ES) für die direkten Vergleiche berechnet. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Bestimmung der Effektgröße:

$$\ln(ES_{AC}) = \ln(ES_{AB}) - \ln(ES_{CB})$$

Bestimmung des Konfidenzintervalls:

Die Effektgrößen AB und CB wurden auf Basis verschiedener Studien ermittelt.

Die Varianz der Effektgrößen AC wird bestimmt als:

$$\text{Var}(\ln ES_{AC}) = \text{Var}(\ln ES_{AB}) + \text{Var}(\ln ES_{CB})$$

Die Standardabweichung wird berechnet als:

$$SE_{AC} = \sqrt{\text{Var}(\ln ES_{AC})}$$

Die Konfidenzintervalle wurden berechnet als:

$$CI_{\text{low}_{AC}} = \ln(ES_{AC}) - 1,96 \times SE_{AC}$$

$$CI_{\text{high}_{AC}} = \ln(ES_{AC}) + 1,96 \times SE_{AC}$$



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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
COU-AA-301	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	280 Tage (Median)	Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon  Placebo + Prednison/Prednisolon

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

<<Die Information in Tabelle 4-1 ist auf dem Stand vom 19. August 2011.>>

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

Tabelle 4-2: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	Keine vorhanden

*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.*

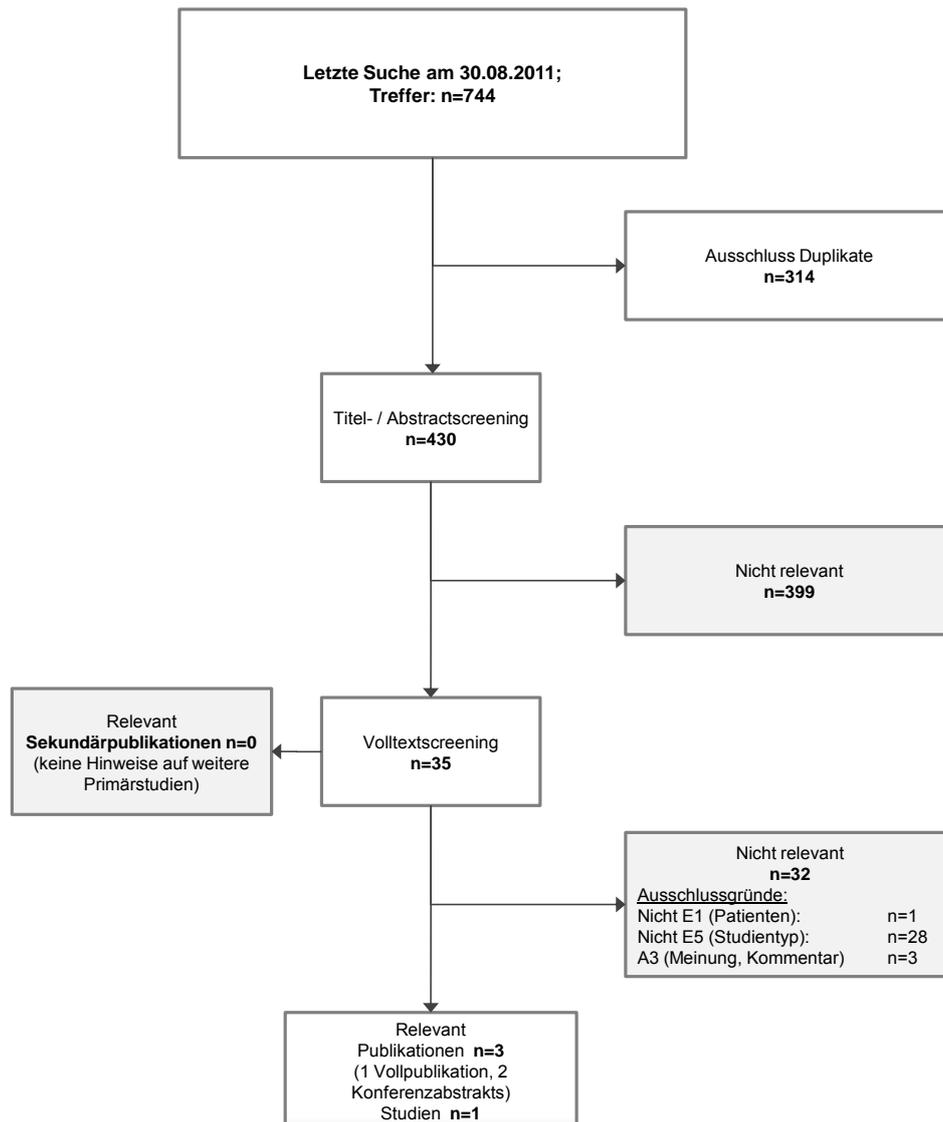


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-1) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <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-301 (NCT00638690)	clinicaltrials.gov (NCT00638690) [22] ICTRP Portal (NCT00638690) [23] Clinicaltrialsregister.eu (EudraCT Number:2007- 005837-13) [24] DKSR – Deutsches Krebsstudienregister (NCT00638690) [25]	ja	ja

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

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

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

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <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>						
COU-AA-301 (NCT00638690)	ja	ja	nein	Ja [26]	Ja [22-25]	Ja [27-29] *[30,31]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<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>						

<<\*Anmerkung: In der systematischen Literatursuche wurde die Studie COU-AA-301 durch eine Vollpublikation [28] und zwei Konferenzabstracts [27,29] identifiziert. Die elektronischen Datenbanken sind jedoch in Bezug auf Konferenzabstracts nicht vollständig. Zwei Anfang Juni veröffentlichte ASCO-Abstracts, die in der Suche nicht gefunden wurden, werden hier noch separat angeführt, um die Informationsbasis zur COU-AA-301-Studie zu vervollständigen [32,33].>>

#### 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.*

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

Tabelle 4-5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre und weitere Endpunkte
COU-AA-301	Randomisierte Phase III-Studie Doppelblind Placebokontrolliert	Erwachsene Männer (≥ 18 Jahre) mit metastasiertem, kastrations-resistentem Prostatakarzinom. Mindestens eine, aber nicht mehr als 2 fehlgeschlagene Chemotherapien, von denen mindestens eine Docetaxel-haltig ist	Abirateronacetat + Prednison (AA) (n=797) Placebo + Prednison (n=398)	Screening: Tag -14 bis Tag 1 Behandlung: Beginn Zyklus 1 Tag 1 bis Behandlungsabbruch, 28 Tage-Zyklen Follow up: Bis zu 60 Monate (5 Jahre)	Multinational (Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Irland, Spanien, UK, USA) 8.Mai 2008 – 28. Juli 2009 (Rekrutierung).	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zur PSA-Progression Radiografisch Progressionsfreies Überleben (rPFS) PSA-Ansprechen Weitere Endpunkte: Lebensqualität (QoL) (FACT-P) Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE) Zeit bis zur Schmerzprogression Schmerzminderung (BPI-SF) Fatigue (BFI) Unerwünschte Ereignisse (UE)

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

Studie	Abirateronacetat + Prednison	Placebo + Prednison	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
COU-AA-301	Abirateronacetat 250mg, 4 Tabletten einmal täglich, po, mindestens eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit (zu jeder Zeit vor 22 Uhr) + Prednison 5mg zweimal täglich	Placebo + Prednison 5mg zweimal täglich	Eingeschränkte Begleitmedikationen (Anwendung von 5 $\alpha$ -Reduktasehemmer, Chemotherapie, Immunotherapie, Ketoconazol, radiologische Pharmazeutika und Aldactone ziehen einen Studienausschluss nach sich)

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Range)	Ge- schlecht w /m (%)	Frühere Prostatakrebs- therapien N (%)	PSA-Wert ng/mL Median (Range)	ECOG Performance Status N (%)
COU-AA-301						
Abirateron acetat + Prednison	797	69 (42-95) $\geq 75$ : 220 (28%)	0/100	Chirurgie: 429 (54) Radiotherapie: 570 (72) Hormontherapie: 769 (100) Andere: 797 (100) Eine zytotoxische Chemotherapie: 558 (70) Zwei zytotoxische Chemotherapien 239 (30)	Bei Diagnose (n=619): 27,00 (0,1-16065,9) Bei Baseline (n=788): 128,0 (0,4-9253,0)	0 oder 1: 715 (90%) 2: 82 (10%)
Placebo + Prednison	398	69 (39-90) $\geq 75$ : 111 (28%)	0/100	Chirurgie: 193 (49) Radiotherapie: 285(72)	Bei Diagnose (n=311): 35,50 (1,1-7378,0) Bei Baseline	0 oder 1: 353 (89%) 2: 45 (11%)

Hormontherapie:	(n=393):
396 (100)	137,7 (0,6-10114,0)
Andere:	
398 (100)	
Eine zytotoxische Chemotherapie:	
275 (69,1)	
Zwei zytotoxische Chemotherapien	
123 (30,9)	

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

<<Die COU-AA-301-Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase 3-Studie, welche in 147 Zentren in den USA, Europa, Australien und Kanada durchgeführt wurde [26]. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Abirateronacetat plus Prednison im Vergleich zu Placebo plus Prednison bei Männern mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. Die Patienten durften bei Einschluss in die Studie maximal zwei zytotoxische Chemotherapien erhalten haben, von denen mindestens eine Docetaxel enthalten musste. Die geplante Einschreibung lag bei 1158 Studienteilnehmern. Die Patienten wurden nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0-1 versus 2), dem schlimmsten Schmerzwert in den letzten 24 Stunden gemäss Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) (0-3 kein Schmerz versus 4-10 Schmerz vorhanden), Anzahl vorangegangener Chemotherapien (1 versus 2) und Art der Progression (nur PSA-Progression versus radiografisch bestätigte Progression mit oder ohne PSA-Progression) stratifiziert. Für die Studie wurden 1195 Patienten randomisiert, alle randomisierten Patienten bilden die ITT (intention to treat) Population [34]. Die Safety Population umfasst 1185 Patienten und ist definiert als alle Patienten, die eine Studienmedikation erhalten haben [34].

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte randomisiert im Verhältnis 2:1 zu Abirateronacetat plus Prednison beziehungsweise zu Placebo plus Prednison.

Die ausgewählten Probanden erhielten 1g Abirateronacetat (verabreicht als 4 mal 250mg Tabletten) oder 4 Placebotabletten per os kontinuierlich einmal am Tag mindestens eine Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit, sowie 5mg Prednison zweimal täglich. In Gegenden, wo kein Prednison erhältlich war, wurde Prednisolon angeboten.

Die Studie umfasste eine Screeningperiode (14 Tage vor Zyklus 1 Tag 1), die Behandlungsperiode (bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder unakzeptablen Toxizität) und eine Follow-up-Periode (Follow-up für das Überleben alle 3 Monate bis zu 60 Monaten ( 5 Jahren)). Jeder Behandlungszyklus umfasste 28 Tage und die Therapie wurde nach einem kontinuierlichen Schema verabreicht. Die Sicherheit und Dosierungscompliance

wurden während Zyklus 1 am Tag 15 und in jedem nachfolgenden Zyklus an Tag 1, wenn möglich bei Behandlungsabbruch und zum Ende des Untersuchungszeitraums, erhoben.

Die Sicherheitsbewertung basierte auf der Anamnese, Vitalparameter, Körpergewicht, körperliche Untersuchung, Überprüfung der Begleitmedikation und Prozeduren, Überprüfung der Unerwünschten Ereignisse (UE) und der Schwere Unerwünschten Ereignisse (SUE), einschließlich der Labortests der UEs, den klinischen Labortests, den Ergebnissen des Elektrokardiogramms (EKG) und den Messungen der kardialen Auswurfsfraktion. Zusätzlich wurden ungefähr 150 bis 200 Patienten für die Aufnahme in eine pharmakokinetische Bewertung in ausgewählten Zentren vorgesehen (ungefähr 100 bis 133 Probanden in der Abirateronacetat-Behandlungsgruppe).

Das Independent Data Monitoring Committee (IDMC), besetzt mit Experten aus der medizinischen Onkologie und Biostatistikern, evaluierte die Sicherheitsdaten der Studie etwa alle 4 Monate. Primärer Zweck des IDMC war die Gewährleistung der Sicherheit der Studienteilnehmer in der Studie. Das IDMC überprüfte ebenfalls die Daten zur Wirksamkeit zum Zeitpunkt der Interimsanalyse. Eine Interimsanalyse war nach etwa 534 beobachteten Todesfällen (67% von 797 Gesamtereignissen) im Protokoll präspezifiziert. Die finale Analyse war nach 797 beobachteten Todesfällen geplant.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte betrachteten die Zeit bis zur PSA-Progression, das radiografisch Progressionsfreie Überleben (rPFS) und PSA-Ansprechen. Patientenrelevante Endpunkte waren Lebensqualität (QoL) (nach Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate FACT-P), die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE), die Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung (nach Brief Pain Inventory – Short Form BPI-SF), Fatigue (nach Brief Fatigue Inventory BFI) sowie Unerwünschte Ereignisse (UE).>>

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
COU-AA-301	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**<<Randomisierung:** Die Randomisierung wurde unter Verwendung eines stratifizierten permutierten Blockdesigns durchgeführt. Die Probanden wurden im 2:1 Verhältnis entweder in den Abirateronacetat + Prednison-Behandlungsarm oder in den Placebo + Prednison-Behandlungsarm randomisiert. Die Blockgröße im Verhältnis 2:1 wurde gewählt, um die Möglichkeit einer unbeabsichtigten Entblindung während der Kontrolle zu einem potenziellen Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen ausreichend zu minimieren. Der Randomisierungsplan wurde von einem unabhängigen Statistiker von Almac Clinical Services, Durham, NC, entworfen. Der Prüfarzt bestätigte die Auswahlkriterien, geeignete Patienten wurden in das InForm™ System nach Eingabe der Stratifizierungsfaktoren (z. B. ECOG Performance Status bei Baseline 0-1 versus 2; Schmerz vorhanden versus nicht vorhanden, 1 versus 2 vorangegangener Chemotherapien, dokumentierte Art der PSA-Progression: nur PSA-Progression versus radiografische PSA-Progression) eingegeben. Das InForm™-System generierte einen subjektspezifischen Code, der in das zentrale Interactive Web Response System (IWRS) eingegeben wurde. Das IWRS vergab eindeutige Patientenidentifikationsnummern. Somit ist sowohl die Generierung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Zuteilung zu den Behandlungsarmen als angemessen zu bewerten.

**Verblindung:** Es war beabsichtigt, dass alle Patienten, ihre Familien, die Studienteammitglieder (im Studienzentrum, bei Cougar oder in den teilnehmenden Klinischen Forschungszentren (CRO)) und die Mitglieder des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) gegenüber der jeweiligen Gruppenzuteilung bis zum Studienende verblindet sind, mit folgenden Ausnahmen:

-der unabhängige Biostatistiker und der unabhängige Statistikprogrammierer, die für die vorläufigen Tabellen, Listen und Grafiken für den IDCM-Review verantwortlich waren. Die Personenzahl mit diesen Aufgaben wurde so gering wie möglich gehalten. Diesen Personen wurden keine anderen Aufgaben im Zusammenhang mit der Studie zugeteilt und sie wurden aus der Aufdeckung der Zuteilung zu den Behandlungsgruppen ausgeschlossen.

-Independent Data Monitoring Committee – im Falle, dass eine Entblindung zur umfassenden Evaluierung eines frühzeitigen Studienabbruchs bezüglich der Wirksamkeit / Unwirksamkeit oder Sicherheit nötig würde. Die Prozeduren zur Entblindung und die Kontrolle der unverblindeten Daten wurden in der IDMC-Charta beschrieben.

-Laborpersonal, welches die Blut-Serumanalysen für die pharmakokinetischen Analysen und weitere Labortest (Testosteron oder Dihydroepiandrosterone) durchführte.

-unverblindete Sicherheitsbeauftragte und das Ethikkomitee, welche die Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse berichteten, mit Ausnahme von Tod, welcher der primäre Endpunkt war.

Die Übermittlung von Ergebnissen an die jeweiligen Studienzentren war nicht zugelassen. Der Datentransfer zu den klinischen Datenbanken erfolgte bis zum Datenbankschluss (Lock). Bei unbeabsichtigter Entblindung wurde die vorgesehene Behandlung weitergeführt und die unverblindete Information im CRF erfasst [26].

Insgesamt ist das Verzerrungspotential bezüglich der Verblindung auf Studienebene als niedrig einzuschätzen.>>

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Studie	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
COU-AA-301	ja									

1= Gesamtüberleben (OS)/Mortalität

2= Zeit bis zur PSA-Progression

3= Radiographisch Progressionsfreies Überleben (rPFS)

4= PSA-Ansprechen

5= Gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) (nach FACT-P)

6= Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE)

7= Zeit bis zur Schmerzprogression

8= Schmerzminderung

9= Fatigue

10= Unerwünschte Ereignisse (UE)

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte aus RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität – RCT

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

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

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

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

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

Tabelle 4-10A Operationalisierung von Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	<p>Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) als Maß für die Mortalität gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod (aufgrund jeglicher Ursache).</p> <p>Gesamtüberleben wurde alle 3 Monate und bis zu 60 Monaten erhoben (entweder per Telefoninterview oder nach Sichtung der Krankenakten).</p> <p>Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurde zum letzten bekannten Lebensdatum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (Lost-to-Follow up) zensiert.</p>

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 4-11A: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität 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-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)/Mortalität als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität ist somit als niedrig einzustufen. >>

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

Tabelle 4-12A: Ergebnisse für Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)							
	Behandlungsarm	N	Gesamtüberleben (OS) in Monaten (Median)	Mortalität (% der ITT-Population)	Reduziertes Risiko (%)	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
COU-AA-301	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 22.01.2010)	797	14,8	42	35,4	0,65	0,54-0,77	0,0001
	Placebo + Prednison (Cut-off date 22.01.2010)	398	10,9	55				
	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 20.09.2010)	797	15,8	63		0,740	0,638-0,859	0,0001
	Placebo + Prednison (Cut-off date 20.09.2010)	398	11,2	69				

◀◀ Für das Gesamtüberleben wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Überlebenszeiten extrahiert. Für die Gruppenvergleiche (Cox Proportional Hazards Modell) wurden Hazard Ratios mit den zugehörigen 95% KI und p-Werten extrahiert. Dabei wurden sowohl unadjustierte als auch adjustierte Hazard Ratios berücksichtigt. Adjustierte Hazard Ratios berücksichtigten Faktoren, nach denen die Randomisierung stratifiziert war.

Am 22. Januar 2010 war Cut-off-date für die Interimsanalyse, welche am 11. August 2010 nach 522 Todesfällen durchgeführt wurde. Insgesamt verstarben bis zu diesem Zeitpunkt 552 Patienten der ITT-Population: 333 Patienten (42%) in der Abirateronacetat-Gruppe und 219 Patienten (55%) in der Placebo-Gruppe. Zu diesem Zeitpunkt resultierte die Behandlung mit Abirateronacetat bezüglich des Gesamtüberlebens in einer Risikominderung von 35,4% im Vergleich zu Placebo. Die Hazard Ratio betrug 0,646, das 95 % Konfidenzintervall lag zwischen 0,543 und 0,768 (p-Wert <0,0001). Das mediane Gesamtüberleben betrug 14,8 Monate (450 Tage) in der Abirateronacetat-Gruppe und 10,9 Monate (332 Tage) in der

Placebo-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben verbesserte sich um 36%. Die relative Verbesserung betrug 33% in der 12-Monats-Überlebensrate (60% in der Abirateronacetat-Gruppe und 45% in der Placebo-Gruppe). Die Wirksamkeit von Abirateronacetat mit Prednison auf das Gesamtüberleben war weitgehend konsistent über die Subgruppen. Die Signifikanz des Behandlungseffektes auf das Gesamtüberleben war nach der Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse robust: das adjustierte Hazard Ratio betrug 0,66 (95% Konfidenzintervall 0,55-0,78; p-Wert <0,001).

Eine zweite Analyse (Cut-off date 20. September 2010) wurde nach insgesamt 775 Todesfällen (501 (63%) in der Abirateronacetat-Gruppe und 274 (69%) in der Placebo-Gruppe) durchgeführt, dies entsprach 97% der geplanten Gesamtanzahl an Ereignissen laut Protokoll. Der mediane Follow-up betrug 20,2 Monate. Das mediane Überleben verbesserte sich um 41% (482 Tage oder 15,8 Monate) für Patienten, die Abirateronacetat erhielten und lag bei Patienten der Placebo-Gruppe bei 341 Tagen oder 11,2 Monaten. Das Hazard Ratio betrug 0,740 (95% CI 0,638-0,859; p-Wert <0,0001). Auch nach Adjustierung für Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse war der Behandlungseffekt von Abirateronacetat auf das Gesamtüberleben signifikant besser und konsistent über alle Subgruppen (HR=0,761; 95%CI: 0,656, 0,882; p=0,0003).

Es wurde in einer separaten Analyse untersucht, ob aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit ECOG PS Score 2 eine sichere Aussage über die zu erwartenden Vorteile getroffen werden kann. Es ist zwar richtig dass in der COU-AA-301 Studie der ECOG PS Score eine wichtiger prognostischer Faktor betreffend Gesamtüberleben darstellt. Da jedoch die Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen und ECOG PS Score nicht signifikant war (p=0,5111), wird der ECOG PS Score nicht als potentieller Effektmofifikator gesehen [35].>>

#### 4.3.1.3.1.2 Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

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

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

Tabelle 4-10B: Operationalisierung von Zeit bis zur PSA-Progression

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	<p>Die Zeit bis zur PSA-Progression wird gemessen als Zeitintervall vom Datum der Randomisierung bis zum Datum der PSA-Progression gemessen nach den protokoll-spezifischen Prostate Cancer Working Group (PCWG)-Kriterien. Die Bestimmung der PSA-Progression erfordert, dass der Patient mindestens drei Therapiezyklen erhalten hat.</p> <p>Bei Patienten, deren PSA-Wert nicht gesunken ist, ist PSA-Progression definiert als ein 25%-iger Anstieg gegenüber Baseline und als Erhöhung des absoluten PSA-Wertes von mindestens 5ng/ml und bestätigt durch einen zweiten Wert.</p> <p>Bei Patienten, deren PSA-Wert gesunken ist, aber die Kriterien für ein Ansprechen nicht erreicht hat (PSA <math>\leq</math> 50%), wird das Auftreten einer Progression bei einem Anstieg des PSA-Wertes von 25% über dem Nadir angenommen, vorausgesetzt, daß der Anstieg mindestens 5ng/ml beträgt und bestätigt ist.</p> <p>Wird eine Reduktion des PSA von mindestens 50% erreicht, ist die PSA Progression ein Anstieg von 50% über dem Nadir bei einem Minimum von 5ng/ml.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens 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 4-11B: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur PSA-Progression 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-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

<<Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch der Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip werden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten werden zensiert. Es liegen keine Hinweise auf einer ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.>>

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.

Tabelle 4-12B: 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-301	PSA-Progression n (%)	Median (95% Konfidenzintervall)	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	p-Wert		
	Abirateronacetat + Prednison n=797 (Cut-off date 22. Januar 2010)	254 (31,9)	309,0 (255,0-421,0)	0,580 (0,462- 0,728)	<0,0001	
	Placebo + Prednison n=398 (Cut-off date 22. Januar 2010)	120 (30,2)	200,0 (170,0-254,0)			
	Abirateronacetat + Prednison n=797 (Cut-off date 20. September 2010)	336 (42,2)	258,0 (254,0-337,0)	0,634 (0,515-0,782)	<0,0001	
Placebo + Prednison n=398 (Cut-off date 20. September 2010)	135 (33,9)	200 (170,0-253,0)				

◀◀ Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (Cut-off date 22. Januar 2010) wurde eine Prostataspezifische Antigen-Progression bei 32% der Patienten im Abirateronacetat-Behandlungsarm und bei 30% der Patienten des Placebo-Behandlungsarmes dokumentiert, was zu einem hohen Anteil an zensierten Daten in beiden Gruppen führte. Die Behandlung mit Abirateronacetat reduzierte das Risiko einer PSA-Progression um 42% im Vergleich mit Placebo. Die Hazard Ratio betrug 0,580 (95% CI; 0,462-0,728; p-Wert <0,0001). Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug für die Abirateronacetat-Gruppe 309 Tage (10,2 Monate) und für die Placebo-Gruppe 200 Tage (6,6 Monate). Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse wurde PSA-Progression bei 42% im Abirateronacetat-Behandlungsarm und bei 34% im Placebo-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Abirateronacetat bewirkte eine Risikoreduktion von 37% im Vergleich zur Behandlung mit Placebo. Die Hazard Ratio betrug

0,634 (95% CI: 0,515-0,782; p-Wert >0,0001). Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression war 258 Tage (8,5 Monate) für Abirateronacetat und 200 Tage (6,6 Monate) für Placebo. >>

#### 4.3.1.3.1.3 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (rPFS) – RCT

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

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

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

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

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

Tabelle 4-10C: Operationalisierung von radiografisch Progressionsfreies Überleben (rPFS)

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	<p>Radiografisch bestätigtes progressionsfreies Überleben ist definiert als progressionsfreies Überleben basierend auf bildgebenden Verfahren. Es wurde erhoben als Zeitintervall vom Tag der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer radiografischen Progression oder Tod.</p> <p>Progression war dabei folgendermaßen definiert:</p> <p>Auftreten von Tumorprogression in Weichgeweben gemäß modifizierter RECIST-Kriterien (Lymphknoten bei Baseline von mindestens 2cm, um als Zielläsionen betrachtet zu werden) oder Auftreten von Progression bei Knochenszintigrafie (mindestens 2 neue Läsionen, die nicht auf ein Wiederauftreten des Tumors zurückzuführen ist, die mindestens 6 Wochen später durch eine zweite Knochenszintigrafie bestätigt werden, die mindestens 1 neue Läsion zeigt.</p> <p>Nicht-Ziel-Abnormalitäten wurden als bei Baseline vorhanden berichtet, gefolgt von vorhanden/nicht vorhanden oder erhöht/erniedrigt.</p> <p>Falls kein Ereignis vorlag, wurde rPFS bei der zuletzt durchgeführten Krankheitsbewertung zensiert. rPFS lebender Patienten ohne Bewertung während der Studie und rPFS von Patienten ohne Baseline-Bewertung wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Bewertung der Krankheitsprogression erfolgte durch den Prüfarzt an Tag 1 der Zyklen 4, 7, 10 und zu Behandlungsende.</p>

*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 4-11C: Bewertung des Verzerrungspotenzials für radiografisch Progressionsfreies Überleben (rPFS) 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-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie COU-AA-301 wurde auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Gleiches gilt für den Endpunkt radiographisch progressionsfreies Überleben (rPFS). Die Erhebung des Endpunktes radiographisch progressionsfreies Überleben erfolgte

ebenfalls verblindet. rPFS wurde nach dem ITT-Prinzip analysiert, so dass das Verzerrungspotenzial insgesamt als niedrig einzustufen ist. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. >>

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

Tabelle 4-12C: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (rPFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-301	Behandlungs-arm	N	Medianes Progressionsfreies Überleben nach radiografischem Nachweis (Monate)	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 22. Januar 2010)	797	5,6	0,67	0,59-0,78	<0,001
	Placebo + Prednison (Cut-off date 22. Januar 2010)	398	3,6			
	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 20. September 2010)	797	5,6	0,634	0,515-0,782	<0,0001
	Placebo + Prednison (Cut-off date 20. September 2010)	398	3,6			

<< Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben, gemessen als medianes radiografisch gesichertes progressionsfreies Überleben, betrug zum Zeitpunkt der ersten Analyse (Cut-off date 22. Januar 2010) in der Abirateronacetat-Gruppe 5,6 Monate im Vergleich zu 3,6 Monaten in der Placebo-Gruppe. Auf der Basis der radiografischen Bildgebung betrug die assoziierte Risikominderung der Krankheitsprogression 33% (Hazard Ratio 0,67; 95% CI 0,58-0,78; p-Wert <0,001).

Folgende Ergebnisse liegen für die zweite Analyse vor (Cut-off-date 20. September 2010): die Senkung des Risikos einer Krankheitsprogression betrug 33% verglichen mit Placebo (Hazard Ratio 0,634; 95% CI 0,515-0,782;  $p < 0,0001$ ).>>

#### 4.3.1.3.1.4 Endpunkt PSA-Ansprechen – RCT

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

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

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

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

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

Tabelle 4-10D: Operationalisierung von PSA-Ansprechen

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	<p>Die Prostataspezifische Antigen-(PSA-) Ansprechrare ist definiert als der Anteil Patienten, die nach Baseline eine mindestens 50%ige Senkung des PSA gemäß den protokoll-spezifischen Kriterien der Prostate Cancer Working Group (PCWG) erreichen.</p> <p>PSA-Ansprechrare wurde alle 12 Wochen per Labor ermittelt, zeitgleich mit radiografischem Ansprechen.</p> <p>Zur Bestätigung des PSA-Ansprechens musste eine zusätzliche Laboruntersuchung 4 oder mehr Wochen später ebenfalls eine 50%ige Senkung der PSA-Konzentration nach Baseline zeigen.</p> <p>PSA-Ansprechrare wurde mittels deskriptiver Statistik ausgewertet. Relatives Risiko wird zusammen mit dem entsprechenden zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall berichtet. Statistische Inferenz wurde mittels Chi-square-Test ermittelt.</p>

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 4-11D: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PSA-Ansprechen 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-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<<Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PSA-Ansprechen ist niedrig. Alle Endpunkterheber waren verblindet und die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Die Erfassung der Werte erfolgte nach den protokollspezifischen Kriterien der Prostate Cancer Working Group (PCWG).>>

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

Tabelle 4-12D: Ergebnisse für PSA-Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
COU-AA-301	PSA-Ansprechen n (%)	Bestätigt n (%)	Nicht bestätigt n (%)	Relatives Risiko	95% Konfidenzintervall	p-Wert	
Abirateronacetat + Prednison n=797 (Cut-off date 22. Januar 2010)	303 (38,0)	232 (29,1)	71 (8,9)	5,266	3,459-8,018	<0,0001	
Placebo + Prednison n=398 (Cut-off date 22. Januar 2010)	40 (10,1)	22 (5,5)	18 (4,5)				
Abirateronacetat + Prednison n=797 (Cut-off date 20. September 2010)	307 (38,5)	235 (29,5)	72 (9,0)	5,334	3,504-8,119	<0,0001	
Placebo + Prednison n=398 (Cut-off date 20. September 2010)	40 (10,1)	22 (5,5)	18 (4,5)				

<<Der Anteil der Patienten mit bestätigtem Ansprechen bezüglich des Prostataspezifischen Antigens (PSA) war zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in der Abirateronacetat-Gruppe signifikant größer als im Placebo-Behandlungsarm: 29% versus 6% (p-Wert<0,0001). Auch in der Gesamtansprechrage, sowohl bestätigt als auch unbestätigt, zeigte sich die Überlegenheit von Abirateronacetat gegenüber Placebo: 38% versus 10% (p-Wert <0,0001). Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse (Cut-off date 20. September 2010) ergab das Ansprechen auf PSA das gleiche Ergebnis: der Anteil von Patienten mit bestätigtem Ansprechen lag bei 30% versus 6% (p-Wert <0,0001). Auch beim Gesamtansprechen (bestätigt und unbestätigt) zeigte sich die Überlegenheit von Abirateronacetat mit 39% versus 10% für Placebo (p-Wert 0,0001).>>

**4.3.1.3.1.5 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (nach FACT-P) – RCT**

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

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

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

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

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

Tabelle 4-10E: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (nach FACT-P)

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P)-Questionnaires</i> (Version 4.0) erhoben. FACT-P ist bezüglich des Inhalts und der psychometrischen Anteile validiert und klinisch bedeutende Änderungen wurden durch validierte Vergleiche der klinischen Messungen erfasst. Im FACT-P wurden 5 Bereiche abgefragt (<i>physical well-being, social/family well-being, emotional well-being, functional well-being</i> und <i>additional concerns</i> mit insgesamt 40 Fragen in den einzelnen Bereichen).</p> <p>Analysiert wurde die Gesamtsumme aller Items des FACT-P Fragebogens sowie die Summe der Items der einzelnen Untergruppen hinsichtlich Veränderungen zur Baseline sowie Zeit bis zur Verschlechterung.</p> <p>Um eine Verbesserung festzustellen, wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, welche zu Beginn der Studie einen FACT-P Gesamtscore <math>\leq 122</math> aufwiesen (bzw. Physical Wellbeing <math>\leq 25</math>, social family well-being <math>\leq 21</math>, emotional well being <math>\leq 13</math>, functional well being <math>\leq 19</math>, FACT-G <math>\leq 88</math>, prostate cancer subscale <math>\leq 34</math>).</p> <p>Eine klinisch relevante Verbesserung des FACT-P Gesamtscores war definiert als eine Verbesserung um 10 Punkte (FACT-G 9 Punkte, trial outcome index 9 Punkte, alle anderen 3 Punkte) [9].</p> <p>Um den Score zu jedem Zeitpunkt mit der Baseline-Bewertung vergleichen zu können, wurde ein t-Test durchgeführt..</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).</p>

*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 4-11E: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (nach FACT-P) 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-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

◀◀ Auch für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (nach FACT-P) kann das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden. Lebensqualität wurde mit dem validierten Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P)-Questionnaires (Version 4.0) erhoben. Die Handhabung der fehlenden Werte folgte der Methodologie des *Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement Systems* (Version 4.0; November 1997), 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. Die festgestellten Verbesserungen im FACT-P Score sind als klinisch relevante Verbesserungen festzuhalten, basierend auf vorangegangenen Studien zur Validierung dieser Skalen [10] [9]. ▶▶

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

Tabelle 4-12E: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (nach FACT-P) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) [32]			
COU-AA-301	Maßeinheiten des funktionalen Status	Abirateronacetat + Prednison	Placebo + Prednison	p-Wert
	<b>FACT-P Gesamt</b>			
	Verbesserung n (%)	268/563 (48)	87/273 (32)	<0,0001 <sup>a</sup>
	Zeit bis zur Funktionsminderung (Median), Tage	363	253	<0,0001 <sup>b</sup>
	<b>Physical Well-Being (PWB)</b>			
	Verbesserung n (%)	285/616 (46)	83/295 (28)	<0,0001 <sup>a</sup>
	Zeit bis zur Funktionsminderung (Median), Tage	339	240	<0,0001 <sup>b</sup>
	<b>Social/Family Well-Being (SFWB)</b>			
	Verbesserung n (%)	158/292 (54)	63/130 (49)	0,284 <sup>a</sup>
	Zeit bis zur Funktionsminderung (Median), Tage	168	89	0,397 <sup>b</sup>
	<b>Emotional Well-Being (EWB)</b>			
	Verbesserung n (%)	80/147 (54)	24/62 (38,7)	0,0380 <sup>a</sup>
	Zeit bis zur Funktionsminderung (Median), Tage	424	226	<0,0001 <sup>b</sup>
	<b>Functional Well-Being (FWB)</b>			
	Verbesserung n (%)	212/487 (44)	83/249 (33)	0,0076 <sup>a</sup>
	Zeit bis zur Funktionsminderung (Median), Tage	337	169	<0,0001 <sup>b</sup>
<b>FACT-G Allgemeinskala</b>				
Verbesserung n (%)	235/568 (41)	78/283 (28)	<0,0001 <sup>a</sup>	
Zeit bis zur Funktionsminderung (Median), Tage	424	274	<0,0001 <sup>b</sup>	
<b>Prostatakarzinom Subskala</b>				
Verbesserung n (%)	321/554 (58)	101/255 (40)	<0,0001 <sup>a</sup>	

	Zeit bis zur Funktionsminderung (Median), Tage	262	142	<0,0001 <sup>b</sup>
<sup>a</sup> : Chi-Square Test <sup>b</sup> : Log-rank Test				

◀◀ Mit Ausnahme der Social/Family Well-Being-Subskala erzielte Abirateronacetat in allen 6 Subskalen des FACT-P-Fragebogens bessere Ergebnisse mit größeren Patientenanteilen, welche eine Verbesserung des funktionellen Status und eine längere Zeit bis zur Funktionsminderung berichteten. Die Veränderungen des funktionellen Status seit Baseline waren in der Abirateronacetat-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Veränderungen des funktionalen Status seit Baseline waren in der Abirateronacetat-Gruppe in den Zyklen 4, 7 und 10 signifikant besser im Bereich des Emotional Well-Being (EWB) ( $p < 0,01$ ), der FACT-G Allgemeinskala ( $p < 0,001$ ), des Functional Well-Being (FWB) ( $p < 0,02$ ), der Prostatakarzinom Subskala ( $p < 0,0001$ ) und des Physical Well-Being (PWB) ( $p < 0,001$ ). Die Werte des Social/Family Well-Being (SFWB) Subskala waren in beiden Gruppen ähnlich, wobei die Veränderung seit Baseline nur in Zyklus 4 für Abirateronacetat signifikant höher war ( $p = 0,01$ ). ▶▶

#### 4.3.1.3.1.6 Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis – RCT

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-

Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-10F: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	Ein skelettales Ereignis wurde definiert als pathologische Fraktur, Kompression des Rückenmarks, palliative Knochenbestrahlung oder eine Operation an Knochen. Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis beschrieb das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses. Falls keine skelettalen Ereignisse auftraten, wurden die Ereignisse der letzten Bewertung in die Analyse aufgenommen. Studienteilnehmer ohne Bewertung während der Studie wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung erfasst

*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 4-11F: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis 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-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

☐ Für den Endpunkt skelettale Ereignisse liegen keinerlei Hinweise auf verzerrungspotenzialbeeinflussende Punkte vor. Auch eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann ausgeschlossen werden. Die Tatsache, dass bei diesem Endpunkt die

mediane Zeit bis zum skelettalen Ereignis aufgrund des hohen Anteils an zensierten Daten nicht geschätzt werden konnte, wurde im Studienbericht berichtet und begründet. Bei diesem Endpunkt wurde die 25. Perzentile berichtet, da die Zahl der Ereignisse so niedrig war, dass die mediane Zeit bis zum skelettalen Ereignis nicht erreicht wurde. Daher ist das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als niedrig einzustufen.>>

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

Tabelle 4-12F: Ergebnisse für Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)							
	Behandlungsarm	N	Patienten mit dokumentiertem skelett-bezogenen Ereignis (%)	Zeit bis zum skelettalen Ereignis (Tage) 25. Perzentile	95% Konfidenz-interval	6 Monate ohne skelett-bezogenes Ereignis (95% CI)	12 Monate ohne skelett-bezogenes Ereignis (95% CI)	18 Monate ohne skelett-bezogenes Ereignis (95% CI)
COU-AA-301	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 22.01.2010)	797	20,6	301	225-353	0,882 (0,790-0,850)	0,699 (0,652-0,740)	0,646 (0,585-0,700)
	Placebo + Prednison (Cut-off date 22.01.2010)	398	23,1	150	120-198	0,718 (0,656-0,771)	0,596 (0,519-0,665)	0,596 (0,519-0,665)
	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 20.09.2010)	797	22,6	301	225-366	0,822 (0,790-0,850)	0,711 (0,668-0,749)	0,636 (0,584-0,683)
	Placebo + Prednison (Cut-off date 20.09.2010)	398	24,6	150	120-198	0,721 (0,659-0,733)	0,591 (0,514-0,661)	0,572 (0,487-0,648)

Während der gesamten Evaluierungsperiode war zum Zeitpunkt der ersten Analyse (Cut-off date 22. Januar 2010) über 6, 12 und 18 Monate der Anteil der Probanden mit skelettalem Ereignis in der Abirateronacetat-Gruppe konstant niedriger als in der Placebo-Gruppe: 20,6% versus 23,1%. Die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war in der 25. Perzentile in der Abirateronacetat-Gruppe doppelt so lange im Vergleich zu Placebo: 9,9 Monate (301 Tage) versus 4,9 Monate (150 Tage).

Die mediane Zeit bis zum skelettalen Ereignis wurde auch in der zweiten Analyse (Cut-off-date 20. September 2010) nicht erreicht. Die Datenzensierung lag bei 77% in der Abirateronacetat-Gruppe und 75% in der Placebo-Gruppe, so dass die mediane Zeit bis zum skelettalen Ereignis in keiner der beiden Gruppen geschätzt werden konnte. Der Anteil der Patienten mit skelettalem Ereignis lag bei 22,6% in der Abirateronacetat-Gruppe und bei 24,6% in der Placebo-Gruppe, Die Zeiten bis zum skelettalen Ereignis in der 25. Perzentile blieben unverändert. Nach 6, 12 und 18 Monaten wiesen weniger Patienten in der Abirateronacetat-Gruppe skelettale Ereignisse auf als in der Placebo-Gruppe (22,6% vs 24,6%).>>

#### 4.3.1.3.1.7 Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression – RCT

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

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

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

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

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

Tabelle 4-10G: Operationalisierung von Zeit bis zur Schmerzprogression

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	<p>Zeit bis zur Schmerzprogression war definiert als das Zeitintervall von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung symptomatischer Schmerzprogression.</p> <p>Schmerzprogression wurde anhand des Patienten-Fragebogens <i>Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)</i> ermittelt.</p> <p>Schmerzprogression war folgendermaßen definiert:</p> <p>Ansteigen des schlimmsten BPI-SF Schmerzwertes um mindestens 30% über die letzten 24 Stunden und beobachtet an 2 aufeinanderfolgenden Visiten, die 4 Wochen auseinanderlagen, ohne Senkung des Schmerzmittelverbrauchswerts</p> <p>oder</p> <p>Erhöhung des Schmerzmittelverbrauchswerts um mindestens 30%, beobachtet an 2 aufeinanderfolgenden Visiten, die 4 Wochen auseinanderlagen</p> <p>Um als Progression gewertet zu werden, musste der Post-Baseline-Wert größer als 4 sein.</p> <p>Der Verbrauch an Schmerzmitteln wurde anhand des <i>WHO Analgesic Ladder</i> bewertet: 0 = ohne Schmerzmittel, 1 = nicht-opioide Schmerzmittel (einschließlich NSAIDs, Paracetamol/Acetaminophen, Antidepressiva und Medikamente für neuropathischen Schmerz, 2 = Opioide für moderaten Schmerz und 3 = Opioide für starken Schmerz.</p> <p>Der BPI-SF sowie der Verbrauch an Schmerzmitteln wurde während des Screenings von Tag-14 bis Tag 1, an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, an Tag 1 der Zyklen 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11 und 12 sowie an Tag 1 der Zyklen 4, 7 und 10 sowie bei Behandlungsabbruch durchgeführt.</p> <p>In einer stratifizierten Analyse wurde der Anteil an Studienteilnehmern ohne Schmerzereignis erfasst (6-, 12- und 18-Monate).</p>

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 4-11G: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zur Schmerzprogression 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-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<<Der Endpunkt Zeit bis zur Schmerzprogression wurde mit dem validierten *Brief-Pain-Inventory-Short-Form* Fragebogen evaluiert. Die protokollspezifische Definition des Ansprechens auf Schmerz beruhte auf einer 30%igen Minderung des Schmerzes, welche als klinisch bedeutsame Senkung bei chronischen Schmerzpatienten bereits an anderer Stelle empfohlen wurde [36]. Alle Berechnungen (auch die stratifizierte Analyse) basierten auf der ITT-Population. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.>>

*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.*

Tabelle 4-12G: Ergebnisse für Zeit bis zur Schmerzprogression aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
COU-AA-301	Behandlungsarm	N	Patienten mit dokumentierter Schmerzprogression (%)	Zeit bis zur Schmerzprogression (Tage) 25. Perzentile 95% Konfidenzintervall	6 Monate ohne Schmerzprogression n (95% CI)	12 Monate ohne Schmerzprogression n (95% CI)	18 Monate ohne Schmerzprogression n (95% CI)
	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 22. Januar 2010)	797	21,9	225 171-315	0,776 (0,740-0,807)	0,701 (0,658-0,740)	0,646 (0,576-0,708)
	Placebo + Prednison (Cut-off date 22. Januar 2010)	398	23,4	142 91-253	0,716 (0,655-0,768)	0,618 (0,531-0,694)	0,542 (0,408-0,658)
	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 20. September 2010)	797	24,1	225 171-311	0,776 (0,740-0,807)	0,694 (0,651-0,733)	0,622 (0,570-0,670)
	Placebo + Prednison (Cut-off date 20. September 2010)	398	24,7	142 91-253	0,717 (0,656-0,769)	0,629 (0,547-0,700)	0,507 (0,392-0,610)

<<Schmerzprogression wurde in der Abirateronacetat-Gruppe in der ersten Interimsanalyse mit 21,9% im Vergleich zu 23,4% bei Placebo gemessen. Die mediane Zeit bis zur

Schmerzprogression konnte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in beiden Gruppen nicht erreicht werden, da die zensierten Daten bei einem Anteil von 78,1% in der Abirateronacetat-Gruppe und 76,6% in der Placebogruppe lagen. Allerdings war der Anteil der Studienteilnehmer mit Schmerzereignis nach 6, 12 und 18 Monaten im Abirateronacetat-Behandlungsarm geringer als im Placebo-Arm.

Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse (Cut-off date 20. September 2010) war die Zeit bis zur Schmerzminderung in der Abirateronacetat-Gruppe signifikant kürzer (p-Wert 0,0010): sie betrug im Median 169 Tage im Vergleich zu 312 Tagen in der Placebo-Gruppe. Die Zeit bis zur Progression (25. Perzentile) betrug 225 Tage für Abirateronacetat und 142 Tage für Placebo (p-Wert 0,0056).

Post-hoc wurden weitere Analysen durchgeführt, um die Schmerzminderung näher zu charakterisieren [37].

Für die Minderung der Schmerzbeeinträchtigungen ergaben sich Werte von 59,2% in der Abirateronacetat-Gruppe (132 von 223 Patienten) und 38,0% für die Placebo-Gruppe (38 von 100 Patienten). Die Zeit bis zur Minderung der Beeinträchtigungen betrug 31 Tage für Abirateronacetat und 113 Tage für Placebo (p-Wert 0,0009). Die Zeit bis zur Progression (25. Perzentile) betrug 282 Tage für Abirateronacetat und 139 Tage für Placebo und ist damit ebenfalls signifikant kürzer (p-Wert 0,0019). Die mittlere Dauer der ersten anhaltenden Episode einer Schmerzminderung war mit 4,23 Monaten (95% CI 3,23-5,07) im Median in der Abirateronacetat-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe mit 2,33 Monaten (95% CI 1,50-4,20; p-Wert 0,0064). >>>

#### 4.3.1.3.1.8 Endpunkt Schmerzminderung – RCT

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

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

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

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

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

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

Tabelle 4-10H: Operationalisierung von Endpunkt Schmerzinderung

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	<p>Schmerzinderung wurde anhand des Patienten-Fragebogens <i>Brief Inventory – Short Form (BPI-SF)</i> ermittelt.</p> <p>Der BPI-SF-Fragebogen sowie der Verbrauch an Schmerzmitteln wurde während des Screenings von Tag-14 bis Tag 1, an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, an Tag 1 der Zyklen 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11 und 12 sowie an Tag 1 der Zyklen 4, 7 und 10 sowie bei Behandlungsabbruch erfasst.</p> <p>Das Ansprechen in Bezug auf Schmerzinderung wurde definiert als eine mindestens 30%ige Minderung des nach <i>Brief Inventory – Short Form (BPI-SF)</i> erhobenen schlimmsten Schmerzwertes über die letzten 24 Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Visiten, welche 4 Wochen auseinanderliegen, ohne ein Ansteigen des Verbrauchswertes für Schmerzmittel.</p> <p>Diese im Studien-Protokoll spezifizierte Responder-Definition basierte auf dem Ergebnis einer Untersuchung, nach der man ab einer Reduktion der Schmerzintensität um 2 Punkte oder von 30% von einer klinisch bedeutsamen Senkung des Schmerzes bei chronischen Schmerzpatienten sprechen kann [36].</p> <p>Als Dauer der Schmerzpalliation zählte der erste kontinuierliche Zeitraum mit anhaltender Schmerzpalliation.</p> <p>Alle Patienten, für die individuelle Schmerzwerte (Schmerzintensität oder Schmerzbeeinträchtigungen von mehr als 4 auf einer Skala von 0 bis 10, wobei 0 für keinen Schmerz und 10 für den schlimmsten Schmerz, den man sich vorstellen kann, steht) zum Zeitpunkt Baseline vorlagen, wurden in die Analyse für Schmerzinderung eingeschlossen.</p> <p>Der Verbrauch an Schmerzmitteln wurde anhand des <i>WHO Analgesic Ladder</i> bewertet: 0 = ohne Schmerzmittel, 1 = nicht-opioide Schmerzmittel (einschließlich NSAIDs, Paracetamol/Acetaminophen, Antidepressiva und Medikamente für neuropathischen Schmerz, 2 = Opioide für moderaten Schmerz und 3 = Opioide für starken Schmerz.</p> <p>Bisher wurden Ergebnisse einer Interimsanalyse (Clinical cut-off 22. Januar 2010) sowie ein Update (Clinical Cut-Off 20. September 2010) berichtet.. Für den p-Wert kam der CHI2-Test zur Anwendung.</p>

*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 4-11H: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Schmerzminderung 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-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Der Endpunkt Schmerzminderung wurde ebenfalls mit dem validierten *Brief Pain Inventory-Short-Form* Fragebogen evaluiert. Die protokollspezifische Definition des Ansprechens in Bezug auf Schmerzminderung beruhte auf einer 30%igen Minderung des Schmerzes, welche als klinisch bedeutsame Senkung bei chronischen Schmerzpatienten bereits früher empfohlen wurde [36]. Alle Berechnungen (auch die nicht stratifizierte Analyse) basieren auf der ITT-Population. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.>>

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

Tabelle 4-12H: Ergebnisse für Endpunkt Schmerzminderung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel [26,38]

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
COU-AA-301	Behandlungs-arm	N	Schmerz-minderung (Responder Analyse) (%)	Relatives Risiko	95% Konfidenz-intervall	p-Wert	Dauer der Schmerzminderung (in Monaten)
	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 22 Januar 2010)	797	44	1,645	1,245-2,173	0,0002	4,23
	Placebo + Prednison (Cut-off date 22. Januar 2010)	398	27				2,33
	Abirateronacetat + Prednison (Cut-off date 20. September 2010)	797	45	1,560	1,194-2,039	0,0005	---
	Placebo + Prednison (Cut-off date 20. September 2010)	398	29				---

«Insgesamt waren die Ergebnisse bei schmerzbezogenen Ereignissen in der Abirateronacetat-Gruppe signifikant besser, einschließlich einer schnelleren und besseren Minderung der Schmerzintensität und der Beeinträchtigungen durch Schmerzen.

Hinsichtlich der Schmerzintensität wiesen 44% der Patienten in der Abirateronacetat-Gruppe bei Baseline und mindestens einem nachfolgenden Erhebungspunkt einen höheren Wert als 4 (auf einer Skala von 0 bis 10) auf. Der entsprechende Anteil in der Placebo-Gruppe betrug 41%. Innerhalb dieser Gruppen sprach die Abirateronacetat-Gruppe zum Zeitpunkt der ersten Analyse (Cut-off date 22. Januar 2010) auf Schmerzminderung mit 155 von 349 (44%) Patienten besser an als die Placebo-Gruppe mit 44 von 163 Patienten (27%). Das Relative Risiko lag bei 1,645 (95% CI 1,245-2,173, p-Wert 0,0002) [31].

Innerhalb der Gruppe mit einem Baseline-Schmerzwert und mindestens einem nachfolgenden Schmerzwert von mehr als 4 (44% in der Abirateronacetat-Gruppe und 41% in der Placebogruppe) zeigte sich in der aktualisierten Analyse (Cut-off date 20. September 2010) ebenfalls ein besseres Ansprechen auf Schmerzminderung in der Abirateronacetat-Gruppe (45%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (28,8%). Das Relative Risiko lag bei 1,560 (95% CI 1,194-2,039, p-Wert 0,0005).>>>

#### 4.3.1.3.1.9 Endpunkt Fatigue – RCT

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

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

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

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

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

Tabelle 4-10I: Operationalisierung von Endpunkt Fatigue

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	<p>Fatigue (Müdigkeit) wurde mit dem <i>Brief Fatigue Inventory (BFI)</i> [39] erfasst. Dabei wird der Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Befragung sowie innerhalb der letzten 24 Stunden in 3 Fragen auf einer Skala von 1 (keine Müdigkeit) bis 10 (schlechtest vorstellbarer Zustand) bewertet. Frage 4 erfasst in 6 Unterpunkten die Beeinträchtigung durch Müdigkeit auf einer Skala von 1 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (komplette Beeinträchtigung).</p> <p>Fatigue wurde während des Screenings, an Tag 1 der Zyklen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 und 11, sowie an Tag 15 der ersten Zyklus und bei Behandlungsende erhoben. Eine Interimsanalyse (Cut-off date 22. Januar 2010) und eine weitere Analyse (Cut-off date 20. September 2010) wurden durchgeführt.</p> <p>Fehlende Werte wurden als „Nicht beantwortet“ erfasst und beinhalteten jeglichen Fatigue-Wert, der nicht berichtet wurde, unabhängig davon, ob er als solcher dokumentiert wurde oder nicht.</p>

*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 4-11I: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Fatigue 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-301	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

◀◀ Für die Bewertung von Fatigue wurde der validierte Fragebogen *Brief Fatigue Inventory (BFI)* des M.D. Anderson Cancer Center der Universität Texas (Copyright 1997) verwendet. Patienten, Behandler und Auswerter waren verblindet. Die Auswertung der Daten folgte dem Intention-to-treat-Prinzip. Eine ergebnisverzerrende Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte sind nicht erkennbar. Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Fatigue ist somit niedrig einzuschätzen. ▶▶

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

Tabelle 4-12I: Ergebnisse für *Fatigue* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) [33]					
	BFI-Intensität			BFI-Interferenz		
	Verbesserung (verbessert / mögliche Patienten (%))	Zeit bis zur Verbesserung in Tagen (Median)	Zeit bis zur Progression in Tagen (25. Perzentile)	Verbesserung (verbessert / mögliche Patienten (%))	Zeit bis zur Verbesserung in Tagen (Median)	Zeit bis zur Progression in Tagen (25. Perzentile)
COU-AA-301						
Abirateronacetat + Prednison (n=797)	221/384 (58)	59	232	103/189 (55)	57	281
Placebo + Prednison (n=398)	75/186 (40)	194	139	35/92 (38)	113	139
p-Wert	0,0001 <sup>a</sup>	0,0114 <sup>b</sup>	0,0014 <sup>b</sup>	0,0096 <sup>a</sup>	0,0809 <sup>b</sup>	0,0006 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> CHI-square test

<sup>b</sup> Log-rank test

◀◀ Die mittleren Werte für *Fatigue* waren bei Baseline bezüglich des schlechtesten Wertes für *Fatigue* innerhalb der letzten 24 Stunden in beiden Gruppen ähnlich. Die beobachteten mittleren Werte für den schlechtesten Zustand in den letzten 24 Stunden waren über die gesamte Behandlungsperiode in der Abirateronacetat-Gruppe gleich oder unterhalb der Werte der Placebogruppe. Die übrigen *Fatigue* beschreibenden Punkte (durchschnittliche *Fatigue* über die letzten 24 Stunden und Zustand von *Fatigue* momentan) zeigten in der Interimsanalyse im Allgemeinen das gleiche Muster. Die übrigen *Fatigue* beschreibenden Punkte zur zweiten Analyse (durchschnittliche Müdigkeit über die letzten 24 Stunden, Beeinträchtigung durch *Fatigue* in den letzten 24 Stunden und momentane Müdigkeit) zeigten auch hier ein ähnliches Muster. ▶▶

#### 4.3.1.3.1.10 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Tabelle 4-10J: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignissen

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301	<p>Alle Patienten, die eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE), einschließlich Labor-UEs, wurden nach dem MedDRA® Kodiersystem (Version 8.1 oder höher) kodiert und nach den NCI-Toxizitätskriterien (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Advers Events (NCI CTCAE)) Version 3.0 in Grad 1-5 eingestuft (wobei ein höherer Grad ein höherer Schweregrad bedeutet) .</p> <p>Ein Unerwünschtes Ereignis (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 Zyklus1 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, ob im Zusammenhang mit dem medizinischen Produkt oder nicht.</p> <p>Eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) war jegliches ungünstige oder unbeabsichtigte Ansprechen auf das prüfärztliche, medizinische Produkt in Zusammenhang mit jeglicher verabreichter Dosis. Ein schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis (SUE) sowie eine schwerwiegende Unerwünschte Arzneimittelwirkung (SUAW=SUE im Zusammenhang mit der Prüfmedikation) war definiert durch die International Conference of Harmonization (ICH) als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis, dass bei jeglicher Dosierung zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führte. Der Zusammenhang zur Prüfmedikation wurde jeweils als <i>unwahrscheinlich, möglich oder in Bezug stehend</i> erfasst.</p> <p>Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs)) waren SUEs, die unerwartet waren und vom Prüfarzt oder Hersteller als <i>unwahrscheinlich, möglich oder in Bezug stehend</i> eingestuft wurden.</p> <p>UEs wurden während des Screenings von Tag -14 bis Tag 1 an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, an Tag 1 der Zyklen 3, 5, 6, 8, 9, 11, 12, an Tag 15 der Zyklen 2 und 3, an Tag 1 der Zyklen 4, 7 und 10 erfasst, ebenfalls bei Abbruch der Behandlung (welche zu jeder geplanten oder ungeplanten Visite erfolgen konnte; zu dieser Visite war es erforderlich die Krankheitsprogression zu bestätigen), sowie zum Studienende (Visite zum Studienende sollte zur Erhebung des Sicherheitsprofiles zwischen Tag 15 und 28 nach Behandlungsende des Patienten geplant werden, zu diesem Zeitpunkt trat der Patient in die Follow-up-Phase ein).</p> <p>SUE vor der Behandlung sollten vom Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den Patienten bis zum Tag 1 der Medikamentenverabreichung berichtet werden,</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 Überblick der aufgetretenen UEs wurde in Inzidenztabelle dargestellt, zusammengefasst nach Häufigkeit (mindestens 5%) oder Grad (insbesondere Grad 3, 4 oder 5).</p>

*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 4-11J: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse 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-301	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<<Für die Interimsanalyse der Unerwünschten Ereignisse wurden 1.185 von 1.195 Patienten nach 534 Ereignissen eingeschlossen (für die Abirateronacetat-Gruppe 791 und für die Placebo-Gruppe 394 Patienten). Alle Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Sicherheits-Analyse eingeschlossen. Es liegen keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige die Verzerrung beeinflussende Punkte vor. Auch für die zweite Analyse wurden alle randomisierten Patienten, die je die Studienmedikation erhielten, in die Sicherheits-Analyse eingeschlossen.>>

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

Tabelle 4-12J: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Overall Safety Profile) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)				
COU-AA-301		Abirateronacetat + Prednison (n=791)	Placebo + Prednison (n=394)		
	Zusammenfassung der Unerwünschten Ereignisse (UE)	Interimsanalyse (Cut-off date 22. Januar 2010), n (%)	Analyse (Cut-off date 20. September 2010), n (%)	Interimsanalyse (Cut-off date 22. Januar 2010), n (%)	Analyse (Cut-off date 20. September 2010), n (%)
	Behandlungsbedingte UE	782 (98,9)	784 (99,1)	390 (99,0)	390 (99,0)
	- Therapiebedingt	604 (76,4)	610 (77,1)	303 (76,9)	305 (77,4)
	Grad 3-4 Behandlungsbedingte UE	431 (54,5)	478 (60,4)	230 (58,4)	240 (60,9)
	- Therapiebedingt	161 (20,4)	182 (23,0)	74 (18,8)	76 (19,3)
	Behandlungsbedingte Schwere UE	297 (37,5)	335 (42,4)	163 (41,4)	172 (43,7)
	- Therapiebedingt Grad 3-4	70 (8,8) 254 (32,1)	88 (11,1) 288 (36,4)	39 (9,9) 139 (35,3)	41 (10,4) 148 (37,6)
	Behandlungsbedingte UE, welche zum Behandlungsabbruch führen	148 (18,7)	162 (20,5)	90 (22,8)	93 (23,6)
	- Therapiebedingt	38 (4,8)	43 (5,4)	25 (6,3)	27 (6,9)
Behandlungsbedingte UE, welche zum Tod führen	92 (11,6)	105 (13,3)	58 (14,7)	61 (15,5)	
- Therapiebedingt	40 (0,5)	8 (1,0)	10 (2,5)	11 (2,8)	
Alle Todesfälle innerhalb 30 Tage nach der letzten Dosis	84 (10,6)	97 (12,3)	52 (13,2)	55 (14,0)	
- Grunderkrankung	60 (7,6)	64 (8,1)	39 (9,9)	41 (10,4)	
- Andere	23 (2,9)	29 (3,7)	13 (3,3)	14 (3,6)	
- Unbekannt	1 (0,1)	4 (0,5)	0	0	

◀◀ Im Allgemeinen wurden bei Patienten mit mCRPC häufig Toxizitäten mit Bezug zur Grunderkrankung beobachtet, einschließlich (aber nicht begrenzt auf) Müdigkeit, Anämie, Schmerz sowie Infektionen. Je länger die Patienten beobachtet wurden, desto häufiger traten Ereignisse auf. In der COU-AA-301 war die mediane Studiendauer mit 8 Zyklen in der Abirateronacetat-Gruppe doppelt solange wie die der Placebogruppe mit 4 Zyklen. Um die Auswirkungen der längeren Behandlungsdauer in der Abirateronacetat-Gruppe zu bewerten, wurde eine Analyse zur Standardisierung des Unterschieds in der Behandlungsdauer basierend auf der Ereignisrate pro 100 Patientenjahren unter Exposition durchgeführt (Zeit unter Behandlung).

In der Interimsanalyse (Cut-off-date 22. Januar 2010) traten hämatologisch Unerwünschte Ereignisse in folgender Verteilung (Abirateronacetat versus Placebo) für alle Grade, Grad 3, Grad 4 auf: Anämie in der Abirateronacetat-Gruppe mit 23%, 6% und 1% und in der Placebo-Gruppe mit 26%, 6% und 2%. Für Thrombozytopenie ergaben sich Häufigkeiten im Abirateronacetat-Arm von 4%, 1% und unter 1% im Vergleich zum Placebo-Arm von 3%, und jeweils unter 1%. Bei den Unerwünschten Ereignissen nicht-hämatologischer Art rangierte an erste Stelle die Müdigkeit mit 44%, 8% und <1% im Abirateronacetat-Behandlungsarm verglichen mit 43%, 9% und 1% in der Placebo-Gruppe, gefolgt von Rückenschmerzen (Abirateronacetat 30%, 6% und <1% versus Placebo 33%, 9% und <1%) und Übelkeit (Abirateronacetat 30%, 2% und <1% versus 32%, 3% und 0%). Während Arthralgie in der Abirateronacetat-Gruppe (27%, 4% und 0) etwas häufiger auftrat als in der Placebo-Gruppe (23%, 4% und 0%), war Konstipation häufiger in der Placebo-Gruppe vertreten: Abirateronacetat 26%, 1% und 0% versus Placebo 31%, 1% und 0%.

Bei den Unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (Hypokaliämie, Bluthochdruck, Ödeme, Lebertoxizität und, Herzerkrankungen) fand sich zum Zeitpunkt der Interimsanalyse ein Anteil von 55% der Patienten in der Abirateronacetat-Gruppe und von 44% in der Placebogruppe. Folgende Verteilungen wurden berichtet (Gesamt, Grad 3, Grad 4, jeweils in %): Flüssigkeitsretentionen/-ödeme im Verhältnis Abirateronacetat: 31%, 2% und <1% verglichen mit Placebo: 22%, 1% und 0%. Hypokaliämie trat vermehrt im Abirateronacetat-Arm auf (17%, 3% und <1%) verglichen mit Placebo (8%, 1% und 0%), Herzerkrankungen traten bei Abirateronacetat zu 13%, 3% und <1% auf, bei Placebo waren es 11%, 2% und <1%. Leberfunktionstest (LFT)-Abnormalitäten (Abirateronacetat: 10%, 3% und <1% versus Placebo: 8%, 3%, <1%) und Bluthochdruck traten in nahezu identischer Verteilung auf (Abirateronacetat: 10%, 1% und 0% versus Placebo: 8%, <1%, 0%).>>

Tabelle 4-12K: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Hämatologisch und Nichthämatologisch) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
COU-AA-301	Ereignis	Abirateronacetat (n=791)			Placebo (n=394)		
		Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
<b>Hämatologisch</b>							
	Anämie	178 (23)	51 (6)	8 (1)	104 (26)	23 (6)	6 (2)
	Thrombozytopenie	28 (4)	8 (1)	3 (<1)	13 (3)	1 (<1)	1 (<1)
	Neutropenie	7 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
	Fieberhafte Neutropenie	0	0	0	0	0	0
<b>Nicht-hämatologisch</b>							
	Diarrhöe	139 (18)	5 (1)	0	53 (14)	5 (1)	0
	Müdigkeit	364 (44)	64 (8)	2 (<1)	169 (43)	36 (9)	3 (1)
	Asthenie	104 (13)	18 (2)	0	52 (13)	7 (2)	1 (<1)
	Rückenschmerzen	233 (30)	44 (6)	3 (<1)	129 (33)	37 (9)	1 (<1)
	Übelkeit	233 (30)	12 (2)	1 (<1)	124 (32)	10 (3)	0
	Erbrechen	168 (21)	13 (2)	1 (<1)	97 (25)	11 (3)	0
	Hämaturie	65 (8)	11 (1)	0	31 (8)	9 (2)	0
	Abdominale Schmerzen	95 (12)	16 (2)	0	44 (11)	6 (2)	0
	Extremitätenschmerz	134 (17)	18 (2)	1 (<1)	79 (20)	20 (5)	0
	Dyspnoe	102 (13)	8 (1)	2 (<1)	46 (12)	7 (2)	2 (1)
	Konstipation	206 (26)	8 (1)	0	120 (31)	4 (1)	0
	Pyrexie	71 (9)	3 (<1)	0	35 (9)	5 (1)	0
	Arthralgie	215 (27)	33 (4)	0	89 (23)	16 (4)	0
	Harnwegsinfektion	91 (12)	17 (2)	0	28 (7)	2 (1)	0
	Schmerz	13 (4)	5 (<1)	0	19 (5)	6 (1)	1 (<1)
	Knochenschmerz	194 (25)	42 (5)	2 (<1)	110 (28)	25 (6)	4 (1)
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>							
	Flüssigkeitsretention /-ödeme	241 (31)	16 (2)	2 (<1)	88 (22)	4 (1)	0
	Hypokaliämie	135 (17)	27 (3)	3 (<1)	33 (8)	3 (1)	0
	Herzerkrankungen	106 (13)	26 (3)	7 (1)	42 (11)	7 (79)	2 (<1)
	Leberfunktionstest (LFT) Abnormitäten	82 (10)	25 (3)	2 (<1)	32 (8)	10 (3)	2 (<1)
	Bluthochdruck	77 (10)	10 (1)	0	31 (8)	1 (<1)	0

◀◀ Insgesamt zeigte das Sicherheitsprofil von Abirateronacetat zum Zeitpunkt der Interimsanalyse das in früheren klinischen Phase-I- und II-Studien beobachtete Bild. Toxizitäten traten hauptsächlich in Grad 1 und 2 auf, die Rate zu Therapieabbrüchen oder Dosisreduktionen war niedrig. Insgesamt war Abirateronacetat gut verträglich in dieser vorbehandelten und stark belasteten Population. Unerwünschte Ereignisse waren meist reversibel und gut beherrschbar, das Gleiche galt für seltene Dosisreduktionen, Dosisunterbrechungen oder Medikamentenabbrüche.

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

Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse (Cut-off 20. September 2010) waren keine nennenswerten Unterschiede zur ersten Zwischenanalyse ersichtlich. Berichtet wurde die Inzidenz der UEs, die von mindestens 5% der Patienten in jeder Gruppe erfahren wurden. Die am meisten genannten UEs aus beiden Behandlungsarmen waren: Müdigkeit mit einer Inzidenz von 47% in der Abirateronacetat-Gruppe versus 44% in der Placebogruppe, Rückenschmerzen mit 33% versus 36%, Übelkeit mit je 33% in beiden Gruppen, Verstopfung mit 28% versus 32% und Knochenschmerzen mit 27% versus 30%. Das Vorkommen von Harnwegsinfektionen war in der Abirateronacetat-Gruppe (13%) häufiger als in der Placebo-Gruppe (7%).

Auch bei den besonders zu beachtenden Unerwünschten Ereignissen gab es zur zweiten Analyse keine größeren Veränderungen. Insgesamt wurde von 59% der Patienten der Abirateronacetat-Gruppe und von 46% der Placebo-Gruppe UEs von speziellem Interesse dokumentiert. Folgende Verteilungen wurden in der zweiten Analyse berichtet: Flüssigkeitsretentionen/-ödeme in der Abirateronacetat-Gruppe: 33% (Grad 3 und 4: 2%) verglichen mit Placebo: 24%. (Grad 3 und 4: 1%). Hypokaliämie trat vermehrt im Abirateronacetat-Arm auf (18%, Grad 3 und 4: 4%) verglichen mit Placebo (9%, Grad 3 und 4: 1%), Herzerkrankungen traten in der Abirateronacetat-Gruppe bei 16% der Patienten auf, in der Placebo-Gruppe waren es 12%. Leberfunktionstest (LFT)-Abnormalitäten wurden für Abirateronacetat mit einem Anteil von 11% und für Placebo mit einem Anteil von 8% berichtet. Bluthochdruck wurde für 11% der Abirateronacetat-Patienten und für 8% der Placebo-Patienten berichtet (Verteilung Grad 3: 1,3% versus 0,3%)

Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse wurden keine neuen Hinweise bezüglich der Sicherheit von Abirateronacetat gefunden. Die ansteigenden Häufigkeiten beispielsweise bei Müdigkeit, Anämie, Schmerz und Infektion reflektieren die Toxizitäten bei Fortschreiten und Progression des Prostatakarzinoms. Es wurden keine zusätzlichen medikamentenbezogenen Leberschädigungen identifiziert. Die wichtigen UEs der Abirateronacetat-Therapie blieben die Mineralkortikoidwirkungen, hier speziell die Hypokaliämie sowie die periphere Ödembildung, hervorgerufen durch die CYP17-Blockade. Auch nach der Standardisierung der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen blieben

Harnwegsinfektionen und nicht-letale Herzerkrankungen in der Abirateronacetatgruppe leicht erhöht im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Insgesamt zeigte sich bei der Behandlung mit Abirateronacetat im Vergleich zur Behandlung mit Placebo bei einem verlängerten medianen Überleben von 41% bei Patienten mit mCRPC mit Krankheitsprogression nach vorangegangener Docetaxel-Therapie ein geringes Vorkommen von medikamentenbezogenen Toxizitäten. >>

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

<<N/A>>

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die 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.*

Tabelle 4-G: Ergebnisse für Endpunkt Subgruppen Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
COU-AA-301	Variable	Subgruppe	Abirateron- acetat (Median in Monaten)	Placebo (Median in Monaten)	Hazard Ratio	95% Konfidenz- intervall
	Alle		14,8	10,9	0,66	0,56-0,79
	ECOG bei Baseline	0-1	15,3	11,7	0,64	0,53-0,78
		2	7,3	7	0,81	0,53-1,24
	BPI bei Baseline	<4	16,2	13	0,64	0,50-0,82
		≥4	12,6	8,9	0,68	0,53-0,85
	Anzahl der früheren Chemo- therapien	1	15,4	11,5	0,63	0,51-0,78
		2	14	10,3	0,74	0,55-0,99
	Art der Progression	Nur PSA	NB*	12,3	0,59	0,42-0,82
		Radio- grafisch	14,2	10,4	0,69	0,56-0,84
	Alter	<65	14,4	11,2	0,66	0,48-0,91
		≥65	14,8	10,7	0,67	0,55-0,82
		≥75	14,9	9,3	0,52	0,38-0,71
	Viszerale Erkrankung bei Eintritt	Ja	12,6	8,4	0,70	0,52-0,94
		Nein	15,4	11,2	0,62	0,50-0,76
	PSA bei Baseline oberhalb des Medians	Ja	12,8	8,8	0,65	0,52-0,81
Nein		16,2	13,2	0,69	0,53-0,90	
Laktatde- hydrogenase (LDH) bei Baseline oberhalb des Medians	Ja	10,4	8	0,71	0,58-0,88	
	Nein	NB*	16,4	0,64	0,47-0,87	
Alkaline Phosphatase (ALK-P) bei Baseline oberhalb des Medians	Ja	11,6	8,1	0,60	0,48-0,74	
	Nein	NB*	16,4	0,73	0,54-0,97	
Region	Nordamerika	15,1	10,7	0,64	0,51-0,80	
	Andere	14,8	11,5	0,69	0,54-0,90	
		*nicht bewertbar				

«Eine Subgruppenanalyse wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität für folgende Variablen durchgeführt: ECOG bei Baseline (0-1 versus 2), Brief-Pain-Inventory ( $\leq 4$  versus  $\geq 4$  auf einer Skala von 0 bis 10), Anzahl der früheren Chemotherapien (1, 2), Art der Progression (nur PSA, Radiografisch), Alter der Patienten ( $\leq 65$ ,  $\geq 65$ ,  $\geq 75$  Jahren), viszerale Erkrankungen bei Studieneintritt (Ja, Nein), PSA bei Baseline oberhalb des Medians (Ja, Nein), Laktatdehydrogenase (LDH) an Baseline oberhalb des Medians (Ja, Nein), Alkaline Phosphatase (ALK-P) bei Baseline (Ja, Nein), Region (Nordamerika, Andere). Der Behandlungserfolg von Abirateronacetat und Prednison auf das Gesamtüberleben war über die Subgruppen konsistent größer im Vergleich zu Placebo. Die statistische Signifikanz des Behandlungserfolgs in Bezug auf das Gesamtüberleben war auch in einer multivariaten Analyse nach einer Adjustierung anhand von Stratifizierungsfaktoren robust (Hazard Ratio=0,657, 95% CI 0, 554-0,780; p-Wert<0,0001). In der Subgruppe von Patienten mit einem ECOG-Leistungsvermögen von 2 gemessen bei Baseline war das 95%-Konfidenzintervall breiter und kreuzte die Grenze der Hazard Ratio (HR=1.0) aufgrund der kleinen Stichprobengröße in dieser Kategorie.»

*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.*

«N/A»

#### 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.*

«Der folgende Abschnitt fasst die Ergebnisse der Studie COU-AA-301 aus zwei separaten Analysen (eine geplante Interimsanalyse Cut-off date 22. Januar 2010 und eine zweite Analyse Cut-off date 20. September 2010) für die zwei Behandlungsarme Abirateronacetat + Prednison (n=797) und Placebo + Prednison (n=398) zusammen.

Am 22. Januar 2010 war Cut-off-date für die Interimsanalyse, welche am 11. August 2010 durchgeführt wurde. Insgesamt verstarben bis zu diesem Zeitpunkt 552 Patienten der ITT-Population: 333 Patienten (42%) in der Abirateronacetat-Gruppe und 219 Patienten (55%) in der Placebo-Gruppe. Eine zweite Analyse (Cut-off date 20. September 2010) wurde nach insgesamt 775 Todesfällen (501 (63%) in der Abirateronacetat-Gruppe und 274 (69%) in der Placebo-Gruppe) durchgeführt, dies entsprach 97% der geplanten Gesamtanzahl an Ereignissen laut Studienprotokoll.

Ergebnisse wurden für folgende Endpunkte berichtet: Gesamtüberleben als primärer Endpunkt, Zeit bis zur PSA-Progression, radiographische bestätigtes Progressionsfreies Überleben und PSA-Ansprechen als sekundäre Endpunkte sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und Unerwünschte Ereignisse als weitere Endpunkte.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) ergaben sich für den Behandlungsarm Abirateronacetat + Prednison eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 14,8 Monaten (450 Tage) zur ersten Analyse und eine mediane Gesamtüberlebenszeit von 15,8 Monaten (482 Tage) zur zweiten Analyse. Patienten im Placebo + Prednison-Behandlungsarm erreichten im Vergleich dazu 10,9 Monate (332 Tage) und 11,2 Monate (341 Tage). Zur ersten Analyse ergab sich eine Risikominderung bei Behandlung mit Abirateronacetat von 35,4% im Vergleich mit Placebo. Das Hazard Ratio betrug 0,646, das 95% Konfidenzintervall lag zwischen 0,543 und 0,768 (p-Wert <0,0001). Das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der ersten Analyse verbesserte sich um 36%, während die relative Verbesserung 33% betrug (60% in der Abirateronacetat-Gruppe und 45% in der Placebo-Gruppe). Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse konnte eine mediane Verbesserung des Gesamtüberleben von 41% gezeigt werden. Hier betrug die Hazard Ratio 0,740 (95% CI 0,638-0,859; p-Wert <0,0001). Eine für die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung adjustierte Schätzung der Hazard Ratios lieferte konsistente Resultate. Die Signifikanz des Behandlungseffektes auf das Gesamtüberleben zur Interimsanalyse war nach Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse robust: die Hazard Ratio betrug 0,66 (95% Konfidenzintervall 0,55-0,78; p-Wert <0,001). Auch zum Zeitpunkt der zweiten Analyse und nach Adjustierung der Stratifizierungsfaktoren in der multivariaten Analyse war der Behandlungseffekt von Abirateronacetat auf das Gesamtüberleben signifikant. Darüber hinaus konnten die statistisch signifikanten Vorteile von Abirateronacetat gegenüber Placebo hinsichtlich des Gesamtüberlebens auch in allen betrachteten Subgruppen nachgewiesen werden (bis auf die Subgruppe ECOG PS=2 aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Kategorie). Insgesamt konnte beim harten Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden, dass die Behandlung mit Abirateronacetat das mediane Überleben bei Männern mit mCRPC um 41% verlängert (von 11,2 Monaten auf 15,8 Monate).

Für den sekundären Endpunkt Zeit bis zur PSA-Progression zeigten sich folgende Ergebnisse: zum Zeitpunkt der Interimsanalyse reduzierte die Behandlung mit Abirateronacetat das Risiko einer PSA-Progression signifikant um 42% (Hazard Ratio betrug 0,580; 95% CI; 0,462-0,728;

p-Wert <0,0001) und zum Zeitpunkt der zweiten Analyse um 37% (Hazard Ratio betrug 0,634 ; 95% CI: 0,515-0,782; p-Wert >0,0001).

Eine PSA-Progression wurde bei 32% bzw. bei 42% der Patienten des Abirateronacetat-Armes und bei 30% bzw. 34% der Patienten des Placeboarmes dokumentiert.

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug zum Zeitpunkt der Interimsanalyse für die Abirateronacetat-Gruppe 10,2 Monate (309 Tage) und für die Placebo-Gruppe 6,6 Monate (200 Tage). Für die zweite Analyse ergab sich eine mediane Zeit bis zur PSA-Progression von 8,5 Monaten (258 Tage) für Abirateronacetat und 6,6 Monate (200 Tage) für Placebo.

Radiographisch bestätigtes Progressionsfreies Überleben (rPFS) war ebenfalls ein sekundärer Endpunkt der COU-AA-301-Studie. Für die Patienten des Abirateronacetat-Behandlungsarmes betrug das mediane rPFS 5,6 Monate (171 Tage) zum Zeitpunkt der ersten Analyse und blieb unverändert zur zweiten Analyse. Für die Patienten der Placebo-Gruppe betrug das mediane radiographisch progressionsfreie Überleben 3,6 Monate (110 Tage) bei beiden Analysen. Auf der Basis der radiographischen Bildgebung betrug die assoziierte Risikominderung der Krankheitsprogression 33% (Hazard Ratio 0,67; 95% CI 0,58-0,78; p-Wert<0,001). Für die zweite Analyse betrug die Senkung des Risikos einer Krankheitsprogression 33% verglichen mit Placebo (Hazard Ratio 0,634; 95% CI 0,515-0,782; p<0,0001).

PSA-Ansprechen als sekundärer Endpunkt ergab bei beiden durchgeführten Analysen (Interimsanalyse und zweite Analyse) ein signifikant besseres Ergebnis für die Patienten mit Abirateronacetat-Behandlung (p-Wert<0,0001). Dabei lag der Anteil von Patienten mit PSA-Ansprechen bei 29% bzw. 30% im Vergleich zum Anteil von Placebo-behandelten Patienten mit 6% bzw. 6% in beiden Analysen.

Auch in der Gesamtansprechrates, sowohl bestätigt als auch unbestätigt, zeigte sich die signifikante Überlegenheit von Abirateronacetat gegenüber Placebo zu beiden Analysezeitpunkten: 38% (39%) versus 10% (10%)(p-Wert <0,0001).

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem validierten FACT-P-Fragebogen erhoben und alle Veränderungen des funktionellen Status von Baseline bis zum Behandlungsende dokumentiert. Die Veränderungen des funktionellen Status seit Baseline waren in der Abirateronacetat-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe. Die Veränderungen des funktionalen Status seit Baseline waren in der Abirateronacetat-Gruppe in den Zyklen 4, 7 und 10 signifikant besser im Bereich des Emotional Well-Being (EWB) (p<0,01), der FACT-G Allgemeinskala (p<0,001), des Functional Well-Being (FWB) (p<0,02), der Prostatakarzinom Subskala (p<0,0001) und des Physical Well-Being (PWB) (p<0,001). Mit Ausnahme der Social/Family Well-Being-Subskala (S/FWB) erzielte Abirateronacetat in allen 6 Subskalen des FACT-P-Fragebogens bessere Ergebnisse mit größeren Patientenanteilen, welche eine Verbesserung des funktionellen Status und eine längere Zeitspanne bis zu einer Funktionsminderung berichteten. Dabei waren die Werte des Social/Family Well-Being

(SFWB) Subskala in beiden Gruppen ähnlich, wobei die Veränderung im S/FWB von Baseline nur in Zyklus 4 für Abirateronacetat signifikant höher war ( $p=0,01$ ).

Ein weiterer Endpunkt bezeichnet die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE). SREs waren pathologische Frakturen, Kompressionen des Rückenmarks, palliative Knochenbestrahlung oder eine Operation an Knochen. Falls keine skelettalen Ereignisse auftraten, wurden die Ereignisse der letzten Bewertung in die Analyse aufgenommen. Studienteilnehmer ohne Bewertung während der Studie wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung erfasst.

Der Anteil an zensierten Daten blieb, wie schon bei der Interimsanalyse, auch zum Zeitpunkt der zweiten Analyse mit 77% in der Abirateronacetat-Gruppe und 75% in der Placebo-Gruppe hoch, so dass die mediane Zeit bis zum skelettalen Ereignis in keiner der beiden Gruppen geschätzt werden konnte.

Die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war bei beiden durchgeführten Analysen an der 25. Perzentile in der Abirateronacetat-Gruppe doppelt so lange im Vergleich zu Placebo: 9,9 Monate (301 Tage) versus 4,9 Monate (150 Tage). Zum Zeitpunkt der ersten Analyse über 6, 12 und 18 Monate war der Anteil der Probanden mit skelettalem Ereignis in der Abirateronacetat-Gruppe konstant niedriger als in der Placebo-Gruppe: 20,6% versus 23,1%. Auch zur zweiten Analyse lag der Anteil von Patienten mit skelettalem Ereignis mit 22,6% in der Abirateronacetat-Gruppe niedriger als mit 24,6% in der Placebo-Gruppe.

Der Endpunkt Schmerzminderung untersuchte die von Patienten berichteten schmerzbezogenen Ereignisse und wurde unterteilt in Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigungen. Hinsichtlich der Schmerzintensität wiesen 44% der Patienten in der Abirateronacetat-Gruppe bei Baseline und an mindestens einem nachfolgenden Erhebungspunkt einen höheren Wert als 4 (auf einer Skala von 0 (kein Schmerz) bis 10 (der schlimmste vorstellbare Schmerz)) auf. Der entsprechende Anteil in der Placebo-Gruppe betrug 41%. Innerhalb dieser Gruppen sprach die Abirateronacetat-Gruppe zum Zeitpunkt der ersten Analyse auf Schmerzminderung mit 155 von 349 (44%) Patienten besser an als die Placebo-Gruppe mit 44 von 163 Patienten (27%). Das Relative Risiko lag hier bei 1,645 (95% CI 1,245-2,173, p-Wert 0,0002). Innerhalb der Gruppe von Patienten mit einem Baseline-Schmerzwert und mindestens einem nachfolgenden Schmerzwert von mehr als 4 (44% in der Abirateronacetat-Gruppe und 41% in der Placebo-Gruppe) zeigte sich in der zweiten Analyse ebenfalls ein besseres Ansprechen auf Schmerzminderung in der Abirateronacetat-Gruppe (45%) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (28,8%). Das Relative Risiko lag bei 1,560 (95% CI 1,194-2,039, p-Wert 0,0005).

Die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression konnte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse in beiden Gruppen nicht bestimmt werden, da die zensierten Daten bei einem Anteil von 78,1% in der Abirateronacetat-Gruppe und 76,6% in der Placebo-Gruppe aufwiesen.

Insgesamt war aber der Anteil der Patienten mit einem Schmerzprogression nach 6, 12 und 18 Monaten nach einer Behandlung mit Abirateronacetat geringer. Schmerzprogression wurde in

der Abirateronacetat-Gruppe in der ersten Interimsanalyse mit 21,9% im Vergleich zu 23,4% bei Placebo gemessen.

Post-hoc wurden weitere Analysen zur Charakterisierung der Schmerzpalliation durchgeführt [31].

Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse war die Zeit bis zur Schmerzminderung in der Abirateronacetat-Gruppe signifikant kürzer (p-Wert 0,0010): sie betrug im Median 169 Tage im Vergleich zu 312 Tagen in der Placebo-Gruppe. Die Zeit bis zur Progression (25. Perzentile) betrug 225 Tage für Abirateronacetat und 142 Tage für Placebo (p-Wert 0,0056). Die mediane Dauer der Schmerzminderung war mit 4,23 Monaten (95% CI 3,23-5,07) in der Abirateronacetat-Gruppe signifikant länger als in der Placebo-Gruppe mit 2,33 Monaten (95% CI 1,50-4,20; p-Wert 0,0064).

Für die Minderung der Schmerzbeeinträchtigungen ergaben sich Werte von 59,2% in der Abirateronacetat-Gruppe (132 von 223 Patienten) und 38,0% für die Placebo-Gruppe (38 von 100 Patienten).

Die Zeit bis zur Minderung der Schmerzbeeinträchtigung betrug 31 Tage für Abirateronacetat und 113 Tage für Placebo (p-Wert 0,0009). Die Zeit bis zur Progression (25. Perzentile) betrug 282 Tage für Abirateronacetat und 139 Tage für Placebo und ist damit ebenfalls signifikant kürzer (p-Wert 0,0019).

Der Endpunkt Fatigue wurde mit dem Brief Fatigue Inventory (3 Fragen mit einer Skala von 0=keine Fatigue bis 10=schlimmste vorstellbare Fatigue) und einer Frage mit sechs Unterpunkten zur Beeinträchtigung mit einer Skala von 0=keine Beeinträchtigung bis 10=völlige Beeinträchtigung) gemessen. Die mittleren Werte für Fatigue waren bei Baseline bezüglich des schlechtesten Wertes für Fatigue innerhalb der letzten 24 Stunden in beiden Gruppen ähnlich. Die beobachteten mittleren Werte für den schlechtesten Zustand in den letzten 24 Stunden waren über die gesamte Behandlungsperiode in der Abirateronacetat-Gruppe gleich oder unterhalb der Werte der Placebogruppe. Die übrigen Fatigue beschreibenden Punkte (Interimsanalyse: durchschnittliche Fatigue über die letzten 24 Stunden und Zustand von Fatigue momentan) zeigten im Allgemeinen das gleiche Muster wie zur zweiten Analyse (durchschnittliche Müdigkeit über die letzten 24 Stunden, Beeinträchtigung durch Fatigue in den letzten 24 Stunden und momentane Müdigkeit).

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse (UE) umfaßte Untersuchungen zur Toxizität: hämatologischen UEs (Anämie, Thrombozytopenie), nicht-hämatologische UEs (Müdigkeit, Rückenschmerzen, Übelkeit, Arthralgie, Konstipation) und UEs von speziellem Interesse (Hypokaliämie, Bluthochdruck, Ödeme, Lebertoxizität und Herzerkrankungen). Erfasst wurden alle Grade (1-4). Um die Auswirkungen der längeren Behandlungsdauer (im Median 8 Zyklen im Abirateronacetatarm verglichen mit 4 Zyklen im Placeboarm) in der Abirateronacetat-Gruppe zu bewerten, wurde eine Analyse zur Standardisierung des Unterschiedes in der Behandlungsdauer basierend auf den Ereignisanteilen pro 100 Patientenjahren unter Exposition durchgeführt (Zeit unter Behandlung). Zum Zeitpunkt der

Interimsanalyse ergab sich folgende Verteilung für hämatologische UEs (Abirateronacetatarm: alle Grade, Grad 3, Grad 4 versus Placeboarm: alle Grade, Grad 3, Grad 4): Anämie: 23%, 6%, 1% versus 26%, 6%, 2%; Thrombozytopenie: 4%, 1%, <1% versus 3%, <1%, <1%. Bei den nicht-hämatologischen UEs rangierte zuvorderst Müdigkeit (44%, 8%, <1% versus 43%, 9%, 1%), gefolgt von Rückenschmerzen (30%, 6%, <1% versus 32%, 3%, 0%), sowie Übelkeit (30%, 2%, <1% versus 32%, 3%, 0%), Arthralgie (27%, 4%, 0% versus 23%, 4%, 0%) und Konstipation (26%, 1%, 0% versus 31%, 1%, 0%). Bei den UEs von speziellem Interesse betrug die gesamte Verteilung 55% Abirateronacetat-Gruppe versus 44% in der Placebogruppe mit folgender Aufteilung: Flüssigkeitsretention/Ödeme (31%, 2%, <1% versus 22%, 1%, 0%), Hypokaliämie (17%, 3%, <1% versus 8%, 1%, 0%), Herzerkrankungen (13%, 3%, <1% versus 11%, 2%, <1%), LFT-Abnormalitäten (10%, 3%, <1% versus 8%, 3%, <1%) sowie Bluthochdruck (10%, 1%, 0% versus 8%, <1%, 0%). (Vergleiche Tabelle 4-H)

Zum Zeitpunkt der zweiten Analyse waren keine nennenswerten Unterschiede zur ersten Zwischenanalyse ersichtlich. Berichtet wurde die Inzidenz der UEs, die von mindestens 5% der Patienten in jeder Gruppe erfahren wurden. Die am meisten genannten UEs aus beiden Behandlungsarmen waren (Abirateronacetat versus Placebo): Müdigkeit (47% versus 44%), Rückenschmerzen (33% versus 36%), Übelkeit (33% versus 33%), Konstipation (28% versus 32%), Knochenschmerzen (27% versus 30%) sowie Harnwegsinfektionen (13% versus 7%). Auch nach der Standardisierung der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in den beiden Behandlungsarmen blieben Harnwegsinfektionen und nicht-letale Herzerkrankungen in der Abirateronacetat-Gruppe leicht erhöht im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Auch bei den besonders zu beachtenden Unerwünschten Ereignissen gab es zur zweiten Analyse keine größeren Veränderungen (Abirateronacetat versus Placebo): Gesamtverteilung 59% versus 46%, Flüssigkeitsretentionen/-ödeme 33% (Grad 3 und 4: 2% versus 24%, Grad 3 und 4: 1%), Hypokaliämie 18%, (Grad 3 und 4: 4% versus 9%, Grad 3 und 4: 1%), Herzerkrankungen (16% versus 12%), Leberfunktionstest (LFT)-Abnormalitäten (11% versus 8%), Bluthochdruck (11% versus 8%) der Placebo-Patienten berichtet. >>

Tabelle 4-H: Unerwünschte Ereignisse (Hämatologisch und Nicht-hämatologisch)

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)						
	Ereignis	Abirateronacetat (n=791)			Placebo (n=394)		
		Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)
<b>Hämatologisch</b>							
COU-AA-301	Anämie	178 (23)	51 (6)	8 (1)	104 (26)	23 (6)	6 (2)
	Thrombozytopenie	28 (4)	8 (1)	3 (<1)	13 (3)	1 (<1)	1 (<1)
	Neutropenie	7 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
	Fieberhafte Neutropenie	0	0	0	0	0	0
<b>Nicht-hämatologisch</b>							
	Diarrhöe	139 (18)	5 (1)	0	53 (14)	5 (1)	0
	Müdigkeit	364 (44)	64 (8)	2 (<1)	169 (43)	36 (9)	3 (1)
	Asthenie	104 (13)	18 (2)	0	52 (13)	7 (2)	1 (<1)
	Rückenschmerzen	233 (30)	44 (6)	3 (<1)	129 (33)	37 (9)	1 (<1)
	Übelkeit	233 (30)	12 (2)	1 (<1)	124 (32)	10 (3)	0
	Erbrechen	168 (21)	13 (2)	1 (<1)	97 (25)	11 (3)	0
	Hämaturie	65 (8)	11 (1)	0	31 (8)	9 (2)	0
	Abdominale Schmerzen	95 (12)	16 (2)	0	44 (11)	6 (2)	0
	Extremitätenschmerz	134 (17)	18 (2)	1 (<1)	79 (20)	20 (5)	0
	Dyspnoe	102 (13)	8 (1)	2 (<1)	46 (12)	7 (2)	2 (1)
	Konstipation	206 (26)	8 (1)	0	120 (31)	4 (1)	0
	Pyrexie	71 (9)	3 (<1)	0	35 (9)	5 (1)	0
	Arthralgie	215 (27)	33 (4)	0	89 (23)	16 (4)	0
	Harnwegsinfektion	91 (12)	17 (2)	0	28 (7)	2 (1)	0
	Schmerz	13 (4)	5 (<1)	0	19 (5)	6 (1)	1 (<1)
	Knochenschmerz	194 (25)	42 (5)	2 (<1)	110 (28)	25 (6)	4 (1)
<b>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</b>							
	Flüssigkeitsretention /-ödeme	241 (31)	16 (2)	2 (<1)	88 (22)	4 (1)	0
	Hypokaliämie	135 (17)	27 (3)	3 (<1)	33 (8)	3 (1)	0
	Herzerkrankungen	106 (13)	26 (3)	7 (1)	42 (11)	7 (79)	2 (<1)
	Leberfunktionstest (LFT) Abnormitäten	82 (10)	25 (3)	2 (<1)	32 (8)	10 (3)	2 (<1)
	Bluthochdruck	77 (10)	10 (1)	0	31 (8)	1 (<1)	0

Insgesamt war Abirateronacetat gut verträglich in dieser vorbehandelten und stark belasteten Population. Unerwünschte Ereignisse waren meist reversibel und gut beherrschbar, das Gleiche galt für seltene Dosisreduktionen und Dosisunterbrechungen, sowie die selten zu beobachtenden Medikamentenabbrüche. Insgesamt zeigte sich bei der Behandlung mit Abirateronacetat bei einem verlängerten medianen Überleben von 41% bei Patienten mit mCRPC mit Krankheitsprogression nach vorangegangener Docetaxel-Therapie ein geringes Vorkommen von medikamentenbezogenen Toxizitäten.>>

## 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*

<<Insgesamt wurden 144 randomisierte, kontrollierte Studien mit Patienten mit metastasierendem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) in die Auswertung aufgenommen. Davon wurden drei randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) mit Patienten nach durchlaufener Chemotherapie in den indirekten Vergleich mit aufgenommen.

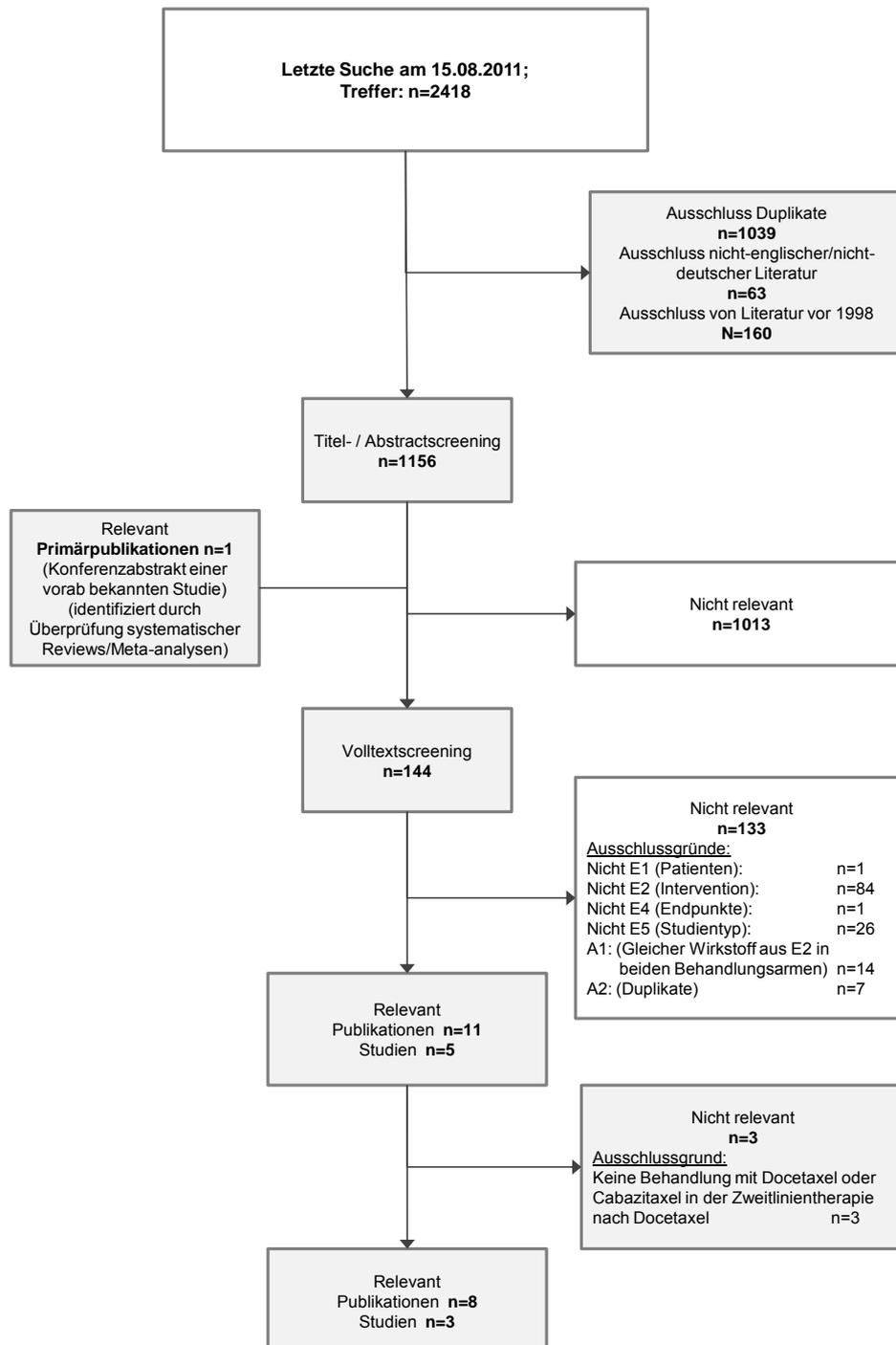


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit Docetaxel und Cabazitaxel

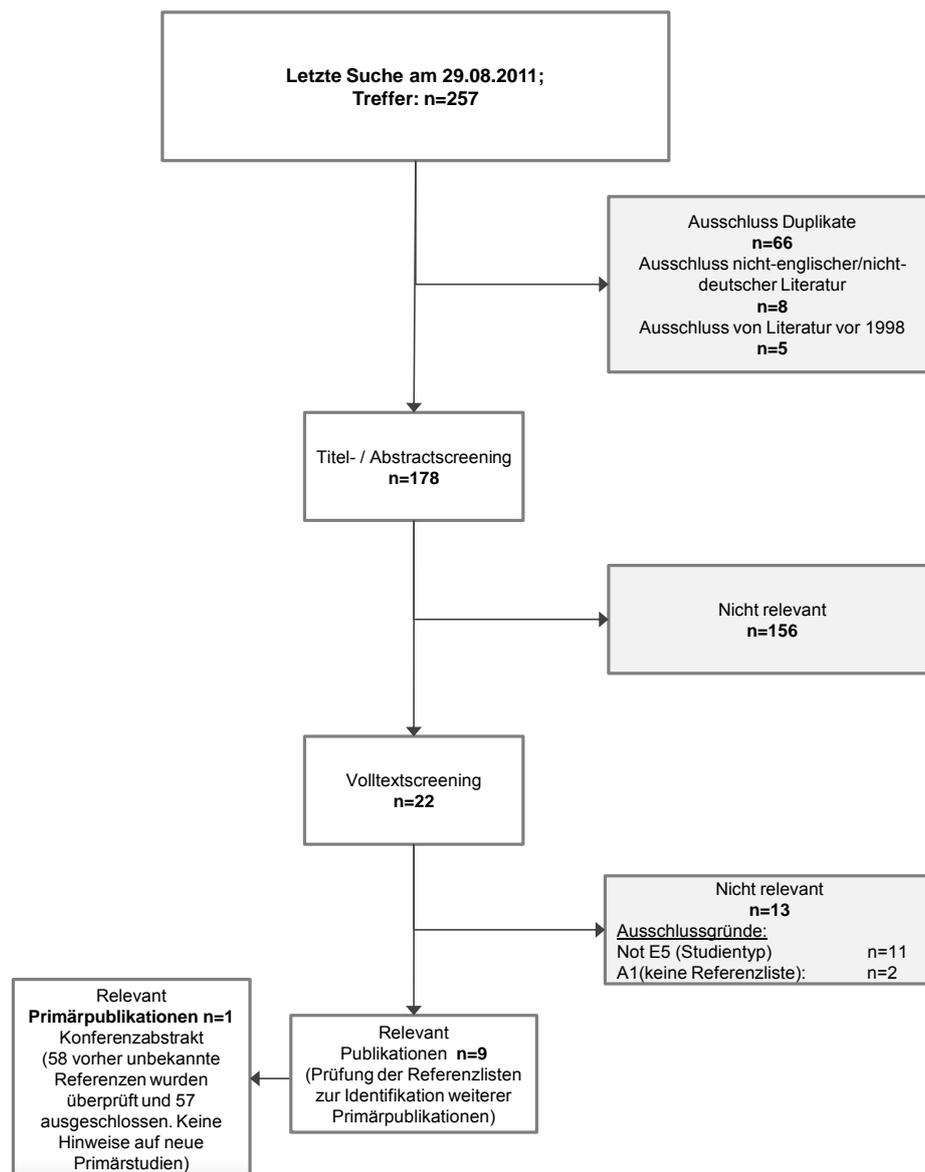


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Systematischen Reviews und Meta-Analysen mit Docetaxel und Cabazitaxel



#### 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.*

«Tabelle 4-I, Tabelle 4-J und Tabelle 4-K enthalten eine Liste relevanter randomisierter, kontrollierter Studien mit Details zu Studienaufbau, untersuchten Therapien und Patientenmerkmalen. Weitere Einzelheiten zu Studienaufbau und Methodik sind in Anhang 4-F zu finden.

Tabelle 4-I: Charakterisierung der in die Auswertung aufgenommenen Studien

Studie	Studienaufbau	Population	Therapien (Anzahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer (Monate)	Durchführungsort und -zeit der Studie	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>COU-AA-301-Studie</b> [18,28]	Internationale, doppelblinde Multi-center-RCT	Erwachsene Männer mit mCRPC, mit vorhergehender Docetaxel-Behandlung	Abirateronacetat + Prednison (n = 797) Prednison (n = 398)	Mittlere Dauer: 20,2	Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Irland, Spanien, Großbritannien, USA  Die Patienten wurden zwischen Mai 2008 und Juli 2009 in die Studie eingeschlossen.	OS; PSA-Reaktion, Ansprechrate, Zeit bis zur PSA-Progression, PFS, Zeit bis zur Schmerz-Progression, Zeit bis SRE, Sicherheit

Studie	Studienaufbau	Population	Therapien (Anzahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer (Monate)	Durchführungsort und -zeit der Studie	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>TROPIC-Studie</b> [18,40]	Internationale, offene Multi-center-RCT	Erwachsene Männer mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach der Behandlung mit Docetaxel fortgeschritten ist	Cabazitaxel + Prednison (n = 378) Mitoxantron + Prednison (n = 377)	Mittlere Dauer: 13,7	Argentinien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Korea, Mexiko, Niederlande, Russland, Singapur, Slowakei, Südafrika, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei, Großbritannien, USA  Die Patienten wurden zwischen Januar 2007 und Oktober 2008 in die Studie eingeschlossen.	OS; PSA-Ansprechen, Ansprechrate, Verträglichkeit, Zeit bis zur Progression, Schmerzlinderung, Schmerz-Progression, Knochenschmerzen, Zeit bis PSA, Schmerz- und Tumorprogression, klinischer Nutzen, Schmerz-Score, ECOG-Performance-Status

Studie	Studienaufbau	Population	Therapien (Anzahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer (Monate)	Durchführungsort und -zeit der Studie	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>Saad 2011*</b> [41]	Offene Multi-center-RCT	Erwachsene Patienten mit mCRPC, deren Erkrankung während oder innerhalb von sechs Monaten nach der initialen Docetaxel-Therapie fortgeschritten ist	Docetaxel + Prednison + Custirsen (n = 20)  Mitoxantron + Prednison + Custirsen (n = 22)	Mittlere Dauer: 24,0	Kanada  Die Patienten wurden zwischen Juli 2006 und April 2007 in die Studie aufgenommen.	Verträglichkeit; PFS, OS, PSA-Ansprechen, Schmerzlinderung, Zeit bis zur Schmerz-Progression

\*Für die Studie von Saad et al. wurden bei den ursprünglich durchgeführten Recherchen nur Zusammenfassungen ausgewertet (Recherchen vom 30. Mai). Die umfassende Publikation wurde jedoch im Juli 2011 herausgegeben. Sie wurde beschafft und nach weiteren Ergebnissen zur Unterstützung der Analyse ausgewertet[41].

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; mCRPC: Metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen; SRE: Skelettkomplikationen; TTP: Zeit bis zur Progression

Tabelle 4-J: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe	Begleitmedikationen
<b>COU-AA-301-Studie</b> [28]	Abirateronacetat 1000 mg 1x tgl. oral mindestens 1 Std. vor oder 2 Std. nach der Mahlzeit (vier 250 mg-Tabl.) + Prednison oral 5 mg 2x tgl.	Placebo 4 Tabl. oral 1x tgl. + Prednison oral 5 mg 2x tgl.	LHRH-Agonist
<b>TROPIC-Studie</b> [40]	Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 1 Std. an Tag 1 jedes 21-Tagezyklus, max. 10 Zyklen lang + Prednison oral 10 mg tgl.	Mitoxantron 12 mg/m <sup>2</sup> über 15–30 Min. an Tag 1 jedes 21-Tagezyklus, max. 10 Zyklen lang + Prednison oral 10 mg tgl.	LHRH-Agonist,

<b>Saad 2011 [41]</b>	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 60 Min. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus, bis zu 9 Zyklen lang + Prednison oral 5 mg 2x tgl. + Custirsen 640 mg 1x wöchentl. i.v. nach 3 Anfangsdosen während einer 9-Tageperiode	Mitoxantron 12 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 30 Min. an Tag 1 eines 21-Tagezyklus, bis zu 9 Zyklen lang + Prednison oral 5 mg 2x tgl. + Custirsen 640 mg 1x wöchentl. i.v. nach 3 Anfangsdosen während einer 9-Tageperiode	Vormedikation: Ibuprofen oder Acetaminophen
-----------------------	--	--	---

LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon

Tabelle 4-K: Charakterisierung der Studienpopulationen der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien

Studie	Intervention/ Vergleichs- gruppe	N	Alter (Jahre) Median (Bereich)	ECOG-Performance- status		PSA (ng/ml) Median (Bereich)
				0 oder 1	2	
<b>COU-AA-301-Studie</b> [28]	Abirateron + Prednison	797	69 (42 - 95)	715	82	128,8 (0,4 – 9253,0)
	Prednison	398	69 (39 - 90)	353	45	137,7 (0,6 – 10114,0)
<b>TROPIC-Studie</b> [40]	Cabazitaxel + Prednison	378	68	350	-	143,9 (51,1 – 416,0)
	Mitoxantron + Prednison	377	67	344	-	127,5 (44,0 – 419,0)
<b>Saad 2011 [41]</b>	Docetaxel + Prednison + Custirsen	20	68 (48 - 80)	-	-	154,0 (5,0 – 3570,0)
	Mitoxantron + Prednison + Custirsen	22	61 (49 - 81)	-	-	116,0 (20,0 – 2776,0)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N: Anzahl der in die Studie aufgenommenen Patienten; PSA: Prostataspezifisches Antigen

Die Studien wurden außerdem auf ihr Verzerrungspotential auf Studienebene überprüft (Tabelle 4-L)

Tabelle 4-L: Verzerrungspotential auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
			Patient	Behandler			

<b>COU-AA-301-Studie</b> [28]	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
<b>TROPIC-Studie</b> [40]	Unklar	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Niedrig
<b>Saad 2011</b> [41]	Unklar	Unklar	Nein	Nein	Unklar	Nein	Hoch

#### 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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität -OS- Rate* (Monate)			PFS-Rate* (Monate)			rPFS	PSA An-sprechen	Schmerz An-sprechen	Zeit bis zur Progres-sion	Fatigue (Müdig-keit)
	6	12	18	6	12	18					
<b>COU-AA-301-Studie</b> [28]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>TROPIC-Studie</b> [40]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
<b>Saad 2011</b> [41]1	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja

\* Die Überlebensrate zu bestimmten Zeitpunkten wurde aus den veröffentlichten Überlebenskurven abgeleitet; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; rPFS: radiographisch progressionsfreies Überleben; PSA: Prostate Specific Antigen

#### 4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Gesamtüberleben - Overall Survival (OS) – 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:*

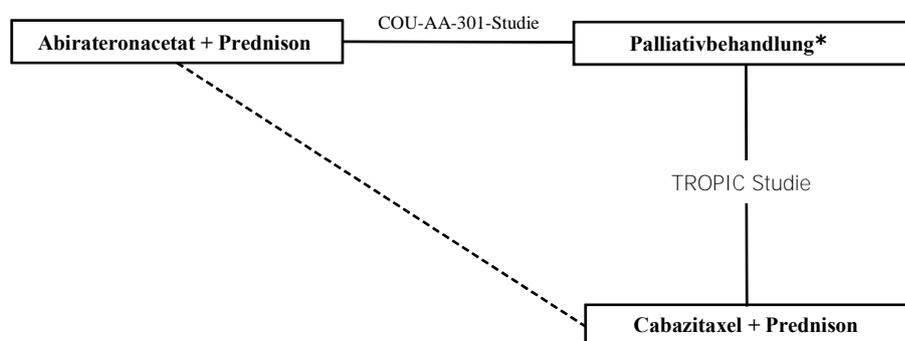
Tabelle 4-14 zeigt einen Überblick über die indirekten Vergleichsmöglichkeiten der in Betracht gezogenen Studien. Netzwerkdiagramme für indirekte Vergleiche von Abirateronacetat mit Cabazitaxel und einer erneuten Docetaxel-Therapie sind in Abbildung 4-4 bzw. Abbildung 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-14: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen	Abirateron-acetat	Cabazitaxel	Docetaxel Re-Therapie	Palliativbehandlung*
1	COU-AA-301-Studie[28]	•			•
1	TROPIC-Studie [40]		•		•
1	Saad 2011 [41]			•	•

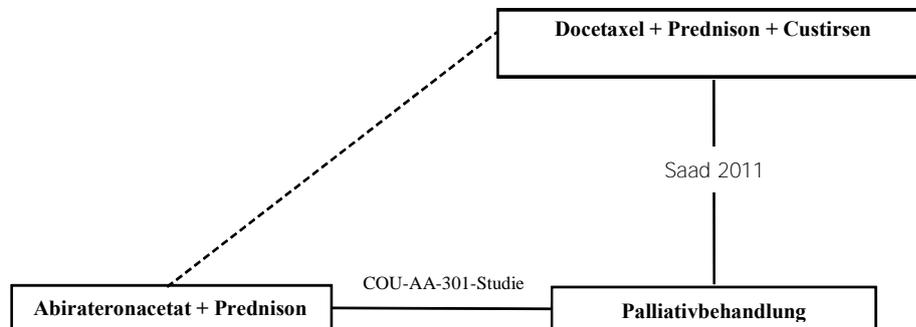
\*Die Palliativbehandlung umfasst in der COU-AA-301-Studie eine Prednison-Monotherapie, in der TROPIC-Studie Mitoxantron plus Prednison und in der Studie von Saad et al. Mitoxantron plus Prednison plus Custirsen.

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*



\*Die Palliativbehandlung besteht aus dem Mitoxantron plus Prednison-Arm der TROPIC-Studie und dem Prednison-Arm der COU-AA-301-Studie [28,40]; die gestrichelte Linie stellt den indirekten Vergleich dar.

Abbildung 4-4: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Cabazitaxel



\*Die Palliativbehandlung besteht aus dem Mitoxantron plus Prednison plus Custirsen-Arm der Studie von Saad et al. und aus dem Prednison-Arm der COU-AA-301-Studie [28,40]; die gestrichelte Linie stellt den indirekten Vergleich dar.

Abbildung 4-5: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Docetaxel Re-Therapie

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

Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens in jeder Studie ist in Tabelle 4-15A dargestellt.

Tabelle 4-15A: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301-Studie [28]	Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus einem beliebigen Grund.
TROPIC-Studie [40]	Das Gesamtüberleben wurde vom Datum der Randomisierung bis zum Tod berechnet.
Saad 2011 [41]	Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Todestag.

*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.*

Die Studien wurden auf ihr Verzerrungspotential für die Messung des Gesamtüberlebens untersucht, wobei für zwei Studien ein geringes Verzerrungspotenzial und für eine Studie ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt wurde (Tabelle 4-16A).

Tabelle 4-16A: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweis auf Ergebnismgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential Endpunkt
COU-AA-301-Studie [28]	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
TROPIC-Studie [40]	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Saad 2011 [41]	Hoch	Unklar	Ja	Nein	Nein	Niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

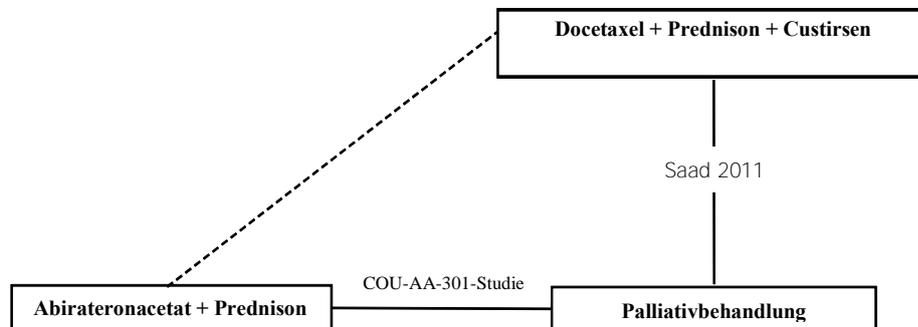
COU-AA-301: Die Zulassungsstudie für Abirateronacetat wurde als internationale, multizentrische, randomisiert doppelblinde Studie durchgeführt. Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität war der primäre Endpunkt der Studie. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität wurden in einem peer-reviewed Journal publiziert, es finden sich keine Anhalte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; conflict of interests sind berichtet. Insgesamt ist das Verzerrungspotential bezüglich der Verblindung auf Endpunktebene als niedrig einzuschätzen.

TROPIC-Studie: Die Zulassungsstudie für Cabazitaxel wurde als internationale, multizentrische, randomisiert open-label Studie durchgeführt. Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität war der primäre Endpunkt der Studie. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität wurden in einem peer-reviewed Journal publiziert, es finden sich keine Anhalte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; conflict of interests sind berichtet. Insgesamt ist das Verzerrungspotential bezüglich der Verblindung auf Endpunktebene als niedrig einzuschätzen.

Saad-Studie: Diese wurde als nationale (Kanada), multizentrische, randomisiert open-label Studie durchgeführt. Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität war ein explorativer Endpunkt der Studie, primärer Endpunkt war Sicherheit. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben (OS)/Mortalität wurden in einem peer-reviewed Journal publiziert, es finden sich keine Anhalte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren; conflict of interests sind nicht berichtet. Die Studie von Saad et al. (CUOG Trial) ist eine offene, multizentrische randomisiert kontrollierte

\*Die Palliativbehandlung besteht aus dem Mitoxantron plus Prednison-Arm der TROPIC-Studie und dem Prednison-Arm der COU-AA-301-Studie [28,40]; die gestrichelte Linie stellt den indirekten Vergleich dar.

Abbildung 4-4: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Cabazitaxel



\*Die Palliativbehandlung besteht aus dem Mitoxantron plus Prednison plus Custirsen-Arm der Studie von Saad et al. und aus dem Prednison-Arm der COU-AA-301-Studie [28,40]; die gestrichelte Linie stellt den indirekten Vergleich dar.

Abbildung 4-5: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Docetaxel Re-Therapie

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

Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens in jeder Studie ist in Tabelle 4-15A dargestellt.

Tabelle 4-15A: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
COU-AA-301-Studie [28]	Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus einem beliebigen Grund.
TROPIC-Studie [40]	Das Gesamtüberleben wurde vom Datum der Randomisierung bis zum Tod berechnet.
Saad 2011 [41]	Gesamtüberleben wurde definiert als Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Todestag.

*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.*

- *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.*

Tabelle 4-M: Tabellarische Übersicht der Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT

<b>Abirateron vs. Cabazitaxel</b>			
<b>Ergebnis</b>	<b>COU-AA-301-Studie [28]</b>	<b>TROPIC-Studie [40]</b>	<b>Indirekter Vergleich</b>
<b>Prüfmedikation</b>	Abirateronacetat + Prednison	Cabazitaxel + Prednison	Abirateronacetat
<b>Vergleichspräparat</b>	Prednison (Palliativbehandlung)	Prednison + Mitoxantron (Palliativbehandlung)	Cabazitaxel
<b>HR</b>	HR = 0,65 95 % KI: 0,54 – 0,77 p<0,0010	HR = 0,70 95 % KI: 0,59 – 0,83 p<0,0001	HR = 0,93 95 % KI: 0,73 – 1,19 p = 0,5552
<b>OS nach 6 Monaten</b>	83,78 % vs. 77,45 % RR = 1,08 95 % KI: 1,02 – 1,15 p = 0,0110 NNT = 16 (Vorteil Prüfmedikation)	85,39 % vs. 80,85 % RR = 1,06 95 % KI: 0,99 – 1,13 p = 0,0960 NNT = 22 (Vorteil Prüfmedikation)	RR = 1,03 95 % KI: 0,94 – 1,12 p = 0,5765 NNT = 41 (Vorteil Abirateronacetat)
<b>OS nach 12 Monaten</b>	59,91 % vs. 44,41 % RR = 1,35 95 % KI: 1,19 – 1,52 p<0,0010 NNT = 6 (Vorteil Prüfmedikation)	64,11 % vs. 53,71 % RR = 1,20 95 % KI: 1,06 – 1,35 p = 0,0040 NNT = 10 (Vorteil Prüfmedikation)	RR = 1,13 95 % KI: 0,95 – 1,34 p = 0,1773 NNT = 15 (Vorteil Abirateronacetat)
<b>OS nach 18 Monaten</b>	36,49 % vs. 24,48 % RR = 1,50 95 % KI: 1,23 – 1,82 p<0,0010 NNT = 8 (Vorteil Prüfmedikation)	38,83 % vs. 28,43 % RR = 1,37 95 % KI: 1,12 – 1,68 p = 0,0020 NNT = 10 (Vorteil Prüfmedikation)	RR = 1,09 95 % KI: 0,82 – 1,45 p = 0,5361 NNT = 33 (Vorteil Abirateronacetat)

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NNT: Anzahl der notwendigen Behandlungen; OS: Gesamtüberleben; RR: Relatives Risiko

RR = 1 bedeutet, dass das Auftreten des Ereignisses gleich wahrscheinlich ist in Interventionsgruppe und der Vergleichsgruppe, RR>1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Ereignisses höher in der Interventionsgruppe als in der Vergleichsgruppe ist. RR<1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Ereignisses in der Interventionsgruppe geringer ist als in der Vergleichsgruppe.

HR = 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen gibt. HR>1 deutet darauf hin, dass ein höheres Risiko für ein Ereignis in der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe besteht. HR<1 deutet darauf hin, dass ein geringeres Risiko für das Auftreten eines Ereignisses in der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe besteht.

NNT stellt die Anzahl der Patienten dar, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches Ergebnis oder Ereignis zu erzielen.

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.

#### 4.3.2.1.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) – indirekte Vergleiche aus RCT

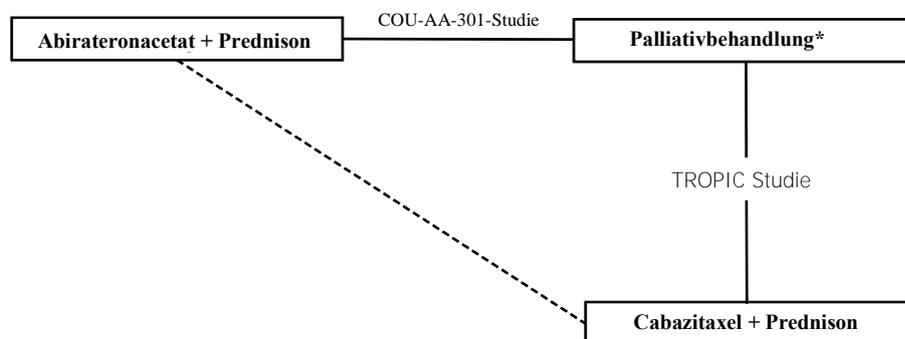
Tabelle 4-N zeigt einen Überblick über die indirekten Vergleichsmöglichkeiten der in Betracht gezogenen Studien. Netzwerkdiagramme für indirekte Vergleiche von Abirateronacetat mit Cabazitaxel und einer Docetaxel Re-Therapie sind in Abbildung 4-6 bzw. Abbildung 4-7 dargestellt.

Tabelle 4-N: Überblick über die mit den ausgewählten Studien möglichen indirekten Vergleiche

Anzahl Studien	Referenzen	Abirateronacetat	Cabazitaxel	Docetaxel Re-Therapie	Palliativbehandlung*
1	COU-AA-301-Studie [28]	•			•
1	TROPIC-Studie [40]		•		•
1	Saad 2011 [41]			•	•

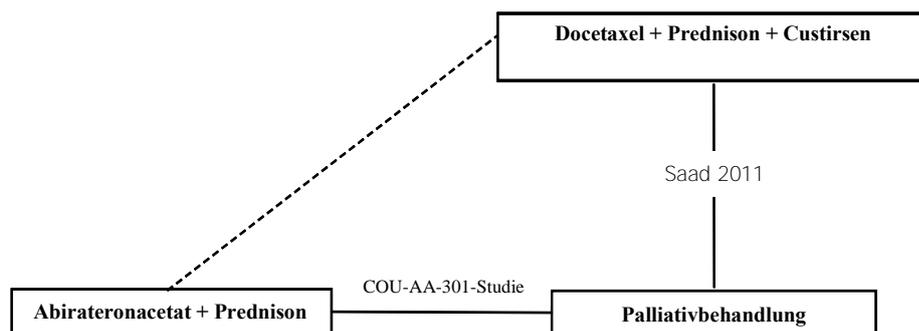
\*Die Palliativbehandlung umfasst in der COU-AA-301-Studie eine Prednison-Monotherapie, in der TROPIC-Studie Mitoxantron plus Prednison und in der Studie von Saad et al. Mitoxantron plus Prednison plus Custirsen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



\*Die Palliativbehandlung besteht aus dem Mitoxantron plus Prednison-Arm der TROPIC-Studie und dem Prednison-Arm der COU-AA-301-Studie[28,40]; die gestrichelte Linie stellt den indirekten Vergleich dar.

Abbildung 4-6: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Cabazitaxel



\*Die Palliativbehandlung besteht aus dem Mitoxantron plus Prednison plus Custirsen-Arm der Studie von Saad et al. und aus dem Prednison-Arm der COU-AA-301-Studie [28,40]; die gestrichelte Linie stellt den indirekten Vergleich dar.

Abbildung 4-7: Netzwerkdigramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Docetaxel Re-Therapie

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

Die Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens, wie in den einzelnen Studien definiert, wird in Tabelle 4-15B beschrieben.

Tabelle 4-15B: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
<b>COU-AA-301-Studie</b> [28]	Das progressionsfreie Überleben wurde definiert durch die Bewertung der Progression im Weichgewebe durch den Prüfarzt gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien [als Zielläsion zu betrachtender Ausgangslymphknoten $\geq 2,0$ cm] oder der Progression durch Knochenscans mit $\geq 2$ neuen Läsionen, die nicht auf das Tumor-Flare zurückzuführen sind.
<b>TROPIC-Studie</b> [40]	Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem ersten Auftreten einer Progression, gemessen nach PSA-Progression, Tumor-Progression, Schmerz-Progression oder Tod.
<b>Saad 2011</b> [41]	Das progressionsfreie Überleben wurde definiert als Zeitraum zwischen dem Beginn der Studienbehandlung und der ersten Dokumentation eines Fortschreitens der Erkrankung oder dem Todeszeitpunkt.

PSA: Prostataspezifisches Antigen; 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.

Die Studien wurden auf ihr Verzerrungspotential für die Messung des progressionsfreien Überlebens untersucht, wobei für zwei Studien ein geringes Verzerrungspotenzial und für eine Studie ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt wurde (Tabelle 4-16B)

Tabelle 4-16B: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential Endpunkt
COU-AA-301-Studie [28]	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
TROPIC-Studie [40]	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Saad 2011 [41]	Hoch	Unklar	Nein	Ja	Ja	Hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

COU-AA-301: Die Zulassungsstudie für Abirateronacetat wurde als internationale, multizentrische, randomisiert doppelblinde Studie durchgeführt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden in einem peer-reviewed Journal publiziert, es finden sich keine Anhalte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; conflict of interests sind berichtet. Insgesamt ist das Verzerrungspotential bezüglich der Verblindung auf Endpunktebene als niedrig einzuschätzen.

TROPIC-Studie: Die Zulassungsstudie für Cabazitaxel wurde als internationale, multizentrische, randomisiert open-label Studie durchgeführt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden in einem peer-reviewed Journal publiziert, es finden sich keine Anhalte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; conflict of interests sind berichtet. Insgesamt ist das Verzerrungspotential bezüglich der Verblindung auf Endpunktebene als niedrig einzuschätzen.

Saad-Studie: Diese wurde als nationale (Kanada), multizentrische, randomisiert open-label Studie durchgeführt. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war ein explorativer Endpunkt der Studie. Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben wurden in der Publikation nicht berichtet; conflicts of interests wurden ebenfalls nicht berichtet.

Das Verzerrungspotenzial der Saad Studie ist insgesamt als hoch einzustufen, da die Randomisierungssequenz und die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar war und weder Patient noch Behandler verblindet wurden.

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

Die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben zu verschiedenen Zeitpunkten aus den verschiedenen für den indirekten Vergleich verwendeten Studien sind in Tabelle 4-17B zusammengetragen.

Tabelle 4-17B: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Interventionen	N	PFS nach 6 Monaten*	PFS nach 12 Monaten*	PFS nach 18 Mon.*	HR (95 % KI), p-Wert
COU-AA-301-Studie [28]	Abirateronacetat + Prednison	797	376 (47,24 %)	169 (21,18 %)	-	0,67 (0,58 – 0,78), p<0,001
	Prednison	398	148 (37,09 %)	43 (10,81 %)	-	
TROPIC-Studie [40]	Cabazitaxel + Prednison	378	92 (24,47 %)	18 (4,79 %)	0 (0 %)	0,74 (0,64 – 0,86), p<0,0001
	Prednison + Mitoxantron	377	56 (14,89 %)	13 (3,46 %)	2 (0,53 %)	
Saad 2011 [41]	Docetaxel + Prednison + Custirsen	21	11 (54,64 %)	1 (6,81 %)	-	0,81 (0,48 – 1,35)#
	Mitoxantron + Prednison + Custirsen	24	10 (39,79 %)	1 (4,83 %)	-	

\*Überlebensraten aus den veröffentlichten Überlebenskurven errechnet; #HR errechnet aus der veröffentlichten Überlebenskurve mit der von Tierney et al. beschriebenen Methode [19]; KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio

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.*

Tabelle 4-O zeigt die Ergebnisse der indirekten Vergleiche von Abirateron mit Cabazitaxel und einer erneuten Docetaxel-Therapie.

Tabelle 4-O: Ergebnisse der indirekten Vergleiche des progressionsfreien Überlebens

Abirateron vs. Cabazitaxel			
Ergebnis	COU-AA-301-Studie [28]	TROPIC-Studie [40]	Indirekter Vergleich
Prüfmedikation	Abirateronacetat + Prednison	Cabazitaxel + Prednison	Abirateronacetat
Vergleichspräparat	Prednison (Palliativbehandlung)	Prednison + Mitoxantron (Palliativbehandlung)	Cabazitaxel
HR	HR = 0,67 95 % KI: 0,58 – 0,78 p<0,0010	HR = 0,74 95 % KI: 0,64 – 0,86 p<0,0001	HR = 0,91 95 % KI: 0,73 – 1,12 p = 0,3519
PFS nach 6 Monaten	47,24 % vs. 37,09 % RR = 1,27 95 % KI: 1,10 – 1,47 p = 0,0020 NNT = 10 (Vorteil Prüfmedikation)	24,47 % vs. 14,89 % RR = 1,64 95 % KI: 1,21 – 2,21 p = 0,0010 NNT = 10 (Vorteil Prüfmedikation)	RR = 0,77 95 % KI: 0,55 – 1,08 p = 0,1335 NNT = 7 (Vorteil Cabazitaxel)
PFS nach 12 Monaten	21,18 % vs. 10,81 % RR = 1,96 95 % KI: 1,44 – 2,68 p<0,0010 NNT = 10 (Vorteil Prüfmedikation)	4,79 % vs. 3,46 % RR = 1,38 95 % KI: 0,69 – 2,78 p = 0,3650 NNT = 75 (Vorteil Prüfmedikation)	RR = 1,42 95 % KI: 0,66 – 3,06 p = 0,3682 NNT = 16 (Vorteil Abirateronacetat)

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazardquotient; NNT: Anzahl der notwendigen Behandlungen; PFS: Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko oder Risikoquotient

RR = 1 bedeutet, dass das Auftreten des Ereignisses gleich wahrscheinlich ist in Interventionsgruppe und der Vergleichsgruppe. RR>1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Ereignisses höher in der Interventionsgruppe als in der Vergleichsgruppe ist. RR<1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Ereignisses in der Interventionsgruppe geringer ist als in der Vergleichsgruppe.

HR = 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen gibt. HR>1 deutet darauf hin, dass ein höheres Risiko für ein Ereignis in der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe besteht. HR<1 deutet darauf hin, dass ein geringeres Risiko fuer das Auftreten eines Ereignisses in der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe besteht.

NNT stellt die Anzahl der Patienten dar, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches Ergebnis oder Ereignis zu erzielen.

#### 4.3.2.1.3.1.3 Ergänzende Endpunkte (rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerz-Ansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression, Fatigue (Müdigkeit)) – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-P zeigt einen Überblick über die indirekten Vergleichsmöglichkeiten der in Betracht gezogenen Studien. Netzwerkdiagramme für indirekte Vergleiche von Abirateron mit Cabazitaxel und einer erneuten Docetaxel-Therapie sind in Abbildung 4-8 bzw. Abbildung 4-9 dargestellt.

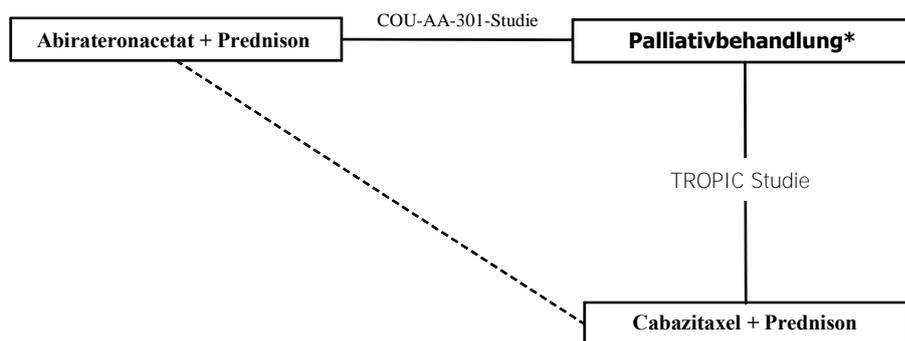
Tabelle 4-P: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen	Abirateron-acetat	Cabazitaxel	Docetaxel Re-Therapie	Palliativ-behandlung*
1	COU-AA-301-	•			•

Studie [28]			
1	TROPIC-Studie [40]	•	•
1	Saad 2011 [41]		•

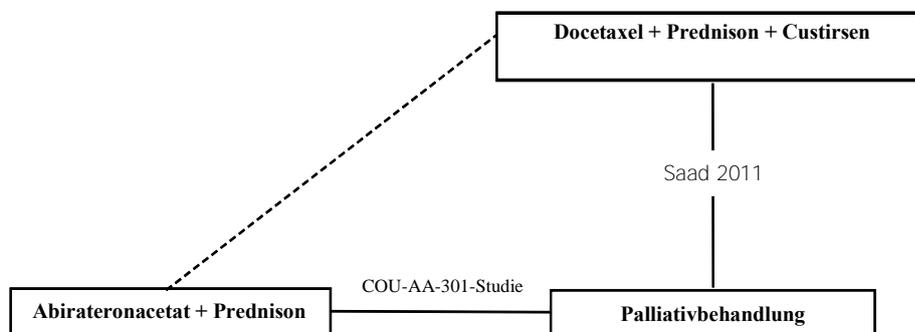
\*Die Palliativbehandlung umfasst in der COU-AA-301-Studie eine Prednison-Monotherapie, in der TROPIC-Studie Mitoxantron plus Prednison und in der Studie von Saad et al. Mitoxantron plus Prednison plus Custirsen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



\*Die Palliativbehandlung besteht aus dem Mitoxantron plus Prednison-Arm der TROPIC-Studie und dem Prednison-Arm der COU-AA-301-Studie [28,40]; die gestrichelte Linie stellt den indirekten Vergleich dar.

Abbildung 4-8: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Cabazitaxel



\*Die Palliativbehandlung besteht aus dem Mitoxantron plus Prednison plus Custirsen-Arm der Studie von Saad et al. und aus dem Prednison-Arm der COU-AA-301-Studie [28,40]; die gestrichelte Linie stellt den indirekten Vergleich dar.

Abbildung 4-9: Netzwerkdiagramm des Vergleichs von Abirateronacetat mit Docetaxel Re-Therapie

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

Die Operationalisierung des radiographisch progressionsfreien Überlebens (rPFS), PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) jeder Studie ist in Tabelle 4-15C dargestellt.

Tabelle 4-15C: Operationalisierung von rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression, Fatigue (Müdigkeit)

Operationalisierung	Studie		
	COU-AA-301 [28]	TROPIC-Studie [40]	Saad 2011
<b>rPFS</b>	Das radiographisch progressionsfreie Überleben wurde definiert durch die Bewertung der Progression im Weichgewebe durch den Prüfarzt gemäß den modifizierten RECIST-Kriterien [als Zielläsion zu betrachtender Ausgangslymphknoten $\geq 2,0$ cm] oder der Progression durch Knochenscans mit $\geq 2$ neuen Läsionen, die nicht auf das Tumor-Flare zurückzuführen sind.	Das radiographisch progressionsfreie Überleben wurde definiert als die Anzahl der Monate, ausgehend von der Randomisierung bis zum Nachweis der Progression der Erkrankung (RECIST)	-
<b>PSA-Ansprechen</b>	PSA Ansprechen wurde definiert als eine Abnahme des PSA-Wertes $\geq 50\%$ , bestätigt durch weitere Abnahme des PSA-Wertes mindestens 4 Wochen später	PSA Ansprechen wurde definiert als eine Abnahme der Serum PSA-Konzentration $\geq 50\%$ , bei Patienten mit einem Baseline-Wert $\geq 20\mu\text{g/l}$	PSA- Ansprechen wurde definiert als eine Abnahme des PSA-Wertes $\geq 50\%$ relativ zu Baseline in 2 oder mehreren aufeinanderfolgenden Messungen in 4-6 Wochen Abstand
<b>Schmerzminderung</b>	Schmerz- Ansprechen wurde definiert als Reduktion von $\geq 30\%$ in der BPI-SF worst pain intensity score in den letzten 24 Stunden, festgestellt in zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen im Abstand von 4 Wochen, ohne Zunahme des Gebrauchs von Schmerzmitteln. Nur Patienten, die eine Reduktion des Scores $\geq 4$ zu Baseline hatten, wurden eingeschlossen	Schmerz-Ansprechen wurde definiert als Reduktion von zwei oder mehr Punkten im Vergleich zu Baseline auf der PPI Skala, ohne Zunahme des Gebrauchs von Schmerzmitteln, oder die Abnahme von mehr als $\geq 50\%$ im Gebrauch von Schmerzmitteln ohne Zunahme von Schmerzen über einen Zeitraum von 3 Wochen oder länger	Schmerz- Ansprechen wurde definiert als eine Reduktion von $\geq 2$ Punkten auf der Worst Pain Scale (WPS) ohne Zunahme des Gebrauchs von Schmerzmitteln, oder die Reduktion des Schmerz-Niveaus von 3 zu $\leq 2$ oder von 2 zu $\leq 1$ ohne Zunahme auf der worse pain scale, beides ueber $\geq 3$ Wochen
<b>Zeit bis zur Schmerzprogression</b>	Schmerzprogression wurde definiert als eine Zunahme von $\geq 30\%$ von Baseline in der BPI-SF worst pain	Schmerzprogression wurde definiert als Zunahme im Median auf der PPI Skala von $\geq 1$ Punkt vom	Schmerzprogression wurde definiert als eine Veränderung von $\geq 2$ Punkten, ausgehend vom

Operationalisierung	Studie		
	intensity score in den letzten 24 Stunden, festgestellt in zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen im Abstand von 4 Wochen, ohne Abnahme des Gebrauchs von Schmerzmitteln, oder eine $\geq 30\%$ -ige Zunahme des Gebrauchs von Schmerzmitteln festgestellt an zwei aufeinanderfolgenden Messungen in 4 Wochen Abstand.	Referenzwert ausgehend oder eine Zunahme von $\geq 25\%$ im Mean im Gebrauch von Schmerzmitteln, oder die Notwendigkeit fuer palliative Radiotherapie.	durchschnittlichen Punktwert aller Ergebnisse der Worst Pain Scale (WPS), eine Zunahme des Verbrauchs von Schmerzmitteln von 1 zu 2 oder 3 oder die Notwendigkeit für Radiotherapie
<b>Fatigue (Müdigkeit)</b>	Grad 3/4	Grad 3/4	Grad 3/4

BPI-SF: Brief Pain Intensity-Short Form; PSA: Prostate Specific Antigen; PPI: Present Pain Intensity; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; mRECIST: modified Response Evaluation Criteria in solid Tumors; rPFS: radiographisch progressionsfreies Überleben

*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.*

Die Studien wurden auf ihr Verzerrungspotential für die Messung der Endpunkte rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) untersucht, wobei für zwei Studien ein geringes Verzerrungspotenzial und für eine Studie ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt wurde (Tabelle 4-16C).

Tabelle 4-16C: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Messung der Endpunkte rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung der Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweis auf Ergebnissteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COU-AA-301-Studie [28]	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
TROPIC-Studie [40]	Niedrig	Nein	Ja	Nein	Nein	Niedrig

<b>Saad 2011</b> [41]	Hoch	Unklar	Ja (PSA-Ansprechen)  Unklar (Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzansprechen)	Nein	Nein	Hoch
--------------------------	------	--------	---	------	------	------

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

COU-AA-301: Die Zulassungsstudie für Abirateronacetat wurde als internationale, multizentrische, randomisiert doppelblinde Studie durchgeführt. Die Endpunkte radiographisch progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) waren ein sekundäre Endpunkte der Studie. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurden in einem peer-reviewed Journal publiziert, es finden sich keine Anhalte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; conflict of interests sind berichtet. Insgesamt ist das Verzerrungspotential bezüglich der Verblindung auf Endpunktebene als niedrig einzuschätzen.

TROPIC-Studie: Die Zulassungsstudie für Cabazitaxel wurde als internationale, multizentrische, randomisiert open-label Studie durchgeführt. Die Endpunkte PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression waren ein sekundäre Endpunkte der Studie. Der Endpunkt radiographisch progressionsfreies Überleben war ein composite Endpunkt bestehend aus PSA-Progression, Tumorprogression, Schmerzprogression oder Tod. Genauere Angaben zu den Wertigkeiten und der Berechnung der Ergebnisse ist der Publikation nicht zu entnehmen. Fatigue (Müdigkeit) wurde nicht mit Hilfe eines validierten Fragebogens erhoben, sondern im Rahmen der Berichte zu unerwünschten Ereignisses dokumentiert. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten wurden in einem peer-reviewed Journal publiziert, es finden sich keine Anhalte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung; conflict of interests sind berichtet. Insgesamt ist das Verzerrungspotential bezüglich der Verblindung auf Endpunktebene als niedrig einzuschätzen.

Saad-Studie: Diese wurde als nationale (Kanada), multizentrische, randomisiert open-label Studie durchgeführt. Die Endpunkte PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression waren sekundäre Endpunkte der Studie. Der Endpunkt radiographisch progressionsfreies Überleben wurde nicht erfasst. Fatigue (Müdigkeit) wurde nicht mit Hilfe eines validierten Fragebogens erhoben, sondern im Rahmen der Berichte zu unerwünschten Ereignisses dokumentiert. Die Ergebnisse zu den Endpunkten PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen und Zeit bis zur Schmerzprogression wurden in einem peer-reviewed Journal teilweise publiziert; conflict of interests sind nicht berichtet. Dennoch wird aufgrund des als hoch bewerteten Verzerrungspotentials auf Studienebene, dieses endpunktspezifisch ebenfalls eher als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse für die Endpunkte rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzminderung, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) zu verschiedenen Zeitpunkten aus den verschiedenen, für den indirekten Vergleich verwendeten Studien sind in Tabelle 4-17C zusammengetragen.

Tabelle 4-17C: Ergebnisse für rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) aus RCT Studien für indirekte Vergleiche

Studie	Interventionen	rPFS HR (95% KI)	PSA-Ansprechen n/N (%)	Schmerzminderung n/N (%)	Zeit bis zur Schmerzprogression, HR (95% KI)	Fatigue (Müdigkeit)
COU-AA-301-Studie [28]	Abirateronacetat + Prednison	HR=0,67 (0,58 – 0,78) p<0,001	303/797 (38,00%)	155/349 (44,40%)	HR=0,69* (0,53 – 0,90), p<0,0051	66/791 (8,34%)
	Prednison		40/398 (10,10%)	44/163 (27,00%)		39/394 (9,90%)
TROPIC-Studie [40]	Cabazitaxel + Prednison	HR=0,61 (0,49 – 0,76) p<0,001	129/378 (34,13%)	16/174 (9,20%)	HR=0,91 (0,69 – 1,19), p<0,52	13/371 (4,85%)
	Prednison + Mitoxantron		58/377 (15,38%)	13/168 (7,74%)		11/371 (2,96%)

\*Daten aus dem Clinical Study Report für Abiraterone; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; HR: Hazard Ratio; PSA: Prostataspezifisches Antigen; rPFS: radiographisch progressionsfreies Überleben

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.

Tabelle 4-Q: Tabellarische Übersicht der Ergebnisse für die Endpunkte rPFS, PSA-Ansprechen, Schmerzansprechen, Zeit bis zur Schmerzprogression und Fatigue (Müdigkeit) aus RCT

Abirateronacetat vs. Cabazitaxel			
Ergebnis	COU-AA-301 [28]	TROPIC Studie [40]	Indirekter Vergleich
<b>Prüfmedikation</b>	Abirateronacetat + Prednison	Cabazitaxel + Prednison	Abirateronacetat
<b>Vergleichspraeparat</b>	Prednison (Palliativbehandlung)	Prednison + Mitoxantron (Palliativbehandlung)	Cabazitaxel
<b>rPFS</b>	HR = 0,67 95% KI : 0,58 – 0,78 p<0,0010 (Vorteil Prüfmedikation)	HR = 0,61 95% KI : 0,49 – 0,76 p<0,0001 (Vorteil Prüfmedikation)	HR = 1,1 95% KI: 0,84 – 1,43 p = 0,4874 (Vorteil Cabazitaxel)
<b>PSA-Ansprechen</b>	38,00% vs. 10,10% RR = 3,78 95% KI: 2,78 – 5,14 p<0,0010 NNT = 4 (Vorteil Prüfmedikation)	34,13% vs. 15,38% RR = 2,22 95% KI: 1,69 – 2,92 p<0,0010 NNT = 5 (Vorteil Prüfmedikation)	RR = 1,71 95% KI: 1,13 – 2,58 p = 0,0111 NNT = 6 (Vorteil Abirateronacetat)
<b>Schmerzminderung</b>	44,40% vs. 27,00% RR = 1,65 95% KI : 1,25 – 2,17 p<0,0010 NNT = 6 (Vorteil Prüfmedikation)	9,20% vs. 7,74% RR = 1,19 95% KI: 0,59 – 2,39 p = 0,6290 NNT = 69 (Vorteil Prüfmedikation)	RR = 1,38 95% KI: 0,65 – 2,94 p = 0,3973 NNT = 8 (Vorteil Abirateronacetat)
<b>Zeit bis zur Schmerzprogression</b>	HR = 0,69 95% KI: 0,53 – 0,90 p = 0,0051 (Vorteil Prüfmedikation)	HR = 0,91 95% KI: 0,69 – 1,19 p = 0,5200 (Vorteil Prüfmedikation)	HR = 0,76 95% KI: 0,52 – 1,11 p = 0,1503 (Vorteil Abirateronacetat)
<b>Fatigue (Müdigkeit)</b>	8,34% vs. 9,90% RR = 0,84 95% KI : 0,58 – 1,23 p = 0,3740 NNH = 64 (Vorteil Prüfmedikation)	4,85% vs. 2,96% RR = 1,64 95% KI: 0,78 – 3,42 p = 0,1900 NNH = 53 (Vorteil Vergleichspräparat)	RR = 0,52 95% KI: 0,23 – 1,18 p = 0,1161 NNH = 13 (Vorteil Abirateronacetat)

KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NNT: Anzahl der notwendigen Behandlungen; RR: Relatives Risiko, rPFS; radiographisch progressionsfreies Überleben, PSA: Prostataspezifisches Antigen, NNH: number needed to harm

RR = 1 bedeutet, dass das Auftreten des Ereignisses gleich wahrscheinlich ist in Interventionsgruppe und der Vergleichsgruppe, RR>1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Ereignisses höher in der Interventionsgruppe als in der Vergleichsgruppe ist. RR<1 bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Ereignisses in der Interventionsgruppe geringer ist als in der Vergleichsgruppe.

HR = 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen gibt. HR>1 deutet darauf hin, dass ein höheres Risiko für ein Ereignis in der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe besteht. HR<1 deutet darauf hin, dass ein geringeres Risiko für das Auftreten eines Ereignisses in der Interventionsgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe besteht.

NNT stellt die Anzahl der Patienten dar, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches Ergebnis oder Ereignis zu erzielen. NNH stellt die Anzahl der Patienten dar, die behandelt werden müssen, um ein zusätzliches unerwünschtes Ereignis zu beschreiben.

#### 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 Anhang 4-G.

<<Es wurden keine Subgruppenanalysen als indirekter Vergleich durchgeführt.>>

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

<<N/A>>

##### 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 4-18: 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 4-19: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-20: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – 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

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

<< N/A >>

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.

<<N/A>>

#### 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*

Die unter 4.2.3.2 beschriebene Recherche vom 29.08.2011 wurde hinsichtlich der Wirksamkeit einer Docetaxel-haltigen Zweitlinientherapie bei Patienten mit mCRPC nach einer bereits vorangegangenen Chemotherapie mit Docetaxel im Hinblick auf niedrigere Evidenzstufen neu ausgewertet. Hierfür wurden für Docetaxel auch nicht vergleichende Studien berücksichtigt. Es wurden insgesamt vier nicht-kontrollierte Beobachtungsstudien mit Docetaxel im Volltext ausgewertet.

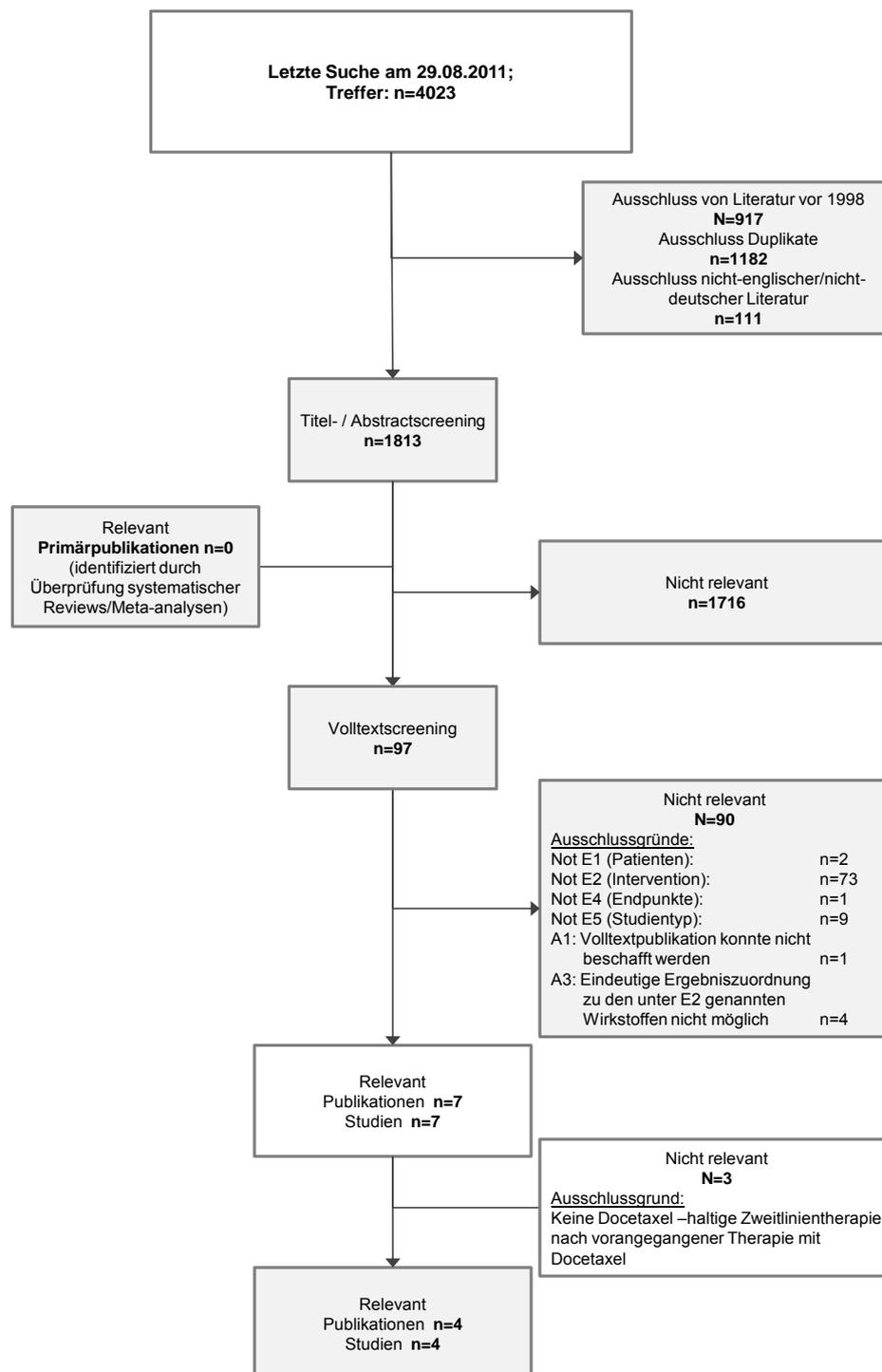


Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten Studien für Docetaxel-Re-Therapie

#### 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.

Tabelle 4-R: Studiendesign weiterer Untersuchungen

Studie	Studienaufbau	Population	Therapien (Anzahl der Patienten)	Studiendauer (Monate)	Durchführungsort und -zeit der Studie	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>Loriot 2010</b> [42]	Monozentrisch, einarmig, retrospektive Auswertung von Patientenakten	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die eine Docetaxelhaltige Erstlinientherapie erhalten haben	Docetaxel-Retreatment N=39	--	Institute Gustave Roussy, 94800 Villejuif, Frankreich  Die Patienten erhielten zwischen Dezember 2004 und Juli 2009 eine Docetaxelanschussbehandlung nach Docetaxel-Erstlinientherapie	Toxizität Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben PSA-Ansprechen (≥30% oder ≥50%)
<b>Eymard 2010</b> [5]	Multi-zentrisch, retrospektiv, einarmig	Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die eine Docetaxelhaltige Erstlinientherapie erhalten haben	Docetaxel-Retreatment N=50	Uneinheitlich, da die Patienten aus insgesamt 7 prospektiven Phase II oder III-Studien teilnahmen	Frankreich (18 Zentren)	PSA-Ansprechen, Verträglichkeit Gesamtüberleben

<b>Di Lorenzo 2010</b> [43]	Multi-zentrisch, prospektive, einarmige Phase II-Studie	Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom	N=45 Docetaxel	--	Die Patienten wurden zwischen November 2005 und Januar 2009 in die Studie eingeschlossen.	PSA-Ansprechen, Verträglichkeit, Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben
<b>Ansari 2008</b> [44]	Retrospektiv	Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom	N=42 Erstlinientherapie, davon N=10 Zweitlinientherapie, davon N=3 Drittlinientherapie Jeweils Docetaxel alle 3 Wochen und Prednison täglich	--	Großbritannien	PSA-Ansprechen, Verträglichkeit, Überleben nach Erstlinientherapie

◀◀Loriot 2010 [42] berichtete über eine retrospektive Studie mit 39 Patienten mit mCRPC, die nach einer Erstlinien-Docetaxel Chemotherapie wiederum mit Docetaxel behandelt wurden, Eymard 2010 [5] untersuchte die Daten von 50 Patienten aus mehreren Zentren retrospektiv, um den möglichen Nutzen einer Wiedereinführung einer Docetaxel-Chemotherapie bei Patienten mit mCRPC nach einer Erstlinien-Docetaxel-basierten Therapie zu evaluieren. In der prospektiven Studie von Di Lorenzo 2010 [43] wurden 45 Patienten mit mCRPC, die bereits auf eine Erstlinien-Chemotherapie mit Docetaxel ansprachen, mit einer Zweitlinientherapie mit Docetaxel behandelt. In der retrospektiven Studie von Ansari 2008 [44] wurde die Wirksamkeit und Toxizität einer Erstlinien-Chemotherapie mit Docetaxel gefolgt von einer erneuten Behandlung bei Patienten mit mCRPC untersucht. Von 42 Patienten, die sich einer Erstlinien-Chemotherapie mit Docetaxel unterzogen, erhielten 10 Patienten eine Zweitlinien-Chemotherapie mit Docetaxel.

Die vier hier angeführten Studien sind allesamt nicht randomisiert und weisen keine Kontroll- oder Vergleichsgruppen in ihrem Studiendesign vor. Drei der Studien (Loriot 2010, Eymard 2010, Ansari 2008) wurden retrospektiv und nur eine prospektiv (Di Lorenzo 2010) durchgeführt. Aufgrund der Heterogenität der Studien wurde keine Aggregation der Daten im Sinne einer kumulativen Auswertung vorgenommen. Das Verzerrungspotenzial aller vier Studien ist als hoch einzustufen. Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als

potenziell hoch verzerrt. Entsprechend ist hier der Evidenzgrad IV anzusetzen und die Aussagekraft der Nachweise für einen Nutzen einer Docetaxel Re-Therapie als gering anzusehen.>>

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.3.1 Endpunkt Gesamtüberleben – 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 4-21A: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
<b>Loriot 2010 [42]</b>	Gesamtüberleben wurde gemessen vom Zeitpunkt des Behandlungsbeginns bis zum Tod
<b>Eymard 2010 [5]</b>	Gesamtüberleben wurde bestimmt auf der Grundlage der Überlebensfunktion (Kaplan-Meier)
<b>Di Lorenzo 2010 [43]</b>	Gesamtüberleben wurde gemessen vom Zeitpunkt der Registrierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Gesamtüberleben wurde darüber hinaus berichtet ab Beginn der Erstlinien Docetaxel Therapie bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache
<b>Ansari 2008 [44]</b>	Retrospektive Ermittlung auf Basis von Patientendaten und dem National Health tracking service Gesamtüberleben wurde gemessen ab Beginn der Erstlinien-Palliativ-Chemotherapie bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, und mittels der Kaplan Meier-Kurve analysiert.

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

<<Das Verzerrungspotenzial aller vier Studien ist insgesamt als hoch einzustufen, da Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt gelten. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den einzelnen Endpunkt ebenfalls hoch.>>

*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.*

Tabelle 4-S: Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Studie	Monate (Median)	95%-KI (Monate)
Loriot 2010 [42]	15,8	11,7 – 20,3
Eymard 2010 [5]	16	13 - 20
Di Lorenzo 2010 966}	13	7 - 18
Ansari 2008 [44]	13* (Bereich 3 – 35*)	

\* nicht nach Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie unterschieden

Es wurde das mediane Gesamtüberleben angegeben, sofern vorhanden mit Konfidenzintervall. Bei den 39 Patienten bei Loriot 2010 [42] lag die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 15,8 Monaten (95% CI: 11,7 - 20,3), bei Eymard 2010 [5] (n=50) betrug sie 16 Monate (95% CI: 13-20). Di Lorenzo 2010 [43] berichtete ein medianes Gesamtüberleben von 13 Monaten (95% CI: 7-18) ab Beginn der Zweitlinientherapie (n=45) und von 26 Monaten (Bereich 15-35) ab Beginn der Erstlinientherapie. Bei Ansari 2008 [44] betrug die mediane Überlebenszeit über alle Therapielinien 13 Monate (Bereich 3-35).

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

#### 4.3.2.3.3.1.2 Endpunkt Progressionsfreies Überleben– 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 4-21B: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

Studie	Operationalisierung
Loriot 2010 [42]	Progressionsfreies Überleben wurde nach den Richtlinien der Prostate-Specific Antigen Working Group berechnet
Di Lorenzo 2010 [43]	Progressionsfreies Überleben wurde gemessen vom Zeitpunkt der Registrierung bis zur Krankheitsprogression; Progression wurde durch den behandelnden Arzt auf Basis der RECIST-Kriterien für viszerale Metastasen und der PCWG1- (Prostate Cancer Working Group) Kriterien für Knochenmetastasen festgestellt

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.

<< Das Verzerrungspotenzial aller vier Studien ist insgesamt als hoch einzustufen, da Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt gelten. Entsprechend ist das Verzerrungspotential für den einzelnen Endpunkt ebenfalls hoch.>>

*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.*

Tabelle 4-T: Progressionsfreies Überleben

Studie	Monate (Median)	95%-KI (Monate)	p-Wert
<b>Loriot 2010</b> [42]	4,3	3,6-4,9	0,04
	3,4 ( $<3$ Monate zwischen letztem Zyklus der Erstlinien-Docetaxeltherapie und Progression)	2,6-4,1	
	6,3 ( $\geq 3$ Monate zwischen letztem Zyklus der Erstlinien-Docetaxeltherapie und Progression)	3,0-5,6	
<b>Di Lorenzo 2010</b> [43]	5	2-8	

<< Progressionsfreies Überleben wurde im Median und mit Konfidenzintervall berichtet. Für die gesamte Kohorte bei Loriot 2010 (n=39) lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,3 Monaten (95% CI: 3,6-4,9). Bei Stratifizierung nach dem Intervall zwischen dem letzten Zyklus der Erstlinienbehandlung mit Docetaxel und der Progression betrug es für Patienten mit einem Intervall von weniger als 3 Monaten median 3,4 Monate (95% CI: 2,6-4,1) und für diejenigen mit einem Intervall von mindestens 3 Monaten 6,3 Monate (CI 95%: 3,0-5,6) (p=0,04). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5 Monate (CI 95%: 2-8) in der Studie von Di Lorenzo.>>

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

#### 4.3.2.3.1.3 Endpunkt PSA-Ansprechen – 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 4-21C: Operationalisierung von PSA-Ansprechen

Studie	Operationalisierung
<b>Loriot 2010</b> [42]	PSA-Ansprechen wurde aufgrund der Richtlinien der Prostate-Specific Antigen Working Group bestimmt
<b>Eymard 2010</b> [5]	PSA-Ansprechen wurde definiert als Reduktion des PSA-Wertes von mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert
<b>Di Lorenzo 2010</b> [43]	PSA-Ansprechen wurde definiert als Reduktion des PSA-Wertes von mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert bei zwei aufeinander folgenden Messungen, die mindestens zwei Wochen auseinander liegen.
<b>Ansari 2008</b> [44]	PSA-Ansprechen wurde definiert als Reduktion des PSA-Wertes von mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert

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

<<Das Verzerrungspotenzial aller vier Studien ist insgesamt als hoch einzustufen, da Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt gelten. Entsprechend ist das Verzerrungspotenzial für den einzelnen Endpunkt ebenfalls hoch.>>

*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.*

Tabelle 4-U: PSA-Ansprechen

Studie	Anzahl (%)
<b>Loriot 2010</b> [42]	PSA-Ansprechen $\geq 30\%$ : 25/39 (64) PSA-Ansprechen $\geq 50\%$ : 15/39 (38)
<b>Eymard 2010</b> [5]	PSA-Ansprechen $\geq 30\%$ : 31/50 (62)* PSA-Ansprechen $\geq 50\%$ : 24/50 (48)
<b>Di Lorenzo 2010</b> [43]	Teilweises Ansprechen (PSA-Reduktion $\geq 50\%$ ): 11/45 (24.5) Geringes Ansprechen (PSA-Reduktion $\geq 25-49\%$ ): 5/45 (11.1) Stabile Erkrankung (PSA-Reduktion $< 25\%$ ): 5/45 (11.1) Krankheitsprogression (PSA-Erhöhung $\geq 25\%$ ): 24/45 (53.3)
<b>Ansari 2008</b> [44]	PSA-Ansprechen $\geq 50\%$ : 7/10 (70)

\* innerhalb dreier Monate nach Behandlungsbeginn

<<Die Ergebnisse für PSA-Ansprechen wurden als Anzahl und Anteil Patienten mit Ansprechen berichtet, teilweise mit Angaben des Konfidenzintervalls. Bei Lorient 2010 wurde ein PSA-Abfall von  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  in 64% und 38% der Patienten beobachtet. Bei Eymard 2010 hatten nach der wiederholten Behandlung mit Docetaxel 48% der Patienten eine mindestens 50%ige Abnahme der PSA-Wert (95% CI: 34,1-61,8) und 62% der Patienten eine mindestens 30%ige Abnahme (95% CI: 48,5-75,4). In der Studie von di Lorenzo 2010 wurde bei 11 Patienten (24,5%) ein teilweises PSA-Ansprechen beobachtet. Bei Ansari 2008 reagierten 7/10 Patienten unter der Zweitlinienbehandlung erneut mit einer PSA-Reduktion  $>50\%$ .>>

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

#### 4.3.2.3.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – 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 4-21D: Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
<b>Lorient 2010</b> [42]	Unerwünschte Ereignisse wurden auf der Grundlage der „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria“ (Version 3.0) erhoben
<b>Eymard 2010</b> [5]	Nicht beschrieben
<b>Di Lorenzo 2010</b> [43]	Unerwünschte Ereignisse wurden auf der Grundlage der „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria“ (Version 3.0) erhoben
<b>Ansari 2008</b> [44]	Unerwünschte hämatologische Ereignisse wurden auf der Grundlage der „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria“ (Version 3.0) erhoben

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

<<Das Verzerrungspotenzial aller vier Studien ist insgesamt als hoch einzustufen, da Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt gelten. Entsprechend ist das Verzerrungspotenzial für den einzelnen Endpunkt ebenfalls hoch.>>

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.

Tabelle 4-V: Unerwünschte Ereignisse

Studie	Anzahl (%)
<b>Loriot 2010</b> [42]	Neutropenie 8/39 (21) Anämie 7/39 (18) Asthenie 6/39 (15) Therapieabbruch aufgrund UE 5/39 (13)
<b>Eymard 2010</b> [5]	Grad 3/4 Unerwünschte Ereignisse: Nagelwachstumsstörungen 6/50 (12) Ödeme / Gewichtszunahme 4/50 (8) Haut 3/50 (6) Asthenie 2/50 (4) Fiebrige Neutropenie 1/50 (2) Infektion 3/50 (6) Neuropathie 0/50
<b>Di Lorenzo 2010</b> [43]	Grad 3/4 Unerwünschte Ereignisse: Neutropenie 11/45 (24) Anaemie 3/45 (7) Thrombocytopenie 5/45 (11) Übelkeit / Erbrechen 3 (7) Periphere Neuropathie 2 (4) Hypertension 3 (7) Myalgie 1 (2)
<b>Ansari 2008*</b> [44]	Grad3/4 Neutropenie 2/10 (20) Neutropenische Sepsis 1/10 (10)

\* nicht nach Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie unterschieden

<<Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählte die Neutropenie.>>

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.*

<<Ergebnisse einer stratifizierte Analyse des Progressionsfreien Überlebens nach dem Intervall ( $\geq$  oder  $<3$  Monate) zwischen dem letzten Zyklus der Erstlinienbehandlung mit Docetaxel und dem Auftreten einer Progression wurden von Lorient 2010 berichtet [42]. Zur Durchführung der Analyse gibt es keine Angaben, weshalb die Ergebnisse in die obige Tabelle für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben mitaufgenommen wurden.>>

#### 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.*

<<Bei der Studie von Lorient 2010 [42] handelte es sich um eine retrospektive Auswertung der Patientenakten von 39 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Erstlinientherapie mit Docetaxel erneut einer Docetaxelbehandlung zugeführt wurden. Sie ergab folgende Ergebnisse: ein PSA-Abfall von  $\geq 30\%$  bzw.  $\geq 50\%$  wurde in 64% und 38% der Patienten beobachtet, das mediane progressionsfreie Überleben betrug 4,3 Monate [Konfidenzintervall (CI) 95%: 3,6-4,9] und die mediane Gesamtüberlebenszeit war 15,8 Monate (CI 95%: 11,7 bis 20,3). Das Intervall zwischen dem letzten Zyklus der Erstlinienbehandlung mit Docetaxel und der Progression betrug median 3,0 Monate; [Bereich: 1-30 Monate]. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit betrug 3,4 Monate (CI 95%: 2,6-4,1) Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren eine Neutropenie (21%), lebensbedrohliche Komplikationen wurden bei 5% der Patienten in Form eines neutropenischen Fiebers beobachtet

Eymard 2010 [5] wertete retrospektive Aufzeichnungen von Patienten mit mCRPC aus, die in sieben kontrollierten klinischen Studien auf eine Erstlinientherapie mit Docetaxel angesprochen hatten. Von 148 Patienten, die eine Erstlinientherapie mit Docetaxel erhielten, unterzogen sich 50 Patienten einer weiteren Docetaxelbehandlung. Nach der wiederholten Behandlung mit Docetaxel hatten 24 Patienten (48%) eine 50%ige Abnahme der PSA-Werte (95% Konfidenzintervall, CI, 34,1-61,8%). Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 16 (Bereich 13-20) Monate. Insgesamt wurden 22 schwerwiegende Nebenwirkungen Grad 3/4 bei 50 Patienten beobachtet. Eine Grad 3-4 Hämotoxizität wurde in 6% der Patienten, ein neutropenisches Fieber oder aber schwerwiegende Infektionen Grad 3/4 bei 8% der Patienten beobachtet [5].

Bei Di Lorenzo 2010 [43] wurden 45 Patienten, die ursprünglich auf eine Docetaxel-Therapie angesprochen haben und innerhalb von mindestens 5 Monaten keine Krankheitsprogression erlitten hatten, in eine prospektive multizentrische Studie aufgenommen, und erneut mit Docetaxel im Sinne einer Re-Therapie behandelt. Bei 11 Patienten (24,5%) wurde ein teilweises PSA-Ansprechen beobachtet. Bei 18 Patienten (40%) wurde eine Grad 1-2 Neutropenie, bei 11 Patienten (24,5%) eine Thrombozytopenie, bei 8 Patienten (17,8%) Erbrechen und bei 6 Patienten (13,3%) eine periphere Neuropathie beobachtet. Schwerwiegende Neutropenien Grad 3/4 wurden bei 11 Patienten (24,5%) beobachtet. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5 Monate und das Gesamtüberleben lag bei 13 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben seit Beginn der Erstlinientherapie lag bei 26 Monaten [43].

Die Studie von Ansari 2008 [44] untersuchte die Wirksamkeit und Toxizität einer Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel gefolgt von einer erneuten Behandlung bei Patienten mit mCRPC. Von 42 Patienten, die sich einer Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel unterzogen, erhielten 10 Patienten eine Zweitlinienchemotherapie mit Docetaxel. Von diesen 10 Patienten erhielten drei Patienten eine Drittlinientherapie. 54% der Patienten sprachen auf die Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel an und 7/10 Patienten unter der Zweitlinienbehandlung reagierten erneut mit einer PSA-Reduktion > 50%. Das mediane Behandlungsintervall vor der zweiten und dritten Chemotherapie betrug 24 bzw. 26 Wochen. Grad 3 oder 4 Neutropenien wurden im Rahmen der Zweitlinientherapie bei 20% der Patienten beobachtet, ein Patient erlitt eine neutropenische Sepsis. Die mediane Überlebenszeit betrug über alle Therapielinien 13 Monate (Bereich 3-35) [44].

Ergebnisse nicht-randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Entsprechend ist hier der Evidenzgrad IV anzusetzen und die Aussagekraft der Nachweise für einen Nutzen einer Docetaxel Re-Therapie als gering anzusehen.>>

#### 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.*

Abirateronacetat ist mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, zugelassen. Wichtigste Datenbasis für den Zusatznutzennachweis ist die Zulassungsstudie zu Abirateronacetat, COU-AA-301. Die Studie ist sowohl bezüglich der Gesamtzahl der Studienteilnehmer (n=1195) als auch der Anzahl an Patienten im Verum-Arm ( $n_{\text{verum}}=797$ ;  $n_{\text{placebo}}=398$ ) die größte randomisiert kontrollierte Studie, die bisher bei Patienten mit mCRPC durchgeführt wurde. Die COU-AA-301 Studie ist hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der höchsten Evidenzstufe „I b Randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen [28].

In der Zulassungsstudie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Abirateronacetat in Kombination mit Prednisolon / Prednison gegen Placebo in Kombination mit Prednisolon / Prednison untersucht. Die in der Zulassungsstudie eingesetzte Vergleichstherapie Prednison/Prednisolon stellte vor der Markteinführung von Abirateronacetat und Cabazitaxel den Standard in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms nach Versagen einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie dar [6] und wurde in enger Absprache mit der Amerikanischen und Europäischen Zulassungsbehörde als Vergleichstherapie festgelegt [45], sie entspricht zudem der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA in Patientenkollektiv A. Die in der Studie untersuchten Endpunkte sind etabliert, patientenrelevant und im Einklang mit den Empfehlungen der Europäischen Arzneimittelagentur EMA [46] und der Prostate Cancer Working Group [1,47] zur Planung klinischer Studien in der Onkologie bzw. dem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Die untersuchten Endpunkte der COU-AA-301-Studie wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben, gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet (ITT-Prinzip) und ergebnisunabhängig in peer-reviewed Journals berichtet. Die COU-AA-301 Studie hat aufgezeigt, dass mCRPC-Patienten, die nach Versagen einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie mit Abirateronacetat behandelt werden, einen klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Gewinn an Überlebenszeit erfahren. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte sich dabei über fast alle untersuchten Subgruppen hinweg. Lediglich in der Subgruppe der Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand, i.e. Eastern Oncology Group Performance Status (ECOG) Grad 2 (Gehfähig und fähig zur Selbstversorgung, aber nicht in der Lage einer Arbeit nachzugehen, mehr als 50% der Tageszeit außerhalb des Bettes), konnte ein verlängertes Überleben statistisch nicht belegt werden. Gleichwohl findet sich auch in dieser Subgruppe die gleiche Tendenz eines Überlebensvorteils (Hazard Ratio

ECOG 0: 0,70, ECOG 1: 0,60, ECOG 2: 0,70). Der fehlende statistisch signifikante Nachweis ist hier am ehesten auf die Gruppengröße von n=82 (Abirateronacetat-Arm) bzw. n=45 (Placebo-Arm) der Patienten zurückzuführen. Dies spiegelt sich auch in dem weiten Konfidenzintervall wider. Die sekundären Endpunkte PSA-Ansprechen, Zeit bis zur PSA-Progression, und radiologisch progressionsfreies Überleben zeigten sich für alle Patienten, sowohl ECOG 0 und 1, aber auch ECOG 2, signifikant unter Abirateronacetat verbessert [35]. Daher kann auch für Patienten mit ECOG 2 Status von einem klinisch bedeutsamen Behandlungsvorteil durch Abirateronacetat ausgegangen werden. Zusammenfassend sind die Daten hinsichtlich des Gesamtüberlebens über alle Subgruppen hinweg als valide und für die gesamte Studienpopulation gültig zu werten. Im Weiteren zeigen die sekundären Endpunkte (PSA-Ansprechen, Zeit bis zur PSA-Progression, radiografisch progressionsfreies Überleben) eine signifikante Verbesserung bezüglich der Krankheitslast bei den betroffenen Patienten. Die weiteren Endpunkte zeigen auf verschiedenen Ebenen wichtige patientenrelevante Verbesserungen: so wird eine signifikant höhere Schmerzminderung und eine Verlängerung der Schmerzprogression unter Abirateronacetat erzielt. Im Weiteren ist das Auftreten eines skelettbezogenen Ereignisses unter Abirateronacetat signifikant verzögert. Die unter Abirateronacetat erzielten klinischen Verbesserungen gehen so auch mit einer nachweislich höheren Lebensqualität einher und sind klinisch bedeutsam. Die in der COU-AA-301 unter Abirateronacetat beobachteten Nebenwirkungen sind überwiegend auf Placebo-Niveau, was die gute Verträglichkeit insbesondere gegenüber der zytotoxischen Vergleichstherapie einer Docetaxel Re-Therapie unterstreicht. Insgesamt zeigt sich eine hohe Übereinstimmung der einzelnen Studienergebnisse, was Indiz für die hohe interne Validität der Studiendaten spricht.

Aufgrund des konsequent umgesetzten Studiendesigns (Randomisierung, verdeckte Gruppenzuteilung, doppelte Verblindung, placebo-kontrolliert) und der umfassenden und transparenten Auswertung und Berichterstattung, ist das Verzerrungspotential von COU-AA-301 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, veröffentlicht. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der COU-AA-301 Studie ist zusammenfassend als sehr hoch anzusehen.

Die vom G-BA vorgeschlagene zweckmäßige Vergleichstherapie Docetaxel (für Patientenkollektiv B) ist im Indikationsgebiet nur in unkontrollierten Studien untersucht worden [5,42,43,48]. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Entsprechend ist hier der Evidenzgrad IV anzusetzen und die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen einer Docetaxel Re-Therapie als gering anzusehen. Die einzige randomisiert kontrollierte Studie von Saad et al. zu Docetaxel im Setting einer Re-Therapie vergleicht Docetaxel in Kombination mit Prednison und mit einem experimentellen Wirkstoff (Custirsen) gegenüber einer Therapie mit Mitoxantron, ebenfalls in Kombination mit Prednison und Custirsen, und ist aus methodischen Gründen nicht für einen indirekten Vergleich geeignet. Aufgrund der geringen Patientenzahl und eines hohen

Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene kann sie nicht für valide Aussagen herangezogen werden. Die Zulassungsstudie zu Cabazitaxel, die TROPIC-Studie vergleicht den Nutzen von Cabazitaxel mit Mitoxantron, jeweils in Kombination mit Prednison, bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). Die Studie ist der Evidenzstufe „Ib Randomisierte klinische Studie“ zuzuordnen, allerdings fehlt in dieser offen durchgeführten Studie die Verblindung von Ärzten und Patienten (nur das Datenanalyseteam war verblindet) [40].

Die in der TROPIC-Studie untersuchten Endpunkte sind etabliert, patientenrelevant und im Einklang mit den Empfehlungen der EMA [46] und der Prostate Cancer Working Group [1,47] zur Planung klinischer Studien in der Onkologie bzw. dem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Die untersuchten Endpunkte der TROPIC-Studie wurden mittels validierter und krankheitsspezifischer Instrumente erhoben, gemäß der im Studienprotokoll festgelegten Vorgehensweise ausgewertet (ITT-Prinzip) und ergebnisunabhängig berichtet. Für die meisten Endpunkte kann somit mit großer Wahrscheinlichkeit eine Verzerrung ausgeschlossen werden, obwohl diese Studie unverblindet durchgeführt wurde. Im Studienverlauf kam es allerdings zu einer Abänderung der Einschlusskriterien hinsichtlich der Docetaxel-Vorbehandlung. Nach dieser Protokolländerung war der Einschluss von Patienten, welche weniger als 225 mg/m<sup>2</sup> kumulativer Dosis Docetaxel erhalten nicht möglich. Aufgrund dieser Protokolländerung ist eine Verzerrung der Subanalysen hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Bezug auf Docetaxel-Vorbehandlung nicht auszuschließen.

Die TROPIC-Studie hat aufgezeigt, dass mCRPC-Patienten, die nach Versagen einer Chemotherapie mit Cabazitaxel behandelt werden, einen klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Gewinn an Überlebenszeit erfahren [40]. Die Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte sich dabei über viele der untersuchten Subgruppen hinweg, so dass das Ergebnis als valide anzusehen ist. Allerdings wurde nicht für alle Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied erreicht, so dass ein Überlebensvorteil insbesondere für Patienten ohne PSA-Anstieg zu Einschluss in die Studie und Patienten mit einer geringen Exposition gegenüber Docetaxel oder aber einem erneuten Progress der Erkrankung > 3 Monate nach der letzten Docetaxel-Therapie nicht gesichert ist. Im Weiteren zeigten die meisten sekundären Endpunkte (PSA-Ansprechen, Zeit bis zur PSA-Progression, radiografisches Tumoransprechen, Schmerzreduktion, Zeit bis zur Schmerzprogression, progressionsfreies Überleben) eine signifikante Verbesserung bezüglich der Krankheitslast bei den betroffenen Patienten auf. Es fand sich allerdings im Vergleich zu Mitoxantron keine Verbesserung der Schmerzen bzw. des Progresses der Schmerzen. Weitere patientenrelevante Endpunkte wie das Auftreten skelettbezogener Ereignisse oder Lebensqualität wurden nicht erfasst. Die in der TROPIC-Studie unter Cabazitaxel beobachteten Nebenwirkungen sind zum Teil schwerwiegend und gingen mit einer im Vergleich zu Mitoxantron erhöhten Mortalitätsrate (5% vs. 2%) einher. Insgesamt zeigt sich eine gute Übereinstimmung der Daten hinsichtlich Gesamtüberleben und der weiteren Tumor-assoziierten Endpunkte, so dass die beschriebene antitumoröse Wirksamkeit von Cabazitaxel als valide anzusehen ist. Aufgrund der fehlenden Erfassung von Lebensqualität, der fehlenden Erfassung

skelettbezogener Ereignisse, des fehlenden Nachweises einer verbesserten Schmerzlinderung oder –progression und den zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen der Therapie ist die Validität des therapeutischen Gesamtnutzens jedoch eingeschränkt [49].

Die Studie und ihre Ergebnisse wurden in einer hochrangigen, peer-reviewed Fachzeitschrift, dem LANCET, veröffentlicht. Die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen der TROPIC-Studie ist zusammenfassend als gut anzusehen.

Die Studie von Saad et al. [41] (CUOG Trial) ist eine offene, multizentrische randomisiert kontrollierte Studie mit 42 erwachsenen Patienten mit mCRPC, deren Erkrankung während oder innerhalb von sechs Monaten nach der initialen Docetaxel-Therapie fortgeschritten ist. Die Patienten wurden mit Docetaxel in Kombination mit Prednison und Custirsen (Intervention) oder mit Mitoxantron in Kombination mit Prednison und Custirsen (Vergleichsgruppe) behandelt. Ein indirekter Vergleich unter Einbeziehung der Studie von Saad et al. konnte nicht durchgeführt werden, maßgeblich aufgrund mangelnder Differenzierbarkeit der beobachteten Behandlungseffekte hinsichtlich der Kausalität gegenüber den einzelnen Wirkstoffen und der geringen Patientenzahl. Ungeachtet dessen fand sich in der Studie von Saad et al., unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl, kein signifikanter Behandlungsvorteil hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen, bildgebendes Ansprechen oder einer Schmerzlinderung unter der Behandlung mit Docetaxel, Custirsen und Prednison im Vergleich zu Mitoxantron, Custirsen und Prednison. Da für die Bewertung eines Zusatznutzens gegenüber einer Docetaxel Re-Therapie nur unkontrollierte Studien, die ein hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und Limitationen aufweisen, zur Verfügung standen, wurde zur Bewertung des Zusatznutzens in diesem Fall auf einen narrativen indirekten Vergleich zurückgegriffen.>>

#### **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.*

<<Das fortgeschrittene Prostatakarzinom spricht zunächst sehr gut auf eine einfache Hormonbehandlung (auch Androgenentzugstherapie, ADT) durch Orchiektomie (operative Kastration) oder LHRH-Agonisten (medikamentöse Kastration) an [6]; [49]. Durch eine solche Behandlung wird die Testosteronproduktion der Hoden unterbunden und das Serum-Testosteron fällt auf Werte unter 50 ng/dL (sogenanntes Kastrationsniveau). Die Androgenproduktion der Nebennieren und des Tumorgewebes selbst wird durch eine ADT allerdings nicht beeinflusst. So kann es durch verschiedene Resistenzmechanismen zu einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom kommen [50], welches durch die verbliebene Androgensynthese der Nebennieren und auch des Tumorgewebe selbst trotz chirurgischer oder chemischer Kastration weiter zu Wachstum stimuliert wird. In der Therapiesituation der Kastrationsresistenz war bis dato nur eine lebensverlängernde Wirkung für zytotoxische Chemotherapien wie Docetaxel [3] in der Erstlinientherapie und Cabazitaxel [40] in der Zweitlinien-Therapie belegt [51].

Mit Abirateronacetat steht für die Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, ist eine neue Therapieoption zur Verfügung, die auf einem neuen Wirkmechanismus beruht, der die Androgenbiosynthese nicht nur im Hoden, sondern auch in Nebenniere und Tumorgewebe effektiv hemmt und damit die Progression des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms verlangsamt [28].

Aus dem neuen Wirkprinzip resultiert der erhebliche Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zur palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ und auch der beträchtliche Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zur zytotoxischen Chemotherapie Docetaxel Re-Therapie (und ergänzend Cabazitaxel). Für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Abirateronacetat bei männlichen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) mit erneutem Progress der Erkrankung nach oder unter einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie wurden die Ergebnisse der Abirateronacetat-Zulassungsstudie (COU-AA-301 Studie) ausgewertet, bei der insgesamt 1.195 Patienten im Verhältnis 2:1 in die beiden Behandlungsarme Abirateronacetat 1.000 mg pro Tag per os in Kombination mit Prednisolon / Prednison (n=797) und Placebo plus Prednisolon / Prednison (n=398) randomisiert wurden.

Studienergebnisse wurden auf Basis einer geplanten Interimsanalyse (Cut-off 22. Januar 2010) sowie einer aktualisierten Interimsanalyse (Cut-off 20. September 2010) für die Endpunkte Gesamtüberleben als primärer Endpunkt, Zeit bis zur PSA-Progression, radiografisch bestätigtes Progressionsfreies Überleben und PSA-Ansprechen als sekundäre Endpunkte sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zur Schmerzprogression, Schmerzminderung, Fatigue und Unerwünschte Ereignisse als weitere Endpunkte berichtet. Die deutliche Überlegenheit von Abirateronacetat gegenüber dem Vergleichsarm mit der palliativen Therapie mit Prednison / Prednisolon führte aus ethischen Gründen zur vorzeitigen Entblindung und Beendigung der Studie [28]. Aufgrund der klinischen Bedeutung von Abirateronacetat in der Behandlung des mCRPC und der faktischen Behandlungslücke in dieser Therapiesituation erreichte Abirateronacetat ein beschleunigtes Zulassungsverfahren in den USA und Europa [52,53].

Zur Beschreibung des Zusatznutzens werden im Folgenden die Ergebnisse aus der COU-AA-301-Studie mit Studien zu den vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapien herangezogen. Dabei werden der Zusatznutzen von Abirateronacetat, dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß im Vergleich zur palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ (entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie; im Folgenden Prednison genannt) und auch Docetaxel im Sinne einer „Re-Therapie“ als auch Cabazitaxel beschrieben. Da keine direkte Vergleichsstudien zwischen Abirateronacetat und einer Docetaxel Re-Therapie bzw. Cabazitaxel vorliegen, wird auf die Ergebnisse des durchgeführten indirekten Vergleiches eingegangen.

### **Endpunkte Gesamtüberleben und Surrogate PSA-Ansprechen, Zeit bis zur PSA-Progression und progressionsfreies Überleben**

Die Behandlung mit Abirateronacetat bei Patienten mit mCRPC mit progredienter Erkrankung nach vorangegangener Docetaxel-haltiger Chemotherapie resultierte in einer maßgeblich längeren Überlebenszeit im Vergleich zur Behandlung mit der palliativen Therapie mit Prednisolon / Prednison von 4,6 Monaten [28] [30,38]. Die signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte sich dabei über fast alle untersuchten Subgruppen hinweg. Die sekundären Endpunkte, welche die Effektivität einer Therapie hinsichtlich des Tumorsprechens untersuchen (PSA-Ansprechen, Zeit bis zur PSA-Progression, radiografisch progressionsfreies Überleben) zeigten ebenfalls einen statistisch signifikanten Behandlungsvorteil für Abirateronacetat, was insgesamt die Validität und Aussagekraft der Studienergebnisse unterstreicht. Zusammenfassend kann für das Gesamtüberleben ein erheblicher medizinischer Zusatznutzen für Abirateronacetat bei der Behandlung von Patienten aus dem Patientenkollektiv A im Vergleich zu einer palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ festgestellt werden. Die Surrogate zur Beurteilung des Therapieerfolges, z. B. PSA-Ansprechen, Zeit bis zum PSA-Progress und radiografisch progressionsfreies Überleben helfen, den erheblichen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesamtüberlebens biologisch

einzuordnen, sind jedoch nicht unmittelbar patientenrelevant, so dass der medizinische Zusatznutzen hier im Vergleich zu Prednison als beträchtlich anzusetzen ist.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie von Docetaxel für Patienten aus dem Patientenkollektiv B ist im Rahmen der Zulassung als erneuter Einsatz einer Docetaxel-Therapie nach vorangegangenem Krankheitsprogress unter oder nach einer Docetaxel-Therapie zu verstehen und ist bislang nur in unkontrollierten Studien untersucht. Alle Studien, welche dieser Fragestellung nachgegangen sind [5,42-44] haben nur Patienten in die Bewertung eingeschlossen, welche ein Ansprechen auf die erste Docetaxel-Therapie aufwiesen. In der einzigen prospektiven Studie wurde darüber hinaus eine Mindest-Zeit einer stabilen Erkrankung nach abgeschlossener Docetaxeltherapie von 5 Monaten gefordert [43]. Wie in Kapitel 4.3.2.1.2 dargestellt, kann die Re-Therapie mit Docetaxel für ein hochselektiertes Patientengut klinisch relevant sein, jedoch nur für maximal 25% [40] aller in Frage kommenden Patienten. Das Gesamtüberleben einer Docetaxel Re-Therapie wurde in drei Studien berichtet und betrug im Median zwischen 13 und 16 Monaten. Im deskriptiven indirekten Vergleich zu Abirateronacetat ist dieses mit 15,8 Monaten vergleichbar (95% CI 14,8 – 17,0). Eine bessere Möglichkeit, die Auswirkungen auf das Gesamtüberleben zu untersuchen, ist in diesem Setting die Betrachtung des Gesamtüberlebens ab dem Zeitpunkt der ersten Docetaxel-Therapie. Zwei Studien berichteten das Gesamtüberleben ab der ersten Docetaxel-Therapie mit im Median 13 (Range: 3–35) und 26 Monaten (Range: 15–35). Unter Abirateronacetat zeigt sich hier ein tendenziell verbessertes Überleben mit 33 Monaten (95% CI 31-6) [54], wenngleich ein statistischer Vergleich aufgrund der methodischen Limitationen der Studien zu Docetaxel Re-Therapie nicht möglich ist. Zwei Studien untersuchten das progressionsfreie Überleben unter einer Docetaxel Re-Therapie, hier wurden im Median 4,3 und 5 Monate beobachtet, welche vergleichbar mit dem unter Abirateronacetat beobachteten radiografisch progressionsfreien Überleben von 5,6 Monaten sind. Ein PSA-Ansprechen wurde in den Studien zu Docetaxel Re-Therapie bei 11/45 (25%), 15/39 (38%), 24/50 (48%) und 7/10 der Patienten (70%) beobachtet. Auch diese Raten sind mit denen der Zulassungsstudie zu Abirateronacetat vergleichbar, in der 30% der Patienten ein bestätigtes PSA-Ansprechen aufwiesen, bei 39% fand sich ein bestätigtes und unbestätigtes PSA-Ansprechen. Die Zeit bis zum PSA-Progress wurde in den Studien zu einer Docetaxel-Re-Therapie nicht untersucht, so dass hier auch ein deskriptiver indirekter Vergleich mit Abirateronacetat nicht möglich ist.

Zusammenfassend kann für Abirateronacetat mindestens eine gleiche antitumoröse Wirksamkeit und Auswirkung auf das Gesamtüberleben im Vergleich zu den Studien zur Docetaxel Re-Therapie festgestellt werden. Wenngleich eine Überlegenheit hinsichtlich dieser Endpunkte nicht belegt werden kann, so ist eine Unterlegenheit ganz sicher auszuschließen.

Ein indirekter Vergleich im Sinne eines Mixed Treatment Comparison (MTC) zwischen Abirateronacetat und der Docetaxel Re-Therapie ist zwar theoretisch möglich, wurde jedoch aufgrund der im Folgenden beschriebenen Limitationen nicht durchgeführt. Die einzig verfügbare Studie zur Docetaxel Re-Therapie, die einen Vergleichsarm enthält [41], kann für einen indirekten Vergleich aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht für valide Aussagen

herangezogen werden. Darüber hinaus handelt es sich um eine experimentelle Kombinationstherapie mit einem neuen Wirkstoff (Custirsen), welcher derzeit noch nicht zugelassen ist. In der Studie werden die Dreifachtherapien Custirsen plus Docetaxel plus Prednison verglichen mit Custirsen mit Mitoxantron plus Prednison. Im ersteren Studienarm sind nur 21 Patienten, in den zweiten Studienarm 24 Patienten in die Auswertung eingegangen. Um ein Netzwerk zum Therapieschema der COU-AA-301 mit Abirateronacetat und Prednison zu erstellen, muss eine Gruppierung von Prednison mit der Kombinationstherapie Custirsen, Prednison und Mitoxantron erfolgen. Die Therapieeffekte lassen sich dann aber nicht mehr eindeutig beschreiben, da nur Prednison und Mitoxantron ein palliativer Wirkmechanismus für Patienten mit mCRPC zugeschrieben werden kann. Der zusätzliche Einschluss von Custirsen als Therapiealternative führt somit zu einer zusätzlichen Verzerrung. Ungeachtet dessen fand sich in der Studie von Saad et al., unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl, kein signifikanter Behandlungsvorteil hinsichtlich Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, PSA-Ansprechen oder dem bildgebenden Ansprechen unter der Behandlung mit Docetaxel, Custirsen und Prednison im Vergleich zu Mitoxantron, Custirsen und Prednison. Zusammenfassend ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zur Vergleichstherapie Docetaxel Re-Therapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der Surrogate PSA und progressionsfreies Überleben für das Patientenkollektiv B nicht belegbar.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Cabazitaxel und Abirateronacetat hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben nach 6, 12 und 18 Monaten und der allgemeinen Hazard Ratio, zeigen keine statistisch signifikante Überlegenheit für Abirateronacetat, jedoch eine Tendenz. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zum Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigen ebenfalls eine, wenngleich nicht statistisch signifikante, Überlegenheit von Abirateronacetat in der allgemeinen Hazard Ratio und am Erhebungszeitpunkt nach 12 Monaten. Aufgrund der Güte der erhobenen Originaldaten (beide Studien sind dem Evidenzgrad 1b zuzuordnen) kann das Ergebnis als verlässlich angesehen werden, wenn es um die grundsätzliche Einschätzung des (progressionsfreien) Überlebensvorteils geht. Darüber hinausgehende Einschätzungen, z.B. inwieweit ein Überlebensvorteil von 3,9 bzw. 4,6 Monaten unter Abirateronacetat „besser“ ist als ein Überlebensvorteil von 2,4 Monaten unter Cabazitaxel, können nicht getroffen werden.

Im weiteren indirekten Vergleich zwischen Abirateronacetat und Cabazitaxel zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Abirateronacetat im PSA-Ansprechen, jedoch nicht hinsichtlich des radiografisch progressionsfreien Überlebens (rPFS), wo sich ein vergleichbares progressionsfreies Überleben findet. Zusammenfassend kann aufgrund des vorliegenden indirekten Vergleiches ein medizinischer Zusatznutzen von Abirateronacetat im Vergleich zu Cabazitaxel hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht belegt werden. Auch hier ist festzuhalten, dass aber eine Unterlegenheit von Abirateronacetat im Vergleich zu Cabazitaxel in Hinblick auf das Gesamtüberleben und der assoziierten Surrogate PSA-Ansprechen bzw. Zeit bis zum PSA-Progress und progressionsfreies Überleben mit hoher Ergebnissicherheit auszuschließen ist.

## **Endpunkte Lebensqualität, Schmerzlinderung, Skeletal-assoziierte Ereignisse und Nebenwirkungen**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Zulassungsstudie zu Abirateronacetat mit dem validierten FACT-P-Fragebogen erhoben. Insgesamt verzeichneten signifikant mehr Patienten in der Abirateronacetat-Gruppe (47,6%) eine Verbesserung des funktionellen Status im Vergleich zu Prednison (31,8%) ( $<0,0001$ ). Eine funktionelle Einschränkung trat im Abirateronacetat-Arm im Median um 110 Tage später auf, was ebenfalls signifikant war ( $<0,0001$ ). Mit Ausnahme der Social/Family Well-Being-Subskala (S/FWB) erzielte Abirateronacetat in allen 6 Subskalen des FACT-P-Fragebogens größere Patientenanteile mit einer Verbesserung des funktionellen Status sowie einer längeren Zeitspanne bis zur Verschlechterung.

Ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt bezeichnet die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE). SRE bedeuten für den betroffenen Patienten neben einer zusätzlichen Behandlung (z.B. Bestrahlung, frakturstabilisierende Operation, Anpassung der Schmerzmedikation) auch eine erhebliche Verschlechterung der Lebensqualität. Die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war in der 25. Perzentile in der Abirateronacetat-Gruppe doppelt so lange im Vergleich zu Placebo: 9,9 Monate versus 4,9 Monate. Der Anteil an zensierten Daten blieb, wie schon bei der Interimsanalyse, auch zum Zeitpunkt der zweiten Analyse mit 77% in der Abirateronacetat-Gruppe und 75% in der Placebo-Gruppe hoch, so dass die mediane Zeit bis zum skelettalen Ereignis in keiner der beiden Gruppen geschätzt werden konnte. Durch die deutlich verringerte Rate an skelettalen Ereignissen kommt es nicht nur zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der behandelten Patienten, auch der Verbrauch medizinischer Ressourcen wie Strahlentherapie, Operationen, oder auch Einsatz von Bisphosphonaten und Denusomab sinkt hierdurch beträchtlich.

Als Folge der Therapie mit Abirateronacetat berichteten Patienten im Abirateronacetat-Arm deutlich weniger Schmerzen als Patienten unter der Behandlung mit Prednison und Placebo; zudem dauerte es bei den Patienten mit Abirateronacetat-Behandlung deutlich länger bis Schmerzen wieder stärker wurden. Auch dies führte zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Ein signifikant größerer Anteil Patienten (44%) verzeichnete unter Abirateronacetat-Behandlung eine Schmerzminderung im Vergleich zu 27% in der Prednison/Prednisolon-Gruppe (RR 1,645 (95% CI 1,245-2,173, p-Wert 0,0002), sowie 45% versus 28,8% in der zweiten Analyse (RR 1,560 (95% CI 1,194-2,039, p-Wert 0,0005). Bei Patienten in der Abirateronacetat-Gruppe trat Schmerzprogression später auf. Die Zeit bis zur Schmerzprogression war in der zweiten Analyse im Median um 143 Tage signifikant (p-Wert 0,0010) länger als in der Prednison/Prednisolon-Gruppe. (Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse konnte der Median nicht berechnet werden).

Viele Karzinompatienten der COU-AA-301 mit einem mCRPC fühlen sich durch eine quälende Müdigkeit (=Fatigue) in ihrem Tagesablauf erheblich beeinträchtigt. Hinsichtlich des Endpunkts Fatigue waren die beobachteten mittleren Werte für den schlechtesten Zustand in den letzten 24 Stunden über die gesamte Behandlungsperiode in der Abirateronacetat-

Gruppe gleich oder unterhalb der Werte der Patienten welche mit Prednison / Prednisolon behandelt wurden.

Neben dem Überlebensvorteil, der Verbesserung der Lebensqualität sowie einer deutlichen Abschwächung bzw. Verringerung schwerwiegender Symptome und Komplikationen wie Schmerzen, Müdigkeit und skelettbezogener Ereignisse, zeigte Abirateronacetat ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Die meisten unerwünschten Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig auf. Die Mineralokortikoid-assoziierten Nebenwirkungen Bluthochdruck, Flüssigkeitsretention und Hypokaliämie, traten allerdings häufiger bei Patienten auf, welche mit Abirateronacetat behandelt wurden, waren jedoch meist von leicht- und mittelgradiger Schwere und gut behandelbar. Grad 3/4 Veränderungen des Bluthochdrucks, der Hypokaliämie und der Flüssigkeitsretention fanden sich kaum häufiger unter Patienten, welche mit Abirateronacetat behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, welche Prednisolon / Prednison erhielten (respektive 1% vs. < 1%, 3% vs. 1% und 2% vs. 1%). Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen der Behandlung führten, traten seltener unter Abirateronacetat auf (12% vs. 17%). Hämatotoxische Nebenwirkungen oder Diarrhö, wie sie sich häufig unter einer zytotoxischen Chemotherapie finden, traten selten und in derselben Häufigkeit wie im Vergleichsarm auf (Grad 3/4 Neutropenie < 1%, Grad 3/4 Diarrhö 1%).

Zusammenfassend liegen eindeutige Belege für das Vorhandensein eines Zusatznutzens von Abirateronacetat im Vergleich zu Prednison in der Behandlung des Kollektivs A vor. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes der Verbesserung des Gesamtüberlebens und assoziierter Surrogate, des Ausmaßes der Verbesserung der Lebensqualität, der Schmerzpalliation, der Reduktion skelettaler Ereignisse und der guten Verträglichkeit lässt sich für die Anwendung von Abirateronacetat im Patientenkollektiv A ein erheblicher Zusatznutzen bei hoher Ergebnissicherheit gegenüber der Behandlung mit einer palliativen Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“ ableiten.

In den vorliegenden Studien zu einer Docetaxel Re-Therapie werden patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität, Schmerzlinderung oder aber das Auftreten skelettal-bezogener Ereignisse nicht berichtet. Ein indirekter Vergleich mit Abirateronacetat ist daher nicht möglich. Nebenwirkungen werden in 3 von 4 Studien zu einer Docetaxel Re-Therapie unzureichend berichtet und wiegen in Anbetracht der mangelnden Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit einer solchen Therapie schwer. Relevante Nebenwirkungen werden häufig berichtet; so fanden sich bei 20% bzw. 24% aller Patienten Grad 3/4 Neutropenien. Im indirekten Vergleich mit Abirateronacetat zeigt sich hier eine deutlich geringere Rate Grad 3/4 Neutropenien <1%. Ein indirekter Vergleich im Sinne eines Mixed Treatment Comparison zwischen Abirateronacetat und der Docetaxel Re-Therapie wurde jedoch aufgrund der zuvor beschriebenen Limitationen nicht durchgeführt. In der Studie von Saad et al. fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Schmerzpalliation zwischen Docetaxel in Kombination mit Custirsen und Prednison im Vergleich zu Mitoxantron in Kombination mit

Custirsen und Prednison. Auch in der Studie von Saad et al. werden erhebliche Nebenwirkungen (Grad 3/4 bei 60% der Patienten) berichtet, Neutropenien Grad 3/4 wurden bei 10% der Patienten beobachtet.

Zusammenfassend lassen sich für Abirateronacetat im Vergleich zu einer Docetaxel Re-Therapie in der Behandlung des Patientenkollektiv B unter Berücksichtigung einer Nicht-Unterlegenheit von Abirateronacetat hinsichtlich Gesamtüberleben und assoziierter Surrogate, dem fehlenden Nachweises der Verbesserung von Lebensqualität, Linderung von Schmerzen und Reduktion Skelett-assoziiertes Ereignisse der Docetaxel Re-Therapie und dem deutlich überlegenen Verträglichkeitsprofil von Abirateronacetat ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Docetaxel Re-Therapie bei hoher Ergebnissicherheit ableiten.

Für Cabazitaxel gibt es bis dato keine Resultate zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche mittels eines standardisierten Fragebogens erfasst wurden. Mit in die Beurteilung der Lebensqualität spielt auch die Modalität der Verabreichung einer Therapie und der damit verbundene Aufwand. Während Abirateronacetat als Tablette einmal täglich oral eingenommen wird und sich für eine selbständige ambulante Therapie zu Hause eignet erfordert Cabazitaxel als intravenöse Chemotherapie einen gesonderten Termin für die Verabreichung des Medikamentes in der Praxis oder Tagesklinik. Für die an mCRPC erkrankten Patienten, die bereits einen langen und beschwerlichen Krankheitsverlauf erlebt haben, stellt die weitgehende Vermeidung von Arztbesuchen meist einen erheblichen Gewinn an Lebensqualität dar [55]. In der TROPIC-Studie wurde das Schmerzansprechen untersucht. Es lag bei 7,7% für Mitoxantron-Patienten und bei 9,2% für Cabazitaxel-Patienten und war nicht signifikant (p-Wert 0,63). Auch für die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression ergab sich kein signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen [40]. Ein indirekter Vergleich der Schmerzpalliation ist aufgrund der unterschiedlichen Methodik zur Messung der Schmerzen nicht durchführbar. Dennoch zeigt sich im narrativen indirekten Vergleich unter Abirateronacetat eine Schmerzlinderung bei 44% aller Patienten im Vergleich zu Prednison/Prednisolon mit 27%, ein Unterschied, der auch statistisch hochsignifikant war.

Ein indirekter Vergleich der Studienergebnisse der Endpunkte skelettbezogener Ereignisse und Lebensqualität ist aufgrund der fehlenden Erhebung dieser Endpunkte in der TROPIC-Studie nicht möglich. Hinsichtlich des Erleidens einer schwerwiegenden Fatigue zeigten sich Vorteile für Abirateronacetat, wenngleich diese statistisch nicht signifikant waren. Die in der TROPIC-Studie unter Cabazitaxel beobachteten Nebenwirkungen sind zum Teil schwerwiegend und gingen mit einer im Vergleich zu Mitoxantron erhöhten Mortalitätsrate (5% vs. 2%) einher. Von hoher klinischer Relevanz sind vor allem die schwergradigen hämatotoxischen Nebenwirkungen mit Grad 3/4 Neutropenien von 82% aller Patienten und schwergradige Durchfallerkrankungen in 6% der Patienten. Dies ist im deutlichen Unterschied zu den unter Abirateronacetat berichteten Raten (geringere Rate unerwünschter Nebenwirkungen mit Todesfolge 12% vs. 15%, Grad 3/4 Neutropenien < 1% vs. < 1%, Grad 3/4 Durchfälle 1% vs. 1%, jeweils im Vergleich zu Prednison/Prednisolon) zu sehen.

Zusammenfassend lassen sich für Abirateronacetat im Vergleich zu Cabazitaxel unter Berücksichtigung einer mindestens ebenbürtigen Wirksamkeit hinsichtlich Gesamtüberleben und assoziierter Surrogate, dem fehlenden Nachweis der Verbesserung von Lebensqualität und Reduktion Skelett-assoziiertes Ereignisse unter Cabazitaxel und dem deutlich überlegenen Verträglichkeitsprofil von Abirateronacetat ein deutlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Cabazitaxel bei hoher Ergebnissicherheit ableiten.

Abschließend wird festgestellt, dass Abirateronacetat für Patienten mit mCRPC und erneutem Progress unter oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie für beide Patientengruppen, d.h. sowohl für Patienten für die eine Re-Therapie mit Docetaxel aufgrund vorliegender Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber Docetaxel nicht mehr infrage kommt (Kollektiv A, mindestens 75% Anteil an der Zielpopulation) als auch für Patienten, welche grundsätzlich noch für eine weitere Docetaxel-haltige Therapie infrage kommen („Rechallenge“, Kollektiv B, maximal 25% Anteil an der Zielpopulation), einen erheblichen medizinischen, patientenrelevanten Zusatznutzen bietet. Dieser erhebliche Zusatznutzen beruht zum einen auf der vorliegenden Beweislage (RCT mit großer Patientenzahl), zum anderen dem demonstrierten signifikanten Ausmaß der Verbesserung des Gesamtüberlebens, des Ausmaßes der Verbesserung von Lebensqualität, der Schmerzpalliation, der Reduktion skelettaler Ereignisse und einer guten Verträglichkeit gegenüber der Behandlung mit einer palliativen Option wie Dexamethason, Prednison oder Methylprednisolon sowie „Best-Supportive Care“ in der Mehrheit der Zielpopulation. >>

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

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

Tabelle 4-22: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Männer mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist</p> <p>- Kollektiv A: Patienten, die für eine erneute Behandlung nicht in Frage kommen – Zweckmäßige Vergleichstherapie palliative Behandlung mit Dexamethason, Prednison, Prednisolon oder Methylprednisolon sowie „Best Supportive Care“</p>	<p>Insgesamt erheblicher Zusatznutzen.</p> <p><u>Im Einzelnen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erheblicher Zusatznutzen: Verlängerung der Überlebenszeit um 4,6 Monate (15,8 vs. 11,2 Monate, <math>p &lt; 0,0001</math>) [38]</li> <li>- Beträchtlicher Zusatznutzen: Verlängerung des radiografisch progressionsfreien Überlebens um 2,0 Monate (5,6 vs. 3,6 Monate, <math>p &lt; 0,0001</math>) [38]</li> <li>- Beträchtlicher Zusatznutzen: Verlängerung der Zeit bis zur PSA-Progression um 1,9 Monate (8,5 vs. 6,6 Monate, <math>p &lt; 0,0001</math>) [38]</li> <li>- Beträchtlicher Zusatznutzen: PSA-Ansprechrare verbessert um 29% (39% vs. 10%, <math>p &lt; 0,0001</math>) [38]-</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen: Patientenrelevante Verlängerung der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis um 5,0 Monate (9,9 vs. 4,9 Monate, <math>p &lt; 0,0001</math>) [38]</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen: Klinische bedeutende Schmerzminderung um 16% (Patienten im Abirateronacetatarm 45% versus Patienten im Placeboarm 29%, <math>p = 0,0005</math>) [38]</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen: verzögerte Schmerzprogression um 2,7 Monate (7,4 vs. 4,7 Monate, <math>p = 0,0032</math>) [38]</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Abirateronacetat konnte mit Ausnahme der Social/Family Well-Being-Subskala in allen 6 Subskalen des FACT-P-Fragebogens bessere Ergebnisse mit größeren Patientenanteilen bei der Verbesserung des funktionellen Status und einer längere Zeitspanne bis zur Funktionsminderung erzielen. [38]</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen: Gute Verträglichkeit bei weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkung [38]</li> </ul> <p>Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass Abirateronacetat einen erheblichen Zusatznutzen aufweist.</p>
<p>Männer mit mCRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist</p> <p>Kollektiv B: Patienten, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen („Re-Therapie“) – Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	<p>Insgesamt beträchtlicher Zusatznutzen.</p> <p><u>Im Einzelnen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zusatznutzen nicht belegt: Verlängerung der Überlebenszeit um 4,6 Monate[38]</li> <li>- Zusatznutzen nicht belegt: Verlängerung des</li> </ul>

Docetaxel	<p>radiografisch progressionsfreien Überlebens um 2,0 Monate (5,6 vs. 3,6 Monate, <math>p &lt; 0,0001</math>) [38]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zusatznutzen nicht belegt: Verlängerung der Zeit bis zur PSA-Progression um 1,9 Monate (8,5 vs. 6,6 Monate, <math>p &lt; 0,0001</math>) [38]</li> <li>- Zusatznutzen nicht belegt: PSA-Ansprechrage verbessert um 29% (39% vs. 10%, <math>p &lt; 0,0001</math>) [38]</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen: Patientenrelevante Verlängerung der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis um 5,0 Monate (9,9 vs. 4,9 Monate, <math>p &lt; 0,0001</math>) [38]</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen: Klinische bedeutende Schmerzminderung um 16% (Patienten im Abirateronacetatarm 45% versus Patienten im Placeboarm 29%, <math>p = 0,0005</math>); Keine Daten zur Schmerz palliation im Rahmen der Docetaxel-Studien erhoben [38]</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen: verzögerte Schmerzprogression um 2,7 Monate (7,4 vs. 4,7 Monate, <math>p = 0,0032</math>) [38]</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Abirateronacetat konnte mit Ausnahme der Social/Family Well-Being-Subskala in allen 6 Subskalen des FACT-P-Fragebogens bessere Ergebnisse mit größeren Patientenanteilen bei der Verbesserung des funktionellen Status und einer längere Zeitspanne bis zur Funktionsminderung erzielen. Keine Daten zur Lebensqualität im Rahmen der Docetaxel-Studien erhoben [38]</li> <li>- Erheblicher Zusatznutzen: deutlich bessere Verträglichkeit bei weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen von Abirateronacetat im Vergleich zu Docetaxel [38]</li> </ul> <p>Zusammenfassend kann gefolgert werden, dass Abirateronacetat einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweist.</p>
-----------	--

#### 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.*

<<N/A >>

*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 4-23: 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.*

<< Keine der bei der Literaturoauswertung ermittelten randomisierten, kontrollierten Studien verglich Abirateronacetat mit den Vergleichspräparaten Cabazitaxel oder einer Docetaxel Re-Therapie. Daher wurden indirekte Vergleiche durchgeführt, um Abirateronacetat hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit mit Cabazitaxel und der Docetaxel Re-Therapie vergleichen zu können.

Für den indirekten Vergleich von Abirateronacetat mit Cabazitaxel wurden die COU-AA-301-Studie, die eine Kombinationsbehandlung aus Abirateronacetat und Prednison mit einer Prednison-Monotherapie verglich, und die TROPIC-Studie, die eine Kombinationsbehandlung aus Cabazitaxel und Prednison mit einer Kombinationsbehandlung aus Mitoxantron und Prednison verglich, herangezogen [28,40]. Um den indirekten Vergleich zu ermöglichen, wurden der Prednison-Monotherapiearm der COU-AA-301-Studie und der Mitoxantron plus Prednison-Arm der TROPIC-Studie als „Palliativbehandlung“ zusammengefasst und als gemeinsamer Komparator verwendet. Sowohl Prednison als auch Mitoxantron werden als Palliativa verordnet und hinsichtlich der Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben als äquivalent erachtet. Diese Annahme wird durch zwei Studien zusätzlich gestützt, die bei der Literaturoauswertung identifiziert wurden. Diese Studien kamen zu dem Schluss, dass die Kombination aus Mitoxantron und Prednison keine Verbesserung hinsichtlich des Überlebens bewirkt, aber eine bessere und länger anhaltende palliative Reaktion im Vergleich zu einer Prednison-Monotherapie ergibt [56,57].

Für den indirekten Vergleich von Abirateronacetat mit einer Docetaxel Re-Therapie wurden die COU-AA-301-Studie, die eine Kombinationsbehandlung aus Abirateronacetat und Prednison mit einer Prednison-Monotherapie verglich, und die Studie von Saad et al., die eine Kombinationsbehandlung aus Docetaxel und Prednison in Kombination mit Custirsen mit einer Kombinationsbehandlung aus Mitoxantron und Prednison in Kombination mit Custirsen verglich, analysiert [28,41].

Ein indirekter Vergleich zwischen Abirateronacetat und der Docetaxel Re-Therapie ist zwar theoretisch möglich, wurde jedoch aufgrund der im Folgenden beschriebenen Limitationen nicht durchgeführt. Die einzig verfügbare Studie in der Zweitlinientherapie von Docetaxel, die einen Vergleichsarm enthält [41], kann für einen indirekten Vergleich, vor allem aufgrund der geringen Patientenzahlen, nicht für valide Aussagen herangezogen werden. Die Studie wurde desweiteren in nur 10 Zentren ausschließlich in Kanada durchgeführt und stellt die Dreifachtherapien Docetaxel mit Prednison und Custirsen sowie Custirsen mit Prednison und

Mitoxantron gegenüber. Im ersten Studienarm sind nur 21 Patienten, in den zweiten Studienarm 24 Patienten in die Auswertung eingegangen. Um ein Netzwerk zum Therapieschema der COU-AA-301 mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon zu erstellen, muss zudem eine Gruppierung der Therapien Custirsen, Prednison und Mitoxantron erfolgen. Die Therapieeffekte lassen sich somit nicht mehr eindeutig beschreiben, da nur Prednison und Mitoxantron dem palliativen Wirkmechanismus für Patienten mit mCRPC zugeschrieben werden kann. Der zusätzliche Einschluss von Curstisen als Therapiealternative führt somit zu einer zusätzlichen Verzerrung, da nicht sicher differenziert werden kann, welchem Medikament die beobachteten Veränderungen unter Therapie zuzuschreiben sind.

Aufgrund des festgestellten hohen Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene, kann nicht von verlässlichen Studienergebnissen ausgegangen werden, da einige Endpunkte nicht berichtet werden.>>

#### **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.*

<<Da für die Bewertung eines Zusatznutzens gegenüber einer Docetaxel Re-Therapie nur unkontrollierte Studien, die ein hohes Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene und Limitationen aufweisen, zur Verfügung standen, wurde zur Bewertung des Zusatznutzens in diesem Fall auf einen narrativen indirekten Vergleich zurückgegriffen.>>

#### **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.*

<<N/A>>

#### **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

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die*

---

<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.

*verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

<< Primärer Endpunkt der eingereichten Studie war das Gesamtüberleben (OS)/Mortalität. Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Definition und des Fehlens von methodisch bedingten Unschärfen ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung eines Therapieeffekts und damit als valider Endpunkt anerkannt.

Die Surrogatendpunkte wie rPFS (radiografisch progressionsfreies Überleben, gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Progression oder bis zum Tod) und Ansprechen des prostataspezifischen Antigens (gemessen als PSA-Senkung von mindestens 50% gemäß der protokollspezifischen Prostataspezifisches Antigen Working Group [PSAWG]-Kriterien) wurden nicht ausschließlich, sondern zusätzlich zum validen Endpunkt Gesamtüberleben berichtet.

Mit der Darstellung zusätzlicher Endpunkte soll die Verlängerung der Lebenszeit in einen biologischen Kontext gebracht werden und weiteren patientenrelevanten Therapiezielen wie der Reduktion von Morbidiät und Verbesserung der Lebensqualität Rechnung getragen werden.

Diese Surrogatparameter ermöglichen eine Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie und insbesondere PSA gilt als wesentlicher Indikator für die Beurteilung der Krankheitsprogression bei Patienten mit bestehendem Prostatakrebs [58].>>

#### **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.*

<< 3 RCT:

ABIRATERONACETAT

Studie: COU-AA-301

Abiraterone Acetat beim Kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC), der vorher mit einer auf Docetaxel basierenden Chemotherapie behandelt wurde. International Clinical Trials Registry Search Platform 2008 August 27 [cited 2011 Jun 10]; Available from: URL: [http://www.studien.de/includes/studien\\_ausgabe/studien\\_ausgabe.php?STUDIEN\\_ID=509](http://www.studien.de/includes/studien_ausgabe/studien_ausgabe.php?STUDIEN_ID=509)

Cougar Biotechnology Inc. Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy. ClinicalTrials.gov 2009 May 11 [cited 2011 Jun 17]; Available from: URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638690>

Cougar Biotechnology Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. International Clinical Trials Registry Search Platform 2010 June 3 [cited 2011 Jun 10]; Available from: URL: <http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00638690>

Cougar Biotechnology Inc. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. Protocol COU-AA-301; Phase 3 [unveröffentlicht]. 2010 Dec 2. Report No.: EDMS-ERI-16890604.

Cougar Biotechnology Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. EU Clinical Trials Register 2011 [cited 2011 Jun 10]; Available from: URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/components/view.xhtml>

Cougar Biotechnology Inc. Clinical Overview: Abiraterone Acetate With Prednisone or Prednisolone for the Treatment of Patients With Metastatic Advanced Prostate Cancer (Castration-Resistant Prostate Cancer) Who Have Received Prior Chemotherapy Containing a Taxane JNJ-212082 (abiraterone acetate) [unveröffentlicht]. 2011 Jan 11. Report No.: EDMS-ERI-13237684:3.0.

de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, et al. Abiraterone Acetate (AA) plus Low Dose Prednisone (P) Improves Overall Survival (OS) in Patients (PTS) with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC) who have Progressed after Docetaxel-Based Chemotherapy (CHEMO): Results of COU-AA-301, a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase III Study. ANNALS OF ONCOLOGY 2010 Oct;21(S8):3.

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011 May 26;364(21):1995-2005

Harland S, de Bono JS, Haqq C, Staffurth J, Hao Y, Gangnon D, et al. Abiraterone acetate improves functional status in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. 2011.

Logothetis C, de Bono JS, Molina A, Basch EM, Fizazi K, North SA, et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts)

with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): Results from the COU-AA-301 phase III study. J Clin Oncol 2011;29(Suppl):Abstract No. 4520

O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. British journal of cancer 2004 Jun;90(12):2317-25.

Scher HI, Logothetis C, Molina A, Goodman OB, Sternberg CN, Chi KN, et al. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011;29(Suppl 7):Abstract No. 4.

Sternberg CN, Scher H, Molina A, North S, Mainwaring P, Hao Y, et al. Fatigue improvement/reduction with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. 2011.

## CABAZITAXEL

Studie: TROPIC

de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010 Oct;376(9747):1147-54.

de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial (Lancet (2010) 376, (1147-1154)). The Lancet 2011;377(9767):720

## DOCETAXEL

Studie: CUOG Trial P-06c

Saad F, Hotte S, North S, Eigl B, Chi KN, Czaykowski P, et al. Randomized Phase 2 Trial of Custirsen (OGX-011) with Docetaxel or Mitoxantrone in Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: CUOG Trial P06c. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2011 July 25. Clin Cancer Res 2011;17:5765-5773

Saad F, Hotte SJ, North SA, Eigl BJ, Chi KN, Czaykowski P, et al. A phase II randomized study of custirsen (OGX-011) combination therapy in patients with poor-risk hormone

refractory prostate cancer (HRPC) who relapsed on or within six months of 1st-line docetaxel therapy. J Clin Oncol 2008;26(May 20 suppl):abstr 5002.

4 Non-RCTs:

DOCETAXEL Re-Therapie (Ansari 2008)

Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Tanguay JS, Bliss J, Glaholm J. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. Oncology reports 2008;20(4):891-6.

DOCETAXEL Re Therapie (Di Lorenzo 2010)

Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. BJU International 2011 Jan;107(2):234-9

DOCETAXEL Re Therapie (Eymard 2010)

Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, Priou F, Krakowski I, Zannetti A, Thill L, Beuzeboc P. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. BJU international 2010;106(7):974-8.

DOCETAXEL Re-Therapie (Loriot 2010)

Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di PM, Escudier B, Bossi A, Chauchereau A, Fizazi K. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. European Journal of Cancer 2010;46(10):1770-2.

#### 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. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, Eisenberger MA, Higano C, Bubley GJ, Dreicer R, Petrylak D, Kantoff P, Basch E, Kelly WK, Figg WD, Small EJ, Beer TM, Wilding G, Martin A, Hussain M. 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. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148-59.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
3. Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12.
4. Mathew P, Dipaola R. Taxane refractory prostate cancer. *J Urol* 2007;178(3 Pt 2):S36-S41.
5. Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, Priou F, Krakowski I, Zannetti A, Thill L, Beuzeboc P. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic castration-resistant docetaxel-sensitive prostate cancer: a retrospective multicentre study. *BJU international* 2010;106(7):974-8.
6. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Wiegand T, Wolff J, Wöhrmann B. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Online]. In: *Urologenportal*. 10.2009 [Zugriff am 30.06.2011]. URL: [http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa\\_091002.pdf](http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3LLPCa_091002.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-015, Abirateronacetat zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms. 16.07.2011.
8. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology* 1997;50(6):920-8.
9. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health* 2009;12(1):124-9.
10. Carducci MA, Nelson JB, Vogelzang NJ, Mulani P. Determination of clinically meaningful change (CMC) for functional assessment of cancer therapy-prostate (FACT-P). *J Clin Oncol* 2005;23(16S(June 1 Supplement)):8077.

11. Atkinson TM, Mendoza TR, Sit L, Passik S, Scher HI, Cleeland C, Basch E. The Brief Pain Inventory and its "pain at its worst in the last 24 hours" item: clinical trial endpoint considerations. *Pain Med* 2010;11(3):337-46.
12. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1(3):277-99.
13. Barsevick A, Beck SL, Dudley WN, Wong B, Berger AM, Whitmer K, Newhall T, Brown S, Stewart K. Efficacy of an intervention for fatigue and sleep disturbance during cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2010;40(2):200-16.
14. Seyidova-Khoshknabi D, Davis MP, Walsh D. Review article: a systematic review of cancer-related fatigue measurement questionnaires. *Am J Hosp Palliat Care* 2011;28(2):119-29.
15. Schroder FH. Biomarkers and screening for prostate cancer. *Ann Oncol* 2006;17 Suppl 10:x201-x206.
16. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. *European urology* 2011;59(1):61-71.
17. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. *BMJ* 1999;319(7223):1492-5.
18. Higgins JPT, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Online]. In: mrc-bsu. 2011 [Zugriff am 29.09.2011]. URL: <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cochrane/handbook/whnjs.htm>.
19. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 2007;8:16.
20. Engauge Digitizer - Digitizing software [Online]. In: Souceforge.net. 27.04.2009 [Zugriff am 16.09.2011]. URL: <http://digitizer.sourceforge.net/>.
21. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
22. Cougar Biotechnology Inc. Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy [Online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2011 [Zugriff am 29.09.2011]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638690>.
23. Cougar Biotechnology Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy [Online]. In: International Clinical Trials Registry Search Platform.

- 23.08.2011 [Zugriff am 29.09.2011]. URL:  
<http://apps.who.int/trialsearch/trial.aspx?trialid=NCT00638690>.
24. Cougar Biotechnology Inc. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy [Online]. In: EU Clinical Trials Register. 2011 [Zugriff am 29.09.2011]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/components/view.xhtml>.
25. Abiraterone Acetat beim Kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC), der vorher mit einer auf Docetaxel basierenden Chemotherapie behandelt wurde. [Online]. In: International Clinical Trials Registry Search Platform. 27.08.2008 [Zugriff am 29.09.2011]. URL: [http://www.studien.de/includes/studien\\_ausgabe/studien\\_ausgabe.php?STUDIEN\\_ID=509](http://www.studien.de/includes/studien_ausgabe/studien_ausgabe.php?STUDIEN_ID=509).
26. Cougar Biotechnology Inc. Clinical Study Report: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. Protocol COU-AA-301; Phase 3 [unveröffentlicht]. 02.12.2010. Report No. EDMS-ERI-16890604.
27. de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Kheoh T, Haqq C, Molina A, Scher HI. Abiraterone Acetate (AA) plus Low Dose Prednisone (P) Improves Overall Survival (OS) in Patients (PTS) with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC) who have Progressed after Docetaxel-Based Chemotherapy (CHEMO): Results of COU-AA-301, a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase III Study. ANNALS OF ONCOLOGY 2010;21(S8):3.
28. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364(21):1995-2005.
29. Fizazi K, De BJ, Haqq C, Logothetis CC, Jones RJ, Chi K, Kheoh T, Molina A, Scher H. Abiraterone acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Results from COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. European Urology Supplements 2011;10(2):338.
30. Scher HI, Logothetis C, Molina A, Goodman OB, Sternberg CN, Chi KN, Kheoh TS, Haqq CM, Fizazi K, de Bono JS, Patterson H. Improved survival outcomes in clinically relevant patient subgroups from COU-AA-301, a phase III study of abiraterone acetate (AA) plus prednisone (P) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011;29(Suppl 7):Abstract No. 4.

31. Logothetis C, de Bono JS, Molina A, Basch EM, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Gagnon DD, Dhawan R, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Scher HI, Haqq CM. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): Results from the COU-AA-301 phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):Abstract No. 4520.
32. Harland S, de Bono JS, Haqq C, Staffurth J, Hao Y, Gangnon D, Liu C, Sternberg CN, Molina A, Scher HI. Abiraterone acetate improves functional status in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. 2011. European Multidisciplinary Cancer Congress (ECCO-ESMO); Stockholm, Schweden, 23.-27. September, 2011.
33. Sternberg CN, Scher H, Molina A, North S, Mainwaring P, Hao Y, Gangnon D, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS. Fatigue improvement/reduction with abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post-docetaxel: results from the COU-AA-301 phase 3 study. 2011. European Multidisciplinary Cancer Congress (ECCO-ESMO); Stockholm, Schweden, 23.-27. September, 2011.
34. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Jr., Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer - Supplementary Appendix [Online]. In: *N.Engl.J Med.* 26.05.2011 . URL: PM:21612468.
35. Janssen-Cilag GmbH. To what extent data from the ECOG 0-1 status can be extrapolated with ECOG 2? [unveröffentlicht]. 2011
36. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94(2):149-58.
37. Janssen-Cilag GmbH. Patients receiving ZYTIGA reported consistently superior outcomes on patient-reported measures of pain, functional status, and pain (Post-hoc-Analyse). 2011
38. Janssen Research & Development. Statistical Report of Updated Data from Study COU-AA-301: Protocol COU-AA-301; Phase 3; JNJ-212082 (abiraterone acetate)[unveröffentlicht]. 03.06.2011. Report No. EDMS-ERI-23542052:1.0.
39. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, Morrissey M, Johnson BA, Wendt JK, Huber SL. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999;85(5):1186-96.
40. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO, TROPIC I.

Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54.

41. Saad F, Hotte S, North S, Eigel B, Chi KN, Czaykowski P, Wood L, Pollack M, Berry SR, Lattouf JB, Mukherjee SD, Gleave ME, Winquist E. Randomized Phase 2 Trial of Custirsen (OGX-011) with Docetaxel or Mitoxantrone in Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: CUOG Trial P06c. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2011;17:5765-73.
42. Lortot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di PM, Escudier B, Bossi A, Chauchereau A, Fizazi K. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 2010;46(10):1770-2.
43. Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, Perdoni S, Riccardi N, Scagliorini S, Scognamiglio F, Masala D, Ferro M, Palmieri G, Aieta M, Marinelli A, Altieri V, De PS, Carteni G. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2011;107(2):234-9.
44. Ansari J, Hussain SA, Zarkar A, Tanguay JS, Bliss J, Glaholm J. Docetaxel chemotherapy for metastatic hormone refractory prostate cancer as first-line palliative chemotherapy and subsequent re-treatment: Birmingham experience. *Oncology reports* 2008;20(4):891-6.
45. European Medical Agency (EMA) - Committee for medicinal products for human use (CHMP). Scientific Advice Abiraterone acetate (CB7630). 13.12.2007. 22 Seiten.
46. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man (CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr.2) [Online]. In: European Medicines Agency. 2006 [Zugriff am 16.09.2011]. URL: [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).
47. Bublej GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G, . Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3461-7.
48. Michels J, Montemurro T, Murray N, Kollmannsberger C, Nguyen CK. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: does sequence matter? *Cancer* 2006;106(5):1041-6.
49. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Neue Arzneimittel 2011-023: Jevtana® (Cabazitaxel) [Online]. In: AKDAE, Arzneimittelkommission der deutschen

Ärzteschaft - Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer. 2011  
[Zugriff am 14.09.2011]

50. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1(1):34-45.
51. Wirth M, Weissbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Stöckle M, Wenz F, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011. 12.09.2011.
52. European Medical Agency (EMA) - Committee for medicinal products for human use (CHMP). Zytiga (abiraterone). Summary of opinion (initial authorisation). [Online]. 21.07.2011 [Zugriff am 27.07.2011]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002321/WC500109205.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002321/WC500109205.pdf).
53. Food and Drug Administration. ZYTIGA™ (abiraterone acetate) Tablets, NDA No. 202379: Approval Letter [Online]. In: Drugs@FDA. 28.04.2011 [Zugriff am 31.08.2011]. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2011/202379s000ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2011/202379s000ltr.pdf).
54. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical Review of NDA 202379 - Zytiga™ (abiraterone acetate) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer after Prior Chemotherapy. 26.04.2011. 1-108. Report No. Reference ID 2938806. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/202379Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/202379Orig1s000MedR.pdf).
55. Borner M, Scheithauer W, Twelves C, Maroun J, Wilke H. Answering patients' needs: oral alternatives to intravenous therapy. *Oncologist* 2001;6 Suppl 4:12-6.
56. Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *The Journal of urology* 2002;168(6):2439-43.
57. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-64.
58. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433-9.



**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.

**Studien Abirateronacetat****Medline**

<b>Datenbankname:</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	30.August 2011 (letzte Suche)	
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2011 (30.08.2011)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
3	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	73669
4	CTG D PROSTATATUMOREN	73669
5	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	66183
6	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	16158
7	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####./(TI;AB)	5801
8	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	18305
9	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3715
10	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	6790
11	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	11050
12	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	16
13	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	5
14	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	895
15	FT=CRPC/(TI;AB)	339
16	FT=mCRPC/(TI;AB)	34
17	FT=HRPC/(TI;AB)	579
18	FT=MHRPC/(TI;AB)	9
19	FT=AIPC/(TI;AB)	166
20	3 TO 19	94372
21	CT D ABIRATERONE	49
22	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	120
23	FT= CB7598/(TI;AB)	1
24	FT=CB 7598/(TI;AB)	1
25	FT=CB7630/(TI;AB)	5
26	FT=CB 7630/(TI;AB)	2
27	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	2
28	CR=154229-19-3	49

29	21 TO 28	139
30	20 AND 29	132

## Embase

<b>Datenbankname:</b>	Embase
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche:</b>	30.August 2011 (letzte Suche)
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2011 (30.08.2011)
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
32	CT D PROSTATE TUMOR	102133
33	CT D #####CASTRAT#### RESISTAN## PROSTATE CANCER	191
34	CT D CASTRAT### REFRACTORY PROSTATE CANCER	11
35	CT D CASTRAT### REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CANCER	1
36	CT D CASTRATION RECURRENT PROSTATE CANCER	1
37	CT D CASTRATION RESISTANT METASTATIC PRO#TATE CANCER	2
38	CT D HORMONE REFRACTORY PROSTATE CA?	93
39	CT D HORMONE RESISTANT PROSTATE CANCER	10
40	CT D HORMONE RELAPSED PROSTATE CANCER	1
41	CT D HORMONE REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CA?	2
42	CT D ANDROGEN INDEPENDENT PROSTATE?	34
43	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	71128
44	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	18086
45	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####/(TI;AB)	6123
46	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	18719
47	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3915
48	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	7186
49	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	11711
50	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	61
51	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	5
52	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	1422
53	FT=CRPC/(TI;AB)	306
54	FT=mCRPC/(TI;AB)	22
55	FT=HRPC/(TI;AB)	635
56	FT=MHRPC/(TI;AB)	10
57	FT=AIPC/(TI;AB)	170
58	32 TO 57	114324
59	TE=ABIRATERONE?	253
60	CT D ABIRATERONE	172
61	CT D ABIRATERONE ACETATE	175
62	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	110
63	FT= CB7598/(TI;AB)	1
64	FT=CB 7598/(TI;AB)	2
65	FT=CB7630/(TI;AB)	6
66	FT=CB 7630/(TI;AB)	4

67	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	1
68	CR=154229-19-3	131
69	59 TO 68	334
70	58 AND 69	314

## Embase Alert

<b>Datenbankname:</b>	Embase Alert	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	30.August 2011 (letzte Suche)	
<b>Zeitsegment:</b>	2011 (30.06. – 30.08.2011)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
72	UT=PROSTATE ADENOCARCINOMA?	0
73	UT=PROSTATE CANCER	245
74	UT=PROSTATE CARCINOMA	7
75	UT=PROSTATIC #####CARCINOMA#	3
76	UT=PROSTATIC NEOPLASM?	47
77	UT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTAT?	5
78	UT=HORMONE#REFRACTORY CANCER	1
79	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	782
80	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	69
81	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####./(TI;AB)	58
82	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	167
83	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	28
84	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	40
85	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	111
86	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
87	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
88	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	16
89	FT=CRPC/(TI;AB)	22
90	FT=mCRPC/(TI;AB)	2
91	FT=HRPC/(TI;AB)	1
92	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
93	FT=AIPC/(TI;AB)	1
94	72 TO 93	865
95	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	10
96	FT= CB7598/(TI;AB)	0
97	FT=CB 7598/(TI;AB)	0
98	FT=CB7630/(TI;AB)	0
99	FT=CB 7630/(TI;AB)	0
100	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	1
101	95 TO 100	10
102	94 AND 101	9

## Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials

<b>Datenbankname:</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	30.August 2011 (letzte Suche)	
<b>Zeitsegment:</b>	2003-2011 (12.07.2011)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
104	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	2355
105	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	2781
106	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	523
107	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	65
108	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	317
109	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	51
110	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	125
111	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	584
112	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
113	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
114	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	5
115	FT=CRPC/(TI;AB)	12
116	FT=mCRPC/(TI;AB)	4
117	FT=HRPC/(TI;AB)	104
118	FT=MHRPC/(TI;AB)	1
119	FT=AIPC/(TI;AB)	24
120	104 TO 119	3423
121	CT D ABIRATERONE?	0
122	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	0
123	FT= CB7598/(TI;AB)	0
124	FT=CB 7598/(TI;AB)	0
125	FT=CB7630/(TI;AB)	0
126	FT=CB 7630/(TI;AB)	0
127	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	0
128	121 TO 127	0
129	120 AND 128	0

## Cochrane Library: NHS Economic Evaluation Database

<b>Datenbankname:</b>	NHS Economic Evaluation Database	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	30.August 2011 (letzte Suche)	
<b>Zeitsegment:</b>	1995 – 2011 (13.07.2011)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
131	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	83
132	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	96
133	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	17
134	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	2
135	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	4
136	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3
137	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	8
138	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	21
139	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
140	FT=PROSTATATUMOR###/(TI;AB)	0
141	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
142	FT=CRPC/(TI;AB)	0
143	FT=mCRPC/(TI;AB)	0
144	FT=HRPC/(TI;AB)	1
145	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
146	FT=AIPC/(TI;AB)	0
147	131 TO 146	112
148	CT D ABIRATERONE?	0
149	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	0
150	FT= CB7598/(TI;AB)	0
151	FT=CB 7598/(TI;AB)	0
152	FT=CB7630/(TI;AB)	0
153	FT=CB 7630/(TI;AB)	0
154	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	0
155	148 TO 154	0
156	147 AND 155	0

## PsycInfo

<b>Datenbankname:</b>	PsycInfo
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche:</b>	30.August 2011 (letzte Suche)
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2011 (25.08.2011)
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
158	CT D NEOPLASMS AND CT D PROSTATE	787
159	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	1377
160	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	39
161	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	24
162	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	43
163	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	7
164	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	19
165	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	69
166	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
167	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
168	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	3
169	FT=CRPC/(TI;AB)	1
170	FT=mCRPC/(TI;AB)	1
171	FT=HRPC/(TI;AB)	3
172	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
173	FT=AIPC/(TI;AB)	1
174	158 TO 173	1429
175	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	0
176	FT= CB7598/(TI;AB)	0
177	FT=CB 7598/(TI;AB)	0
178	FT=CB7630/(TI;AB)	0
179	FT=CB 7630/(TI;AB)	0
180	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	0
181	175 TO 180	0
182	174 AND 181	0

## BIOSIS Previews

<b>Datenbankname:</b>	Biosis Previews	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	30. August 2011 (letzte Suche)	
<b>Zeitsegment:</b>	1969 – 2011 (25.08.2011)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
184	CT D PROSTAT## CANCER	49818
185	CT D PROSTAT## ADENOCARCINOMA	2173
186	CT D PROSTAT## CARCINOMA#	2665
187	CT D PROSTAT## MALIGNAN?	29
188	CT D PROSTAT## NEOPLAS?	57441
189	CT D PROSTAT## SARCOMA?	11
190	CT D PROSTATE CANCER THERAPY	50
191	CT D PROSTATE CANCER TREATMENT	23
192	CT D PROSTAT## TUMOR#	1060
193	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA	255
194	UT=PROSTAT## CANCER#	3664
195	UT= PROSTAT## CARCINOMA#	561
196	UT=PROSTATE CANCER THERAPY	5
197	UT=PROSTATE CANCER TREATMENT	24
198	UT=PROSTAT## NEOPLAS?	95
199	UT=PROSTAT## TUMOR#	110
200	CT D CASTRATION#RESISTANT METASTATIC DISEASE	1
201	CT D CASTRATION#RESISTANT TUMOR#	1
202	CT D HORMONE REFRACTORY ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE	1
203	CT D HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	27
204	CT D HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	827
205	CT D HORMONE#REFRACTORY ADVANCED PROSTAT?	3
206	CT D HORMONE#RESISTAN## PROSTAT?	35
207	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT HUMAN PROSTAT?	17
208	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	202
209	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT METASTATIC PROSTAT?	6
210	UT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	33
211	UT=HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	4
212	UT=ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	12
213	CT D CASTRATION#REFRACTORY PROSTATE CANCER	7
214	CT D CASTRATION#RESISTANT METASTATIC PROSTATE CANCER	4
215	CT D CASTRATION#RESISTAN#T PROSTATE CANCER	119
216	CT D CASTRATION#RECURRENT PROSTATE CANCER	9
217	CT D CASTRATION#REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CANCER	1
218	CT D CASTRATION#REFRACTORY PROSTATE CANCER	7
219	CT D CASTRATION#RESISTANT PROSTATE CARCINOMA	1
220	CT D HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	827
221	CT D HORMONE#RELAPSED METASTATIC PROSTATE CANCER	2
222	CT D HORMONE#RELAPSED PROSTATE CANCER	2

223	CT D HORMONE#RESISTANT PROSTAT?	32
224	CT D ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTAT?	148
225	UT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	33
226	UT=HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	4
227	UT=HORMONE#RESISTANT PROSTAT?	9
228	UT=ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	12
229	CT D METASTATIC CASTRAT#####RESISTANT PROSTAT## CA?	39
230	CT D METASTATIC CASTRAT#####REFRACTORY PROSTAT## CA?	2
231	CT D METASTATIC HORMONE#RESISTANT PROSTAT## CA?	6
232	CT D METASTATIC HORMONE#REFRACTORY PROSTAT## CA?	39
233	CT D METASTATIC PROSTAT## CA?	439
234	CT D METASTATIC PROSTAT## TUMOR#	6
235	UT=METASTATIC PROSTAT## CA?	53
236	UT=METASTATIC PROSTAT## TUMOR#	1
237	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	63277
238	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	14506
239	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####/(TI;AB)	4581
240	FT=PROSTAT## ?, TUMOR#R#./(TI;AB)	15800
241	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3233
242	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	6010
243	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	9051
244	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	2
245	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
246	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	194
247	FT=CRPC/(TI;AB)	194
248	FT=mCRPC/(TI;AB)	17
249	FT=HRPC/(TI;AB)	482
250	FT=MHRPC/(TI;AB)	8
251	FT=AIPC/(TI;AB)	142
252	184 TO 251	94426
253	CT D ABIRATERONE	37
254	CT D ABIRATERONE ACETATE	50
255	UT=ABIRATERONE	1
256	TE=ABIRATERONE	37
257	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	59
258	FT= CB7598/(TI;AB)	3
259	FT=CB 7598/(TI;AB)	1
260	FT=CB7630/(TI;AB)	3
261	FT=CB 7630/(TI;AB)	2
262	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	0
263	CR=154229-19-3	37
264	253 TO 263	97
265	252 AND 264	85

## Derwent Drug File

<b>Datenbankname:</b>	Derwent Drug File	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	30.August 2011 (letzte Suche)	
<b>Zeitsegment:</b>	1983 – 2011 (25.08.2011)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
267	CT=PROSTATE#CANCER	1
268	SH=NEOPLASIA AND FT=PROSTAT##/(TI;AB)	665
269	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	9644
270	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	2518
271	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	308
272	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	2818
273	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	145
274	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	1034
275	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	1873
276	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
277	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
278	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
279	FT=CRPC/(TI;AB)	99
280	FT=mCRPC/(TI;AB)	10
281	FT=HRPC/(TI;AB)	372
282	FT=MHRPC/(TI;AB)	11
283	FT=AIPC/(TI;AB)	75
284	267 TO 283	12332
285	CT=ABIRATERONE	34
286	CT=ABIRATERONE ACETATE	27
287	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	44
288	FT= CB7598/(TI;AB)	2
289	FT=CB 7598/(TI;AB)	5
290	FT=CB7630/(TI;AB)	1
291	FT=CB 7630/(TI;AB)	9
292	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	0
293	CR=154229-19-3	5
294	285 TO 293	70
295	284 AND 294	55

## SciSearch

<b>Datenbankname:</b>	SciSearch	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	30. August 2011 (letzte Suche)	
<b>Zeitsegment:</b>	1974 – 2011 (26.08.2011)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
297	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA#	172
298	UT=PROSTAT###CANCER#	17727
299	UT=PROSTAT###CARCINOMA#	524
300	UT=PROSTAT## TUMOR#	60
301	UT=PROSTATAKARZINOM#	2
302	UT=PROSTATE-CANCER ###PATIENTS	123
303	UT=PROSTAT## NEOPLAS##	2
304	IT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA#	323
305	IT=PROSTAT###CANCER#	15051
306	IT=PROSTATE CANCER TREATMENT#	17
307	IT=PROSTAT###CARCINOMA#	1301
308	IT=PROSTAT### NEOPLASM?	4294
309	IT=PROSTAT## TUMO#R#	101
310	IT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTATE?	88
311	IT=HORMONE#REFRACTORY PROSTATE?	2
312	IT=HORMONE#RESISTANT PROSTATE?	26
313	IT=ANDROGEN INDEPENDEN#####PROSTATE?	13
314	IT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTAT## CANCER?	87
315	IT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	214
316	IT=HORMONE#RELAPSED PROSTAT## CANCER	1
317	IT=HORMONE#RESISTANT PROSTAT## CANCER?	25
318	IT=HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CARCINOMA	1
319	IT=PROSTATIC CANCER# HORMONE RESISTANT	1
320	IT=ANDROGEN#INDEPENDEN### PROSTATE?	71
321	IT=ANDROGEN-INSENSITIVE PROSTATE CANCER	1
322	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	69489
323	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	13394
324	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####/(TI;AB)	4613
325	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	15892
326	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3293
327	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	6058
328	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	9891
329	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	1
330	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
331	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	6
332	FT=CRPC/(TI;AB)	341
333	FT=mCRPC/(TI;AB)	37
334	FT=HRPC/(TI;AB)	718
335	FT=MHRPC/(TI;AB)	31
336	FT=AIPC/(TI;AB)	204
337	297 TO 336	101554

338	IT=ABIRATERONE?	35
339	UT=ABIRATERONE?	53
340	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	115
341	FT= CB7598/(TI;AB)	1
342	FT=CB 7598/(TI;AB)	1
343	FT=CB7630/(TI;AB)	4
344	FT=CB 7630/(TI;AB)	2
345	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	0
346	338 TO 345	167
347	337 AND 346	150

## Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews

<b>Datenbankname:</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	30. August 2011 (letzte Suche)	
<b>Zeitsegment:</b>	2002-2011 (12.08.2011)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter für Studien verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
349	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	13
350	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	24
351	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	1
352	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	2
353	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	2
354	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	0
355	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	0
356	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	7
357	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
358	FT=PROSTATATUMOR###/(TI;AB)	0
359	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
360	FT=CRPC/(TI;AB)	0
361	FT=mCRPC/(TI;AB)	0
362	FT=HRPC/(TI;AB)	1
363	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
364	FT=AIPC/(TI;AB)	0
365	349 TO 364	27
366	CT D ABIRATERONE	0
367	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	0
368	FT= CB7598/(TI;AB)	0
369	FT=CB 7598/(TI;AB)	0
370	FT=CB7630/(TI;AB)	0
371	FT=CB 7630/(TI;AB)	0
372	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	0
373	366 TO 372	0
374	365 AND 373	0

## Cochrane Library: Database of Abstracts of Reviews of Effects

<b>Datenbankname:</b> Database of Abstracts of Reviews of Effects		
<b>Suchoberfläche:</b> DIMDI		
<b>Datum der Suche:</b> 30.August 2011 (letzte Suche)		
<b>Zeitsegment:</b> 2002 – 2011 (08.07.2011)		
<b>Suchfilter:</b> Kein Suchfilter für Studien verwendet		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
376	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	89
377	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	131
378	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	14
379	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####./(TI;AB)	10
380	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	26
381	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	7
382	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	2
383	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	16
384	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
385	FT=PROSTATATUMOR###/(TI;AB)	0
386	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	1
387	FT=CRPC/(TI;AB)	0
388	FT=mCRPC/(TI;AB)	0
389	FT=HRPC/(TI;AB)	1
390	FT=MHRPC/(TI;AB)	1
391	FT=AIPC/(TI;AB)	0
392	376 TO 391	152
393	CT D ABIRATERONE	0
394	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	0
395	FT= CB7598/(TI;AB)	0
396	FT=CB 7598/(TI;AB)	0
397	FT=CB7630/(TI;AB)	0
398	FT=CB 7630/(TI;AB)	0
399	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	0
400	393 TO 399	0
401	392 AND 400	0

## Cochrane Library: Health Technology Assessment Database

<b>Datenbankname:</b>	Health Technology Assessment Database (INAHTA)	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	30.August 2011 (letzte Suche)	
<b>Zeitsegment:</b>	2003 – 2011 (11.07.2011)	
<b>Suchfilter:</b>		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
403	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	154
404	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	164
405	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	13
406	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	8
407	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	19
408	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	0
409	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	1
410	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	22
411	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
412	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
413	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
414	FT=CRPC/(TI;AB)	1
415	FT=mCRPC/(TI;AB)	0
416	FT=HRPC/(TI;AB)	2
417	FT=MHRPC/(TI;AB)	1
418	FT=AIPC/(TI;AB)	0
419	403 TO 418	181
420	CT D ABIRATERONE?	0
421	FT=ABIRATERON#/(TI;AB)	1
422	FT= CB7598/(TI;AB)	0
423	FT=CB 7598/(TI;AB)	0
424	FT=CB7630/(TI;AB)	0
425	FT=CB 7630/(TI;AB)	0
426	FT=ZYTIGA/(TI;AB)	0
427	420 TO 426	1
428	419 AND 427	1

## Kombination der Ergebnisse aller Datenbanken

430	30 OR 70 OR 102 OR 129 OR 156 OR 182 OR 265 OR 295 OR 347 OR 374 OR 401 OR 428	746
431	Ohne Duplikate	430

Die Literatursuche wurde für den Abschnitt 4.2.3.2 durchgeführt

**Studien Cabazitaxel, Docetaxel, Estramustin, Mitoxantron****Randomisierte Kontrollierte Studien****Medline**

<b>Datenbankname:</b>	Medline
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche:</b>	15.August 2011
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2011 (12.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre*
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche und ergänzt durch eine Maskierung bei randomi#ed, um auch Artikel, die in British English verfasst sind, sicher zu finden.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
3	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	73422
4	CTG D PROSTATATUMOREN	73422
5	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	65793
6	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	16133
7	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	5769
8	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	18224
9	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3699
10	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	6768
11	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	11003
12	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	16
13	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	5
14	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	892
15	FT=CRPC/(TI;AB)	325
16	FT=mCRPC/(TI;AB)	32
17	FT=HRPC/(TI;AB)	578
18	FT=MHRPC/(TI;AB)	9
19	FT=AIPC/(TI;AB)	166
20	3 TO 19	93908
21	TE=DOCETAXEL	5138
22	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
23	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
24	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	6497
25	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
26	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
27	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
28	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
29	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
30	FT=NEOCEL/(TI;AB)	6
31	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
32	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0

33	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
34	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	887
35	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
36	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
37	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
38	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
39	FT=NSC 628503	9
40	FT= RP 56976	17
41	FT= RP56976	14
42	FT=XRP6976	0
43	FT=L01CD02	0
44	CR=114977-28-5	5138
45	21 TO 44	7467
46	CT D MITOXANTRONE	3482
47	TE=MITOXANTRONE	3482
48	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
49	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
50	FT=DHAQ/(TI;AB)	79
51	FT=DHAD/(TI;AB)	56
52	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	156
53	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	44
54	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
55	FT=ELSEP/(TI;AB)	1
56	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
57	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
58	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
59	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
60	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
61	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
62	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4025
63	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
64	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
65	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
66	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	155
67	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
68	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
69	FT=RALENOVA/(TI;AB)	2
70	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
71	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
72	FT=CL 232315	1
73	FT=CL232315	0
74	FT=NSC 301739	15
75	CR= 65271-80-9	3482
76	46 TO 75	5029
77	CT D ESTRAMUSTIN#	915
78	TE=ESTRAMUSTINE	915
79	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
80	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
81	FT=EMCYT/(TI;AB)	19
82	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	194
83	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	919

84	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
85	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
86	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
87	CR=2998-57-4	915
88	77 TO 87	1171
89	TE=4-ACETOXY-13?	23
90	FT=CABAZITAXEL###/(TI;AB)	52
91	FT=JEVTANA/(TI;AB)	2
92	FT=XRP6258	5
93	FT=XRP 6258	1
94	FT=RPR 116258A	1
95	CR=183133-96-2	0
96	89 TO 95	63
97	45 OR 76 OR 88 OR 96	13192
98	20 AND 97	2089
99	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	307569
100	FT=RANDOMI#ED	466564
101	FT=PLACEBO	134411
102	99 TO 101	508018
103	98 AND 102	417
225	CT D HUMANS	11666165
226	CT D ANIMALS	15143134
227	226 NOT (225 AND 226)	3476969
228	103 NOT 227	415
1062	LA=ENGLISH OR LA=GERMAN	16087601
1063	1062 AND 228	389

## Embase

<b>Datenbankname:</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	15.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2011 (12.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre*	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
105	CT D PROSTATE TUMOR	101731
106	CT D #####CASTRAT#### RESISTAN## PROSTATE CANCER	175
107	CT D CASTRAT### REFRACTORY PROSTATE CANCER	11
108	CT D CASTRAT### REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CANCER	1
109	CT D CASTRATION RECURRENT PROSTATE CANCER	1
110	CT D CASTRATION RESISTANT METASTATIC PRO#TATE CANCER	2
111	CT D HORMONE REFRACTORY PROSTATE CA?	91
112	CT D HORMONE RESISTANT PROSTATE CANCER	9
113	CT D HORMONE RELAPSED PROSTATE CANCER	1
114	CT D HORMONE REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CA?	2
115	CT D ANDROGEN INDEPENDENT PROSTATE?	34
116	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	70834
117	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	18052
118	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	6096
119	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	18653
120	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3904
121	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	7156
122	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	11661
123	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	61
124	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	5
125	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	1417
126	FT=CRPC/(TI;AB)	302
127	FT=mCRPC/(TI;AB)	22
128	FT=HRPC/(TI;AB)	636
129	FT=MHRPC/(TI;AB)	10
130	FT=AIPC/(TI;AB)	170
131	106 TO 131	113870
132	CT D DOCETAXEL	21424

133	DN=DOCETAXEL?	195
134	DN=TAXOTERE	2476
135	FT=ASODOCEL	0
136	FT=DOCEFREZ	1
137	FT=DOCETAXEL	21929
138	FT=DOCE'TERE	2
139	FT=DOLECTRAN	0
140	FT=DO#ATAXEL	2
141	FT=DOXETAL	1
142	FT=DOXMIL	0
143	FT=NEOCEL	6
144	FT=ONCOTAXEL	2
145	FT=PLUSTAXANO	0
146	FT=TAUTAX	0
147	FT=TAXOTERE?	3082
148	FT=TAXUBA	0
149	FT=TEXOT	1
150	FT=TRAZOTEVA	0
151	FT=TRIXOTENE	2
152	FT=NSC 628503	26
153	FT= RP 56976	78
154	FT= RP56976	13
155	FT=XRP6976	0
156	FT=L01CD02	0
157	CR=114977-28-5	20574
158	132 TO 157	21983
159	CT D MITOXANTRONE	15629
160	DN=MITOXANTRONE	9
161	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
162	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
163	FT=DHAQ /(TI;AB)	84
164	FT=DHAD /(TI;AB)	75
165	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	168
166	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	63
167	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
168	FT=ELSEP/(TI;AB)	1
169	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
170	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
171	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
172	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0

173	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
174	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
175	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4456
176	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
177	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
178	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
179	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	180
180	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
181	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
182	FT=RALENOVA/(TI;AB)	2
183	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
184	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
185	FT=CL 232315	6
186	FT=CL232315	0
187	FT=NSC 301739	60
188	CR= 65271-80-9	15629
189	DN=NOVANTRON#	856
190	159 TO 189	16166
191	CT D ESTRAMUSTIN#	2172
192	DN= ESTRACYT#	582
193	DN=EMCYT	92
194	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
195	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
196	FT=EMCYT/(TI;AB)	20
197	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	252
198	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1079
199	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
200	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
201	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
202	CR=2998-57-4	2172
203	191 TO 202	2709
204	CT D CABAZITAXEL	126
205	DN=JEVTANA	28
206	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	58
207	FT=JEVTANA/(TI;AB)	2
208	FT= XRP6258	5
209	FT= XRP 6258	31
210	FT= RPR 116258A	8
211	CR=183133-96-2	80
212	204 TO 211	141

213	158 OR 190 OR 203 OR 212	38130
214	131 AND 213	5043
215	FT=RANDOM?/(TI;AB)	604808
216	FT=PLACEBO?	249201
217	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	113743
218	215 TO 217	775747
219	214 AND 219	1026
220	CT D HUMAN	11461982
221	CT D ANIMAL	1184284
222	221 NOT (220 AND 221)	867597
223	219 NOT 222	1025
1099	LA=ENGLISH OR LA=GERMAN	17039875
1100	1099 AND 223	972

## Embase Alert

<b>Datenbankname:</b>	Embase Alert	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	15.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	2011 (13.06. – 12.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre*	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
230	UT=PROSTATE ADENOCARCINOMA?	2
231	UT=PROSTATE CANCER	242
232	UT=PROSTATE CARCINOMA	7
233	UT=PROSTATIC #####CARCINOMA#	1
234	UT=PROSTATIC NEOPLASM?	35
235	UT=CASTRAT####RESISTANT PROSTAT?	6
236	UT=HORMONE#REFRACTORY CANCER	1
237	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	786
238	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	62
239	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####/(TI;AB)	58
240	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	165
241	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###/(TI;AB)	26
242	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	37
243	FT=PROSTAT## ?, METASTA###/(TI;AB)	106
244	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
245	FT=PROSTATATUMOR###/(TI;AB)	0
246	FT=PROSTATAKARZINOM###/(TI;AB)	3
247	FT=CRPC/(TI;AB)	26
248	FT=MCRPC/(TI;AB)	2
249	FT=HRPC/(TI;AB)	0
250	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
251	FT=AIPC/(TI;AB)	1
252	230 TO 251	866
253	UT=DOCETAXEL?	79
254	UT=TAXOTERE	2
255	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
256	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
257	FT=DOCETAX#####/(TI;AB)	185
258	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0

259	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
260	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
261	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
262	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
263	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
264	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
265	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
266	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
267	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	8
268	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
269	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
270	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
271	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
272	FT=NSC 628503	0
273	FT= RP 56976	0
274	FT= RP56976	0
275	FT=XRP6976	0
276	FT=L01CD02	0
277	CR=114977-28-5	0
278	253 TO 277	193
279	UT=MITOXANTRONE	6
280	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
281	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
282	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
283	FT=DHAD/(TI;AB)	0
284	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	2
285	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
286	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
287	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
288	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
289	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
290	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
291	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
292	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
293	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
294	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	24
295	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
296	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
297	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
298	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	1

299	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
300	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
301	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
302	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
303	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
304	FT=CL 232315	0
305	FT=CL232315	0
306	FT=NSC 301739	0
307	CR= 65271-80-9	0
308	279 TO 307	27
309	UT= ESTRAMUSTIN#	1
310	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
311	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
312	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
313	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
314	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	2
315	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
316	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
317	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
318	CR=2998-57-4	0
319	309 TO 318	3
320	UT=CABAZITAXEL	4
321	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	8
322	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
323	FT= XRP6258	0
324	FT= XRP 6258	0
325	FT= RPR 116258A	0
326	CR=183133-96-2	0
327	320 TO 326	8
328	278 OR 308 OR 319 OR 327	217
329	252 AND 328	38
330	FT=RANDOM?/(TI;AB)	5601
331	FT=PLACEBO?	1057
332	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	665
333	330 TO 332	5976
334	329 AND 333	3
335	UT=HUMAN?	1030
336	UT=ANIMAL?	260
337	336 AND (335 AND 336)	4
338	334 NOT 337	3

1067	LA=ENGLISH OR LA=GERMAN	103415
1068	1067 AND 338	3

## Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials

<b>Datenbankname:</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	14. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	2003-2011 (12.07.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre*	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für Cochrane Central Register of Controlled Trials verfügbar. Daher wurde der nachfolgend genannte, für Medline entwickelte Filter benutzt. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche und ergänzt durch eine Maskierung bei randomi#ed, um auch Artikel, die in British English verfasst sind, zu finden. Außerdem wurde DT=RCT, der zweite verfügbare Publikationstyp für randomisierte kontrollierte Studien in der Datenbank zugefügt.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
340	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	2355
341	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	2781
342	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	523
343	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	65
344	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	317
345	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	51
346	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	125
347	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	584
348	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
349	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
350	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	5
351	FT=CRPC/(TI;AB)	12
352	FT=MCRPC/(TI;AB)	4
353	FT=HRPC/(TI;AB)	104
354	FT=MHRPC/(TI;AB)	1
355	FT=AIPC/(TI;AB)	24
356	340 TO 355	3423
357	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
358	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
359	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	1081
360	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
361	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
362	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1

363	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
364	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
365	FT=NEOCEL/(TI;AB)	2
366	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
367	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
368	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
369	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	125
370	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
371	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
372	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
373	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
374	FT=NSC 628503	1
375	FT= RP 56976	3
376	FT= RP56976	0
377	FT=XRP6976	0
378	FT=L01CD02	0
379	357 TO 378	1148
380	CT D MITOXANTRONE	425
381	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
382	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
383	FT=DHAQ/(TI;AB)	1
384	FT=DHAD/(TI;AB)	6
385	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
386	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	4
387	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
388	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
389	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
390	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
391	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
392	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
393	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
394	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
395	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	702
396	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
397	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
398	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
399	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	43
400	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
401	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
402	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0

403	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
404	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
405	FT=CL 232315	0
406	FT=CL232315	0
407	FT=NSC 301739	0
408	380 TO 407	815
409	CT D ESTRAMUSTIN#	118
410	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
411	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
412	FT=EMCYT/(TI;AB)	8
413	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	26
414	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	141
415	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
416	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
417	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
418	409 TO 417	163
419	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	1
420	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
421	FT= XRP6258	0
422	FT= XRP 6258	0
423	FT= RPR 116258A	0
424	419 TO 423	1
425	379 OR 408 OR 418 OR 424	2059
426	356 AND 425	250
427	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	297885
428	DT=RCT	155523
429	FT=RANDOMI#ED	364546
430	FT=PLACEBO	115551
431	427 TO 430	489463
432	426 AND 431	221
433	CT D HUMAN#	376357
434	CT D ANIMAL#	376709
435	433 NOT (433 AND 434)	352
436	432 NOT 435	221
1070	LA=ENGLISH OR LA=GERMAN	612081
1071	1070 AND 436	218

## Cochrane Library: NHS Economic Evaluation Database

<b>Datenbankname:</b>	NHS Economic Evaluation Database	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	15. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1995-2011 (13.07.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre*	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für NHSEED verfügbar. Kein Publikationstyp „Randomized Controlled Trial“ vorhanden. Daher wurde der für EMBASE entwickelte, nur auf Freitext beruhende Filter angewendet, angepasst an DIMDI Suchoberfläche. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] - Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
438	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	83
439	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	96
440	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	17
441	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	2
442	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	4
443	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS####./(TI;AB)	3
444	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	8
445	FT=PROSTAT## ?, METASTA####./(TI;AB)	21
446	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
447	FT=PROSTATATUMOR#/(TI;AB)	0
448	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
449	FT=CRPC/(TI;AB)	0
450	FT=MCRPC/(TI;AB)	0
451	FT=HRPC/(TI;AB)	1
452	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
453	FT=AIPC/(TI;AB)	0
454	438 TO 453	112
455	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
456	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
457	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	60
458	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
459	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
460	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
461	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0

462	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
463	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
464	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
465	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
466	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
467	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	3
468	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
469	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
470	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
471	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
472	FT=NSC 628503	0
473	FT= RP 56976	0
474	FT= RP56976	0
475	FT=XRP6976	0
476	FT=L01CD02	0
477	455 TO 476	60
478	CT D MITOXANTRONE	7
479	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
480	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
481	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
482	FT=DHAD/(TI;AB)	0
483	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
484	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
485	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
486	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
487	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
488	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
489	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
490	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
491	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
492	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
493	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	7
494	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
495	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
496	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
497	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	0
498	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
499	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
500	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
501	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0

502	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
503	FT=CL 232315	0
504	FT=CL232315	0
505	FT=NSC 301739	0
506	478 TO 505	8
507	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
508	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
509	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
510	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
511	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1
512	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
513	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
514	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
515	507 TO 514	1
516	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	0
517	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
518	FT= XRP6258	0
519	FT= XRP 6258	0
520	FT= RPR 116258A	0
521	516 TO 520	0
522	477 OR 506 OR 515 OR 521	68
523	454 AND 522	3
524	FT=RANDOM?/(TI;AB)	5402
525	FT=PLACEBO?	758
526	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	697
527	524 TO 526	5492
528	523 AND 527	2
529	CT D HUMANS	10799
530	CT D ANIMALS	10804
531	530 NOT (529 AND 530)	5
532	528 NOT 531	2
1073	LA=ENGLISH OR LA=GERMAN	11163
1074	1073AND 532	2

## PsycInfo

<b>Datenbankname:</b>	PsycInfo	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	15.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2011 (09.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre*	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für methodisch hochwertige Studien nach Eady 2009 [Eady AM, Wilczynski NL, Haynes RB. PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. J Clin Epidemiol. 2008 Jan;61(1):34-40.] – Strategien zur besten Optimierung von Sensitivität und Spezifität, angepasst an die DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
534	CT D NEOPLASMS AND CT D PROSTATE	784
535	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	1371
536	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	39
537	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	24
538	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	43
539	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	7
540	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	19
541	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	69
542	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
543	FT=PROSTATATUMOR###/(TI;AB)	0
544	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	3
545	FT=CRPC/(TI;AB)	1
546	FT=MCRPC/(TI;AB)	1
547	FT=HRPC/(TI;AB)	3
548	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
549	FT=AIPC/(TI;AB)	1
550	534 TO 549	1423
551	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
552	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
553	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	10
554	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
555	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
556	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
557	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
558	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
559	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
560	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0

561	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
562	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
563	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	0
564	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
565	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
566	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
567	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
568	FT=NSC 628503	0
569	FT= RP 56976	0
570	FT= RP56976	0
571	FT=XRP6976	0
572	FT=L01CD02	0
573	551 TO 572	10
574	CT D MITOXANTRONE	0
575	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
576	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
577	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
578	FT=DHAD/(TI;AB)	1
579	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
580	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
581	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
582	FT=ELSEP/(TI;AB)	1
583	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
584	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
585	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
586	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
587	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
588	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
589	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	70
590	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
591	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
592	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
593	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	2
594	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
595	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
596	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
597	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0

598	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
599	FT=CL 232315	0
600	FT=CL232315	0
601	FT=NSC 301739	0
602	574 TO 601	71
603	CT D ESTRAMUSTIN#	0
604	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
605	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
606	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
607	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
608	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1
609	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
610	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
611	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
612	603 TO 611	1
613	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	0
614	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
615	FT= XRP6258	0
616	FT= XRP 6258	0
617	FT= RPR 116258A	0
618	613 TO 617	0
619	573 OR 602 OR 612 OR 618	79
620	619 AND 550	2
621	FT=CONTROL?/(TI;AB)	388714
622	FT=RANDOM? ASSIGNED/(TI;AB)	19830
623	FT=DOUBLE-BLIND/(TI;AB)	14955
624	621 TO 623	404167
625	624 AND 620	1
626	CT D HUMAN MALES	30876
627	CT D HUMAN FEMALES	97242
628	CT D ANIMALS	232540
629	628 NOT (628 AND (626 OR 627))	232055
630	625 NOT 629	1
1076	LA=ENGLISH OR LA=GERMAN	2922447
1077	630 AND 1076	1

## BIOSIS Previews

<b>Datenbankname:</b>	Biosis Previews	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	15.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1969-2011 (11.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre*	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für Biosis Previews verfügbar. Kein Publikationstyp „Randomized Controlled Trial“ vorhanden. Daher wurde der für EMBASE entwickelte, nur auf Freitext beruhende Filter angewendet. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] - Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
633	CT D PROSTAT## CANCER	49742
634	CT D PROSTAT## ADENOCARCINOMA	2169
635	CT D PROSTAT## CARCINOMA#	2663
636	CT D PROSTAT## MALIGNAN?	29
637	CT D PROSTAT## NEOPLAS?	57354
638	CT D PROSTAT## SARCOMA?	11
639	CT D PROSTATE CANCER THERAPY	50
640	CT D PROSTATE CANCER TREATMENT	23
641	CT D PROSTAT## TUMOR#	1057
642	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA	255
643	UT=PROSTAT## CANCER#	3664
644	UT= PROSTAT## CARCINOMA#	561
645	UT=PROSTATE CANCER THERAPY	5
646	UT=PROSTATE CANCER TREATMENT	24
647	UT=PROSTAT## NEOPLAS?	95
648	UT=PROSTAT## TUMOR#	110
649	CT D CASTRATION#RESISTANT METASTATIC DISEASE	1
650	CT D CASTRATION#RESISTANT TUMOR#	1
651	CT D HORMONE REFRACTORY ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE	1
652	CT D HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	27
653	CT D HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	827
654	CT D HORMONE#REFRACTORY ADVANCED PROSTAT?	3
655	CT D HORMONE#RESISTAN## PROSTAT?	35
656	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT HUMAN PROSTAT?	17
657	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	202
658	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT METASTATIC PROSTAT?	6

659	UT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	33
660	UT=HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	4
661	UT=ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	12
662	CT D CASTRATION#REFRACTORY PROSTATE CANCER	7
663	CT D CASTRATION#RESISTANT METASTATIC PROSTATE CANCER	4
664	CT D CASTRATION#RESISTAN#T PROSTATE CANCER	118
665	CT D CASTRATION#RECURRENT PROSTATE CANCER	9
666	CT D CASTRATION#REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CANCER	1
667	CT D CASTRATION#REFRACTORY PROSTATE CANCER	7
668	CT D CASTRATION#RESISTANT PROSTATE CARCINOMA	1
669	CT D HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	827
670	CT D HORMONE#RELAPSED METASTATIC PROSTATE CANCER	2
671	CT D HORMONE#RELAPSED PROSTATE CANCER	2
672	CT D HORMONE#RESISTANT PROSTAT?	32
673	CT D ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTAT?	148
674	UT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	33
675	UT=HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	4
676	UT=HORMONE#RESISTANT PROSTAT?	9
677	UT=ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	12
678	CT D METASTATIC CASTRAT####RESISTANT PROSTAT## CA?	39
679	CT D METASTATIC CASTRAT####REFRACTORY PROSTAT## CA?	2
680	CT D METASTATIC HORMONE#RESISTANT PROSTAT## CA?	6
681	CT D METASTATIC HORMONE#REFRACTORY PROSTAT## CA?	39
682	CT D METASTATIC PROSTAT## CA?	439
683	CT D METASTATIC PROSTAT## TUMOR#	6
684	UT=METASTATIC PROSTAT## CA?	53
685	UT=METASTATIC PROSTAT## TUMOR#	1
686	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	63191
687	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	14499
688	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	4575
689	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	15783
690	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS####./(TI;AB)	3231
691	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	6005
692	FT=PROSTAT## ?, METASTA####./(TI;AB)	9042
693	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	2
694	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
695	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	194
696	FT=CRPC/(TI;AB)	194
697	FT=mCRPC/(TI;AB)	17
698	FT=HRPC/(TI;AB)	482

699	FT=MHRPC/(TI;AB)	8
700	FT=AIPC/(TI;AB)	142
701	633 TO 700	94313
702	CT D DOCETAXEL	6059
703	CT D TAXOTERE	951
704	TE=DOCETAXEL	6034
705	TE=TAXOTERE	691
706	UT=DOCETAXEL	303
707	UT=TAXOTERE	172
708	UT=DOCETAXOL	4
709	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
710	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
711	FT=DOCETAX#####/(TI;AB)	4663
712	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
713	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
714	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
715	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
716	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
717	FT=NEOCEL/(TI;AB)	7
718	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
719	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
720	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
721	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	757
722	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
723	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
724	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
725	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
726	FT=NSC 628503	12
727	FT= RP 56976	34
728	FT= RP56976	15
729	FT=XRP6976	0
730	FT=L01CD02	0
731	CR=114977-28-5	6601
732	702 TO 731	7090
733	CT D MITOXANTRONE	5714
734	TE=MITOXANTRONE	5699
735	UT=MITOXANTRONE	1523
736	CT D NOVANTRON#	148
737	TE=NOVANTRON#	104
738	UT=NOVANTRON#	35

739	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
740	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
741	FT=DHAQ/(TI;AB)	78
742	FT=DHAD/(TI;AB)	52
743	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	156
744	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	24
745	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
746	FT=ELSEP/(TI;AB)	3
747	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
748	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
749	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
750	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
751	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
752	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
753	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4494
754	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
755	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
756	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
757	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	125
758	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
759	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
760	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
761	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
762	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
763	FT=CL 232315	6
764	FT=CL232315	0
765	FT=NSC 301739	22
766	CR= 65271-80-9	5895
767	733 TO 766	6827
768	CT D ESTRAMUSTIN#	544
769	TE=ESTRAMUSTIN#	541
770	UT=ESTRAMUSTIN#	210
771	CT D ESTRAMUSTIN#	544
772	TE=ESTRAMUSTIN#	541
773	UT=ESTRAMUSTIN#	210
774	CT D EMCYT	3
775	TE=EMCYT	0
776	UT=EMCYT	4
777	CT D ESTRACYT#	175
778	TE=ESTRACYT#	173

779	UT=ESTRACYT#	84
780	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
781	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
782	FT=EMCYT/(TI;AB)	10
783	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	154
784	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	781
785	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
786	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
787	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
788	CR=2998-57-4	542
789	768 TO 788	1067
790	CT D CABAZITAXEL	26
791	UT=CABAZITAXEL	0
792	TE=CABAZITAXEL	0
793	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	21
794	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
795	FT= XRP6258	6
796	FT= XRP 6258	0
797	FT= RPR 116258A	0
798	CR=183133-96-2	1
799	790 TO 798	34
800	732 OR 767 OR 789 OR 799	14545
801	701 AND 800	1860
802	FT=RANDOM?/(TI;AB)	422564
803	FT=PLACEBO?	102610
804	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	77487
805	802 TO 804	479285
806	801 AND 805	213
807	CT D HUMAN	4325675
808	CT D ANIMAL	104702
809	808 NOT (807 AND 808)	78122
810	806 NOT 809	213
1079	LA=ENGLISH OR LA=GERMAN	18105233
1080	810 AND 1079	206

## Derwent Drug File

<b>Datenbankname:</b>	Derwent Drug File	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	15. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1983-2011 (07.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre*	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für Derwent Drug File verfügbar. Kein Publikationstyp „Randomized Controlled Trial“ vorhanden. Daher wurde der für EMBASE entwickelte, nur auf Freitext beruhende Filter angewendet. Der Freitextsuche nach Random? Im Titel und Abstract wurde ausgeweitet auf alle suchbaren Textfelder, um Konferenzabstracts, deren Abstract in der Datenbank nur verkürzt dargestellt wird über die Indexierung mit dem Controlled Term „Random“ winden zu können. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] - Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
812	CT=PROSTATE#CANCER	1
813	SH=NEOPLASIA AND FT=PROSTAT##/(TI;AB)	665
814	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	9623
815	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	2515
816	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####/(TI;AB)	307
817	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	2815
818	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###/(TI;AB)	145
819	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	1033
820	FT=PROSTAT## ?, METASTA###/(TI;AB)	1870
821	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
822	FT=PROSTATATUMOR###/(TI;AB)	0
823	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
824	FT=CRPC/(TI;AB)	99
825	FT=MCRPC/(TI;AB)	10
826	FT=HRPC/(TI;AB)	372
827	FT=MHRPC/(TI;AB)	11
828	FT=AIPC/(TI;AB)	75
829	812 TO 828	12310
830	CT D DOCETAX#L	6558
831	CT D TAXOTERE	1275
832	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0

833	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
834	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	5842
835	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
836	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
837	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
838	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
839	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
840	FT=NEOCEL/(TI;AB)	3
841	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
842	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
843	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
844	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	1366
845	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
846	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
847	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
848	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
849	FT=NSC 628503	13
850	FT= RP 56976	5222
851	FT= RP56976	25
852	FT=XRP6976	0
853	FT=L01CD02	0
854	CR=114977-28-5	2429
856	830 TO 854	7187
857	CT D MITOXANTRONE	5934
858	CT D NOVANTRON#	309
859	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
860	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
861	FT=DHAQ/(TI;AB)	30
862	FT=DHAD/(TI;AB)	75
863	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	45
864	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	30
865	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
866	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
867	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
868	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
869	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
870	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0

871	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
872	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
873	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	5393
874	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
875	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
876	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
877	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	316
878	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
879	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
880	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
881	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
882	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
883	FT=CL 232315	0
884	FT=CL232315	0
885	FT=NSC 301739	12
886	CR= 65271-80-9	1641
887	857 TO 886	6381
888	CT D ESTRAMUSTIN#	486
889	CT D ESTRACYT	84
890	CT D EMCYT	25
891	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
892	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
893	FT=EMCYT/(TI;AB)	28
894	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	88
895	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	642
896	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
897	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
898	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
899	CR=2998-57-4	157
900	888 TO 899	753
901	CT D CABAZITAXEL	7
902	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	8
903	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
904	FT= XRP6258	6
905	FT= XRP 6258	8
906	FT= RPR 116258A	4
907	CR=183133-96-2	0

908	CT D JEVTANA	0
909	901 TO 908	19
910	856 OR 887 OR 900 OR 909	13714
911	829 AND 910	1322
912	FT=RANDOM?/(TI;AB)	144179
913	FT=PLACEBO?	98425
914	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	84834
915	912 TO 914	185070
916	911 AND 915	187
917	CT D HUMAN#	154267
918	CT D ANIMAL?	69200
919	918 NOT (918 AND 917)	65632
920	916 NOT 919	184
1082	LA=ENGLISH OR LA=GERMAN	1333055
1083	920 AND 1082	179

## SciSearch

<b>Datenbankname:</b>	SciSearch	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	15. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2011 (11.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre*	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für SciSearch verfügbar. Kein Publikationstyp „Randomized Controlled Trial“ vorhanden. Daher wurde der für EMBASE entwickelte, nur auf Freitext beruhende Filter angewendet, angepasst an DIMDI Suchoberfläche. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] - Strategien zur Minimierung des Unterschieds zwischen Sensitivität und Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
922	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA#	172
923	UT=PROSTAT###CANCER#	17642
924	UT=PROSTAT###CARCINOMA#	523
925	UT=PROSTAT## TUMOR#	60
926	UT=PROSTATAKARZINOM#	2
927	UT=PROSTATE-CANCER ###PATIENTS	123
928	UT=PROSTAT## NEOPLAS##	2
929	IT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA#	323
930	IT=PROSTAT###CANCER#	15006
931	IT=PROSTATE CANCER TREATMENT#	17
932	IT=PROSTAT###CARCINOMA#	1298
933	IT=PROSTAT### NEOPLASM?	4290
934	IT=PROSTAT## TUMO#R#	101
935	IT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTATE?	88
936	IT=HORMONE#REFRACTORY PROSTATE?	2
937	IT=HORMONE#RESISTANT PROSTATE?	26
938	IT=ANDROGEN INDEPENDEN#####PROSTATE?	13
939	IT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTAT## CANCER?	87
940	IT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	214
941	IT=HORMONE#RELAPSED PROSTAT## CANCER	1
942	IT=HORMONE#RESISTANT PROSTAT## CANCER?	25
943	IT=HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CARCINOMA	1
944	IT=PROSTATIC CANCER# HORMONE RESISTANT	1
945	IT=ANDROGEN#INDEPENDEN### PROSTATE?	70
946	IT=ANDROGEN-INSENSITIVE PROSTATE CANCER	1

947	FT=PROSTAT## ?, CANCER#/(TI;AB)	69332
948	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#/(TI;AB)	13378
949	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####/(TI;AB)	4602
950	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#/(TI;AB)	15852
951	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###/(TI;AB)	3287
952	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#/(TI;AB)	6047
953	FT=PROSTAT## ?, METASTA###/(TI;AB)	9876
954	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	1
955	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
956	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	6
957	FT=CRPC/(TI;AB)	337
958	FT=mCRPC/(TI;AB)	37
959	FT=HRPC/(TI;AB)	718
960	FT=MHRPC/(TI;AB)	31
961	FT=AIPC/(TI;AB)	204
962	922 TO 961	101304
963	UT=DOCETAXEL	2374
964	IT=DOCETAXEL	2060
965	UT=TAXOTERE	395
966	IT=TAXOTERE	103
967	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
968	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
969	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	7695
970	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
971	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
972	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
973	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
974	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
975	FT=NEOCEL/(TI;AB)	5
976	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
977	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
978	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
979	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	895
980	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
981	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
982	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
983	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
984	FT=NSC 628503	52
985	FT= RP 56976	212
986	FT= RP56976	4

987	FT=XRP6976	0
988	FT=L01CD02	0
989	963 TO 988	10082
990	UT=MITOXANTRON#	1373
991	IT=MITOXANTRON#	798
992	UT=NOVANTRON#	19
993	IT=NOVANTRON#	10
994	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
995	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
996	FT=DHAQ/(TI;AB)	68
997	FT=DHAD/(TI;AB)	58
998	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	361
999	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	33
1000	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
1001	FT=ELSEP/(TI;AB)	3
1002	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
1003	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
1004	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
1005	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
1006	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
1007	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
1008	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4406
1009	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
1010	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
1011	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
1012	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	126
1013	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
1014	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
1015	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
1016	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
1017	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
1018	FT=CL 232315	1
1019	FT=CL232315	1
1020	FT=NSC 301739	15
1021	990 TO 1020	6026
1022	UT=ESTRAMUSTIN#	272
1023	IT=ESTRAMUSTIN#	125
1024	UT=ESTRACYT	14
1025	IT=ESTRACYT	2
1026	UT=EMCYT	1

1027	IT=EMCYT	0
1028	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
1029	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
1030	FT=EMCYT/(TI;AB)	9
1031	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	86
1032	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	835
1033	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
1034	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
1035	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
1036	1022 TO 1035	1102
1037	UT=CABAZITAXEL	1
1038	IT=CABAZITAXEL	16
1039	UT=JEVTANA	0
1040	IT=JEVTANA	0
1041	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	40
1042	FT=JEVTANA/(TI;AB)	3
1043	FT= XRP6258	9
1044	FT= XRP 6258	0
1045	FT= RPR 116258A	3
1046	1037 TO 1045	56
1047	989 OR 1021 OR 1036 OR 1046	16294
1048	1047 AND 962	2408
1049	FT=RANDOM?/(TI;AB)	668322
1050	FT=PLACEBO?	139808
1051	FT=DOUBLE-BLIND?/(TI;AB)	83510
1052	1049 TO 1051	748108
1053	1052 AND 1048	381
1054	UT=HUMANS	47286
1055	IT=HUMAN	20148
1056	UT=ANIMALS	7938
1057	IT=ANIMALS	986
1058	(1056 OR 1057) NOT ((1056 OR 1057) AND (1054 OR 1055))	8197
1059	1053 NOT 1058	381
1085	LA=ENGLISH OR LA=GERMAN	29993963
1086	1059 AND 1085	367

**Gesamtzahl Randomisierte Kontrollierte Studien (alle Datenbanken)**

1088	228 OR 223 OR 338 OR 436 OR 532 OR 630 OR 810 OR 920 OR 1059	2418
1089	Ohne Duplikate	1379
1102	1063 OR 1100 OR 1068 OR 1071 OR 1074 OR 1077 OR 1080 OR 1083 OR 1086	2338
1555	Ohne Duplikate= 1089 AND (LA=ENGLISH? OR LA=GERMAN?)	1316
1556*	1555 AND PY>=1998	1156

**\*Begründung der Limitierung der Suche auf 1998 und Folgejahre:**

Diese Limitierung wurde vorgenommen, da die Patientenpopulation der einzuschließenden Studien bereits eine vorangegangene Docetaxel-haltige Behandlung aufweisen muß. Die FDA erteilte Docetaxel (Taxotere®) die Zulassung für Prostatakrebs im Jahr 2004. Um alle relevanten Studien vor der Zulassung von Docetaxel zu erfassen, wurde der Zeitraum 1998 und Folgejahre berücksichtigt. 1998 wurde gewählt, da in einer Versuche ohne Limitierung Docetaxel in den gefundenen RCTs erstmals im Jahr 1998 genannt wird.

## Systematische Reviews/Meta-Analysen

## Medline

<b>Datenbankname:</b>	Medline	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2011 (29.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für systematische Reviews nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – Strategien mit hoher Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
3	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	73669
4	CTG D PROSTATATUMOREN	73669
5	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	66183
6	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	16158
7	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	5801
8	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	18305
9	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS####./(TI;AB)	3715
10	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	6790
11	FT=PROSTAT## ?, METASTA####./(TI;AB)	11050
12	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	16
13	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	5
14	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	895
15	FT=CRPC/(TI;AB)	339
16	FT=mCRPC/(TI;AB)	34
17	FT=HRPC/(TI;AB)	579
18	FT=MHRPC/(TI;AB)	9
19	FT=AIPC/(TI;AB)	166
20	3 TO 19	94372
21	TE=DOCETAXEL	5160
22	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
23	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
24	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	6545
25	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
26	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
27	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
28	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
29	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
30	FT=NEOCEL/(TI;AB)	6

31	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
32	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
33	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
34	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	892
35	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
36	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
37	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
38	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
39	FT=NSC 628503	9
40	FT= RP 56976	17
41	FT= RP56976	14
42	FT=XRP6976	0
43	FT=L01CD02	0
44	CR=114977-28-5	5160
45	21 TO 44	7521
46	CT D MITOXANTRONE	3486
47	TE=MITOXANTRONE	3486
48	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
49	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
50	FT=DHAQ/(TI;AB)	79
51	FT=DHAD/(TI;AB)	56
52	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	156
53	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	44
54	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
55	FT=ELSEP/(TI;AB)	1
56	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
57	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
58	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
59	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
60	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
61	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
62	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4035
63	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
64	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
65	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
66	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	155
67	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
68	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
69	FT=RALENOVA/(TI;AB)	2
70	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0

71	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
72	FT=CL 232315	1
73	FT=CL232315	0
74	FT=NSC 301739	15
75	CR= 65271-80-9	3486
76	46 TO 75	5041
77	CT D ESTRAMUSTIN#	915
78	TE=ESTRAMUSTINE	915
79	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
80	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
81	FT=EMCYT/(TI;AB)	19
82	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	194
83	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	919
84	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
85	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
86	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
87	CR=2998-57-4	915
88	77 TO 87	1171
89	TE=4-ACETOXY-13?	24
90	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	57
91	FT=JEVTANA/(TI;AB)	2
92	FT=XRP6258	5
93	FT=XRP 6258	1
94	FT=RPR 116258A	1
95	CR=183133-96-2	0
96	89 TO 95	69
97	45 OR 76 OR 88 OR 96	13259
98	20 AND 97	2100
1111	1110 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	382
1112	JT=COCHRANE DATABASE SYST REV	7300
1113	FT=SEARCH/(TI;AB)	131080
1114	DT=META-ANALYSIS	28920
1115	FT=MEDLINE/(TI;AB)	40831
1116	FT=SYSTEMATIC REVIEW/(TI;AB)	26610
1117	1112 TO 1116	177101
1118	1117 AND 98	54
1119	1118 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	50

## Embase

<b>Datenbankname:</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2011 (29.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für systematische Reviews nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – Strategien mit hoher Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
105	CT D PROSTATE TUMOR	102099
106	CT D #####CASTRAT#### RESISTAN## PROSTATE CANCER	188
107	CT D CASTRAT### REFRACTORY PROSTATE CANCER	11
108	CT D CASTRAT### REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CANCER	1
109	CT D CASTRATION RECURRENT PROSTATE CANCER	1
110	CT D CASTRATION RESISTANT METASTATIC PRO#TATE CANCER	2
111	CT D HORMONE REFRACTORY PROSTATE CA?	93
112	CT D HORMONE RESISTANT PROSTATE CANCER	9
113	CT D HORMONE RELAPSED PROSTATE CANCER	1
114	CT D HORMONE REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CA?	2
115	CT D ANDROGEN INDEPENDENT PROSTATE?	34
116	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	71109
117	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	18079
118	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	6119
119	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	18714
120	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3915
121	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	7178
122	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	11706
123	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	61
124	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	5
125	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	1422
126	FT=CRPC/(TI;AB)	306
127	FT=mCRPC/(TI;AB)	22
128	FT=HRPC/(TI;AB)	636
129	FT=MHRPC/(TI;AB)	10
130	FT=AIPC/(TI;AB)	170
131	106 TO 131	114288
132	CT D DOCETAXEL	21544

133	DN=DOCETAXEL?	195
134	DN=TAXOTERE	2483
135	FT=ASODOCEL	0
136	FT=DOCEFREZ	1
137	FT=DOCETAXEL	22050
138	FT=DOCE'TERE	2
139	FT=DOLECTRAN	0
140	FT=DO#ATAXEL	2
141	FT=DOXETAL	1
142	FT=DOXMIL	0
143	FT=NEOCEL	6
144	FT=ONCOTAXEL	2
145	FT=PLUSTAXANO	0
146	FT=TAUTAX	0
147	FT=TAXOTERE?	3091
148	FT=TAXUBA	0
149	FT=TEXOT	1
150	FT=TRAZOTEVA	0
151	FT=TRIXOTENE	2
152	FT=NSC 628503	26
153	FT= RP 56976	78
154	FT= RP56976	13
155	FT=XRP6976	0
156	FT=L01CD02	0
157	CR=114977-28-5	20688
158	132 TO 157	22104
159	CT D MITOXANTRONE	15667
160	DN=MITOXANTRONE	9
161	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
162	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
163	FT=DHAQ /(TI;AB)	84
164	FT=DHAD /(TI;AB)	76
165	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	168
166	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	63
167	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
168	FT=ELSEP/(TI;AB)	1
169	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
170	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
171	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
172	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0

173	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
174	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
175	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4465
176	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
177	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
178	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
179	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	180
180	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
181	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
182	FT=RALENOVA/(TI;AB)	2
183	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
184	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
185	FT=CL 232315	6
186	FT=CL232315	0
187	FT=NSC 301739	60
188	CR= 65271-80-9	15667
189	DN=NOVANTRON#	859
190	159 TO 189	16205
191	CT D ESTRAMUSTIN#	2174
192	DN= ESTRACYT#	582
193	DN=EMCYT	92
194	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
195	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
196	FT=EMCYT/(TI;AB)	20
197	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	252
198	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1079
199	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
200	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
201	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
202	CR=2998-57-4	2174
203	191 TO 202	2711
204	CT D CABAZITAXEL	130
205	DN=JEVTANA	29
206	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	59
207	FT=JEVTANA/(TI;AB)	2
208	FT= XRP6258	5
209	FT= XRP 6258	32
210	FT= RPR 116258A	8
211	CR=183133-96-2	84
212	204 TO 211	145

213	158 OR 190 OR 203 OR 212	38287
214	131 AND 213	5064
1127	CT=META-ANALYSIS	51199
1128	FT=META-ANALYSIS/(TI;AB)	33513
1129	FT=MEDLINE/(TI;AB)	44181
1130	FT=SYSTEMATIC REVIEW/(TI;AB)	27000
1131	1127 TO 1130	110938
1132	1131 AND 214	141
1133	1132 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	135

## Embase Alert

<b>Datenbankname:</b>	Embase Alert	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	2011 (29.06. – 29.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	<p>Filter für systematische Reviews nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – Strategien mit hoher Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.</p> <p>Anpassung des Filters an Gegebenheiten: Meta-Analysis (Subject Heading) wurde weggelassen, da in EMBASE Alert nicht vorhanden. Stattdessen wurde die Freitextsuche nach „meta-analysis“ auf alle suchbaren Textfelder erweitert, um auch „uncontrolled terms“ zu finden.</p>	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
230	UT=PROSTATE ADENOCARCINOMA?	1
231	UT=PROSTATE CANCER	243
232	UT=PROSTATE CARCINOMA	7
233	UT=PROSTATIC #####CARCINOMA#	3
234	UT=PROSTATIC NEOPLASM?	46
235	UT=CASTRAT####RESISTANT PROSTAT?	5
236	UT=HORMONE#REFRACTORY CANCER	1
237	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	783
238	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	72
239	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	59
240	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	168
241	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	28
242	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	42
243	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	111
244	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
245	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
246	FT=PROSTATAKARZINOM##/(TI;AB)	16
247	FT=CRPC/(TI;AB)	21
248	FT=MCRPC/(TI;AB)	2
249	FT=HRPC/(TI;AB)	0
250	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
251	FT=AIPC/(TI;AB)	1
252	230 TO 251	868
253	UT=DOCETAXEL?	79
254	UT=TAXOTERE	2
255	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0

256	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
257	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	178
258	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
259	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
260	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
261	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
262	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
263	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
264	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
265	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
266	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
267	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	8
268	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
269	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
270	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
271	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
272	FT=NSC 628503	0
273	FT= RP 56976	0
274	FT= RP56976	0
275	FT=XRP6976	0
276	FT=L01CD02	0
277	CR=114977-28-5	0
278	253 TO 277	187
279	UT=MITOXANTRONE	4
280	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
281	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
282	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
283	FT=DHAD/(TI;AB)	1
284	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	1
285	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
286	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
287	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
288	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
289	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
290	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
291	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
292	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
293	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
294	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	27
295	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0

296	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
297	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
298	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	1
299	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
300	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
301	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
302	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
303	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
304	FT=CL 232315	0
305	FT=CL232315	0
306	FT=NSC 301739	0
307	CR= 65271-80-9	0
308	279 TO 307	29
309	UT= ESTRAMUSTIN#	0
310	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
311	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
312	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
313	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
314	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	3
315	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
316	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
317	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
318	CR=2998-57-4	0
319	309 TO 318	3
320	UT=CABAZITAXEL	4
321	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	8
322	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
323	FT= XRP6258	0
324	FT= XRP 6258	0
325	FT= RPR 116258A	0
326	CR=183133-96-2	0
327	320 TO 326	8
328	278 OR 308 OR 319 OR 327	212
329	252 AND 328	34
1141	FT=META-ANALYSIS	756
1142	FT=MEDLINE/(TI;AB)	548
1143	FT=SYSTEMATIC REVIEW/(TI;AB)	676
1144	1141 TO 1143	1449
1145	329 AND 1144	0
1146	1145 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	0



## Cochrane Library: Cochrane Database of Systematic Reviews

<b>Datenbankname:</b>	Cochrane Database of Systematic Reviews	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	2002-2011 (12.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter eingesetzt, da die Datenbank nur systematische Reviews enthält.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1148	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	13
1149	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	24
1150	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	1
1151	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	2
1152	FT=PROSTAT## ?, TUMOR#./(TI;AB)	2
1153	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	0
1154	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	0
1155	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	7
1156	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
1157	FT=PROSTATATUMOR#/(TI;AB)	0
1158	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
1159	FT=CRPC/(TI;AB)	0
1160	FT=MCRPC/(TI;AB)	0
1161	FT=HRPC/(TI;AB)	1
1162	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
1163	FT=AIPC/(TI;AB)	0
1164	1148 TO 1163	27
1165	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
1166	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
1167	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	3
1168	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
1169	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
1170	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
1171	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
1172	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
1173	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
1174	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
1175	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
1176	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
1177	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	0
1178	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
1179	FT=TEXOT/(TI;AB)	0

1180	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
1181	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
1182	FT=NSC 628503	0
1183	FT= RP 56976	0
1184	FT= RP56976	0
1185	FT=XRP6976	0
1186	FT=L01CD02	0
1187	1165 TO 1186	3
1188	CT D MITOXANTRONE?	3
1189	CT D NOVANTRON?	3
1190	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
1191	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
1192	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
1193	FT=DHAD/(TI;AB)	0
1194	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
1195	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
1196	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
1197	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
1198	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
1199	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
1200	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
1201	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
1202	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
1203	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
1204	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4
1205	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
1206	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
1207	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
1208	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	0
1209	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
1210	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
1211	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
1212	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
1213	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
1214	FT=CL 232315	0
1215	FT=CL232315	0
1216	FT=NSC 301739	0
1217	1188 TO 1216	4
1218	CT D ESTRAMUSTIN#	0
1219	CT D ESTRACYT	0

1220	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
1221	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
1222	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
1223	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
1224	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1
1225	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
1226	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
1227	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
1228	1218 TO 1227	1
1229	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	0
1230	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
1231	FT= XRP6258	0
1232	FT= XRP 6258	0
1233	FT= RPR 116258A	0
1234	1229 TO 1233	0
1235	1187 OR 1217 OR 1228 OR 1234	6
1236	1235 AND 1164	1
1237	1236 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	1

## Cochrane Library: Database of Abstracts of Reviews of Effects

<b>Datenbankname:</b>	Database of Abstracts of Reviews of Effects	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	2002-2011 (08.07.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter eingesetzt, da die Datenbank primär auf systematische Reviews fokussiert ist.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1239	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	89
1240	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	131
1241	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	14
1242	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	10
1243	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	26
1244	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	7
1245	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	2
1246	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	16
1247	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
1248	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
1249	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	1
1250	FT=CRPC/(TI;AB)	0
1251	FT=MCRPC/(TI;AB)	0
1252	FT=HRPC/(TI;AB)	1
1253	FT=MHRPC/(TI;AB)	1
1254	FT=AIPC/(TI;AB)	0
1255	1139 TO 1154	152
1256	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
1257	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
1258	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	61
1259	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
1260	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
1261	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
1262	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
1263	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
1264	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
1265	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
1266	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
1267	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
1268	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	4
1269	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
1270	FT=TEXOT/(TI;AB)	0

1271	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
1272	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
1273	FT=NSC 628503	0
1274	FT= RP 56976	0
1275	FT= RP56976	0
1276	FT=XRP6976	0
1277	FT=L01CD02	0
1278	1156 TO 1177	62
1279	CT D MITOXANTRONE?	3
1280	CT D NOVANTRON?	3
1281	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
1282	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
1283	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
1284	FT=DHAD/(TI;AB)	1
1285	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
1286	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
1287	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
1288	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
1289	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
1290	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
1291	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
1292	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
1293	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
1294	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
1295	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	16
1296	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
1297	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
1298	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
1299	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	0
1300	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
1301	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
1302	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
1303	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
1304	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
1305	FT=CL 232315	0
1306	FT=CL232315	0
1307	FT=NSC 301739	0
1308	1279 TO 1307	17
1309	CT D ESTRAMUSTIN?	1
1310	CT D ESTRACYT	1

1311	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
1312	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
1313	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
1314	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
1315	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	3
1316	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
1317	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
1318	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
1319	1309 TO 1319	3
1320	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	0
1321	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
1322	FT= XRP6258	0
1323	FT= XRP 6258	0
1324	FT= RPR 116258A	0
1325	1320 TO 1324	0
1326	1278 OR 1308 OR 1319 OR 1325	76
1327	1326 AND 1255	4
1367	1327 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	4

## PsycInfo

<b>Datenbankname:</b>	PsycInfo
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2011 (25.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre
<b>Suchfilter:</b>	Filter für systematische Reviews nach Eady 2009 [Eady AM, Wilczynski NL, Haynes RB. PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. J Clin Epidemiol. 2008 Jan;61(1):34-40.] – Strategien mit hoher Spezifität (kleiner Abfall der Spezifität mit substantiellem Gewinn an Sensitivität), angepasst an DIMDI-Suchoberfläche.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
534	CT D NEOPLASMS AND CT D PROSTATE	787
535	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	1377
536	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	39
537	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	24
538	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	43
539	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS####./(TI;AB)	7
540	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	19
541	FT=PROSTAT## ?, METASTA####./(TI;AB)	69
542	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
543	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
544	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	3
545	FT=CRPC/(TI;AB)	1
546	FT=MCRPC/(TI;AB)	1
547	FT=HRPC/(TI;AB)	3
548	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
549	FT=AIPC/(TI;AB)	1
550	534 TO 549	1429
551	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
552	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
553	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	10
554	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
555	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
556	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
557	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
558	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
559	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
560	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
561	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
562	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0

563	FT=TAXOTERE?(TI;AB)	0
564	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
565	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
566	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
567	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
568	FT=NSC 628503	0
569	FT= RP 56976	0
570	FT= RP56976	0
571	FT=XRP6976	0
572	FT=L01CD02	0
573	551 TO 572	10
574	CT D MITOXANTRONE	0
575	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
576	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
577	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
578	FT=DHAD/(TI;AB)	1
579	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
580	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
581	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
582	FT=ELSEP/(TI;AB)	1
583	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
584	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
585	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
586	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
587	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
588	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
589	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	71
590	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
591	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
592	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
593	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	2
594	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
595	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
596	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
597	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
598	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
599	FT=CL 232315	0
600	FT=CL232315	0
601	FT=NSC 301739	0
602	574 TO 601	72

603	CT D ESTRAMUSTIN#	0
604	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
605	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
606	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
607	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
608	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1
609	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
610	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
611	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
612	603 TO 611	1
613	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	0
614	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
615	FT= XRP6258	0
616	FT= XRP 6258	0
617	FT= RPR 116258A	0
618	613 TO 617	0
619	573 OR 602 OR 612 OR 618	80
620	619 AND 550	2
1334	FT=META-ANALYSIS/(TI;AB)	9597
1335	FT=EFFECTIVENESS/(TI;AB)	83667
1336	FT=SEARCH/(TI;AB)	36109
1337	1334 TO 1336	126060
1338	1337 AND 620	0
1339	1338 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	0

## BIOSIS Previews

<b>Datenbankname:</b>	Biosis Previews	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1969-2011 (25.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für Biosis Previews verfügbar. Kein Publikationstyp „Meta-Analysis“ in der Datenbank vorhanden. Daher wurde der für EMBASE entwickelte Filter angewendet. Filter für systematische Reviews/Meta-Analysen nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – – Strategien mit hoher Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
633	CT D PROSTAT## CANCER	49818
634	CT D PROSTAT## ADENOCARCINOMA	2173
635	CT D PROSTAT## CARCINOMA#	2665
636	CT D PROSTAT## MALIGNAN?	29
637	CT D PROSTAT## NEOPLAS?	57441
638	CT D PROSTAT## SARCOMA?	11
639	CT D PROSTATE CANCER THERAPY	50
640	CT D PROSTATE CANCER TREATMENT	23
641	CT D PROSTAT## TUMOR#	1060
642	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA	255
643	UT=PROSTAT## CANCER#	3664
644	UT= PROSTAT## CARCINOMA#	561
645	UT=PROSTATE CANCER THERAPY	5
646	UT=PROSTATE CANCER TREATMENT	24
647	UT=PROSTAT## NEOPLAS?	95
648	UT=PROSTAT## TUMOR#	110
649	CT D CASTRATION#RESISTANT METASTATIC DISEASE	1
650	CT D CASTRATION#RESISTANT TUMOR#	1
651	CT D HORMONE REFRACTORY ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE	1
652	CT D HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	27
653	CT D HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	827
654	CT D HORMONE#REFRACTORY ADVANCED PROSTAT?	3
655	CT D HORMONE#RESISTAN## PROSTAT?	35
656	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT HUMAN PROSTAT?	17
657	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	202

658	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT METASTATIC PROSTAT?	6
659	UT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	33
660	UT=HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	4
661	UT=ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	12
662	CT D CASTRATION#REFRACTORY PROSTATE CANCER	7
663	CT D CASTRATION#RESISTANT METASTATIC PROSTATE CANCER	4
664	CT D CASTRATION#RESISTAN#T PROSTATE CANCER	119
665	CT D CASTRATION#RECURRENT PROSTATE CANCER	9
666	CT D CASTRATION#REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CANCER	1
667	CT D CASTRATION#REFRACTORY PROSTATE CANCER	7
668	CT D CASTRATION#RESISTANT PROSTATE CARCINOMA	1
669	CT D HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	827
670	CT D HORMONE#RELAPSED METASTATIC PROSTATE CANCER	2
671	CT D HORMONE#RELAPSED PROSTATE CANCER	2
672	CT D HORMONE#RESISTANT PROSTAT?	32
673	CT D ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTAT?	148
674	UT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	33
675	UT=HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	4
676	UT=HORMONE#RESISTANT PROSTAT?	9
677	UT=ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	12
678	CT D METASTATIC CASTRAT#####RESISTANT PROSTAT## CA?	39
679	CT D METASTATIC CASTRAT#####REFRACTORY PROSTAT## CA?	2
680	CT D METASTATIC HORMONE#RESISTANT PROSTAT## CA?	6
681	CT D METASTATIC HORMONE#REFRACTORY PROSTAT## CA?	39
682	CT D METASTATIC PROSTAT## CA?	439
683	CT D METASTATIC PROSTAT## TUMOR#	6
684	UT=METASTATIC PROSTAT## CA?	53
685	UT=METASTATIC PROSTAT## TUMOR#	1
686	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	63277
687	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	14506
688	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####/(TI;AB)	4581
689	FT=PROSTAT## ?, TUMOR#R#./(TI;AB)	15800
690	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3233
691	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	6010
692	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	9051
693	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	2
694	FT=PROSTATAATUMOR##/(TI;AB)	0
695	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	194
696	FT=CRPC/(TI;AB)	194
697	FT=mCRPC/(TI;AB)	17

698	FT=HRPC/(TI;AB)	482
699	FT=MHRPC/(TI;AB)	8
700	FT=AIPC/(TI;AB)	142
701	633 TO 700	94426
702	CT D DOCETAXEL	6071
703	CT D TAXOTERE	952
704	TE=DOCETAXEL	6046
705	TE=TAXOTERE	692
706	UT=DOCETAXEL	303
707	UT=TAXOTERE	172
708	UT=DOCETAXOL	4
709	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
710	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
711	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	4677
712	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
713	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
714	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
715	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
716	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
717	FT=NEOCEL/(TI;AB)	7
718	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
719	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
720	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
721	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	758
722	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
723	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
724	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
725	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
726	FT=NSC 628503	12
727	FT= RP 56976	34
728	FT= RP56976	15
729	FT=XRP6976	0
730	FT=L01CD02	0
731	CR=114977-28-5	6614
732	702 TO 731	7109
733	CT D MITOXANTRONE	5722
734	TE=MITOXANTRONE	5707
735	UT=MITOXANTRONE	1523
736	CT D NOVANTRON#	148
737	TE=NOVANTRON#	104

738	UT=NOVANTRON#	35
739	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
740	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
741	FT=DHAQ/(TI;AB)	78
742	FT=DHAD/(TI;AB)	52
743	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	156
744	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	24
745	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
746	FT=ELSEP/(TI;AB)	3
747	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
748	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
749	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
750	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
751	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
752	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
753	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4499
754	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
755	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
756	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
757	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	125
758	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
759	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
760	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
761	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
762	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
763	FT=CL 232315	6
764	FT=CL232315	0
765	FT=NSC 301739	22
766	CR= 65271-80-9	5903
767	733 TO 766	6835
768	CT D ESTRAMUSTIN#	545
769	TE=ESTRAMUSTIN#	542
770	UT=ESTRAMUSTIN#	210
771	CT D ESTRAMUSTIN#	545
772	TE=ESTRAMUSTIN#	542
773	UT=ESTRAMUSTIN#	210
774	CT D EMCYT	3
775	TE=EMCYT	0
776	UT=EMCYT	4
777	CT D ESTRACYT#	175

778	TE=ESTRACYT#	173
779	UT=ESTRACYT#	84
780	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
781	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
782	FT=EMCYT/(TI;AB)	10
783	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	154
784	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	781
785	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
786	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
787	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
788	CR=2998-57-4	543
789	768 TO 788	1068
790	CT D CABAZITAXEL	27
791	UT=CABAZITAXEL	0
792	TE=CABAZITAXEL	0
793	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	21
794	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
795	FT= XRP6258	6
796	FT= XRP 6258	0
797	FT= RPR 116258A	0
798	CR=183133-96-2	1
799	790 TO 798	35
800	732 OR 767 OR 789 OR 799	14573
801	701 AND 800	1863
1342	CT=META-ANALYSIS	8754
1343	FT=META-ANALYSIS/(TI;AB)	19847
1344	FT=MEDLINE/(TI;AB)	15281
1345	FT=SYSTEMATIC REVIEW/(TI;AB)	11829
1346	1342 TO 1345	39468
1347	1346 AND 801	15
1348	1347 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	15

## Derwent Drug File

<b>Datenbankname:</b>	Derwent Drug File	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	2010 – 2011 (29.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für Derwent Drug File verfügbar. Kein Publikationstyp „Meta-Analysis“ in der Datenbank vorhanden. Daher wurde der für EMBASE entwickelte Filter angewendet. Filter für systematische Reviews/Meta-Analysen nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – Strategien mit hoher Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
812	CT=PROSTATE#CANCER	1
813	SH=NEOPLASIA AND FT=PROSTAT##/(TI;AB)	665
814	FT=PROSTAT## ?, CANCER#/(TI;AB)	9644
815	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#/(TI;AB)	2518
816	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####/(TI;AB)	308
817	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#/(TI;AB)	2818
818	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###/(TI;AB)	145
819	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#/(TI;AB)	1034
820	FT=PROSTAT## ?, METASTA###/(TI;AB)	1873
821	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
822	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
823	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
824	FT=CRPC/(TI;AB)	99
825	FT=MCRPC/(TI;AB)	10
826	FT=HRPC/(TI;AB)	372
827	FT=MHRPC/(TI;AB)	11
828	FT=AIPC/(TI;AB)	75
829	812 TO 828	12332
830	CT D DOCETAX#L	6607
831	CT D TAXOTERE	1279
832	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
833	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
834	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	5887
835	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
836	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
837	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1

838	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
839	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
840	FT=NEOCEL/(TI;AB)	3
841	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
842	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
843	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
844	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	1369
845	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
846	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
847	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
848	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
849	FT=NSC 628503	13
850	FT= RP 56976	5265
851	FT= RP56976	25
852	FT=XRP6976	0
853	FT=L01CD02	0
854	CR=114977-28-5	2429
856	830 TO 855	7242
857	CT D MITOXANTRONE	5941
858	CT D NOVANTRON#	309
859	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
860	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
861	FT=DHAQ/(TI;AB)	30
862	FT=DHAD/(TI;AB)	75
863	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	45
864	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	30
865	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
866	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
867	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
868	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
869	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
870	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
871	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
872	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
873	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	5398
874	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
875	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
876	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
877	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	316
878	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2

879	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
880	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
881	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
882	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
883	FT=CL 232315	0
884	FT=CL232315	0
885	FT=NSC 301739	12
886	CR= 65271-80-9	1641
887	857 TO 886	6389
888	CT D ESTRAMUSTIN#	487
889	CT D ESTRACYT	84
890	CT D EMCYT	25
891	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
892	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
893	FT=EMCYT/(TI;AB)	28
894	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	88
895	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	642
896	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
897	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
898	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
899	CR=2998-57-4	157
900	888 TO 899	754
901	CT D CABAZITAXEL	8
902	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	8
903	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
904	FT= XRP6258	6
905	FT= XRP 6258	8
906	FT= RPR 116258A	4
907	CR=183133-96-2	0
908	CT D JEVTANA	0
909	901 TO 908	20
910	856 OR 887 OR 900 OR 909	13775
911	829 AND 910	1326
1350	CT=META-ANALYSIS	4727
1351	FT=META-ANALYSIS/(TI;AB)	4571
1352	FT=MEDLINE/(TI;AB)	119
1353	FT=SYSTEMATIC REVIEW/(TI;AB)	1695
1354	1350 TO 1353	6561
1355	1354 AND 911	6
1356	1355 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	6



## SciSearch

<b>Datenbankname:</b>	SciSearch	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2011 (26.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für SciSearch verfügbar. Weder Subject Heading noch Publikationstyp „Meta-Analysis“ in der Datenbank vorhanden. Daher wurde der für EMBASE entwickelte Filter angepasst (Index term und uncontrolled term „Meta-Analysis“). Auch angepasst an DIMDI Suchoberfläche. Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006 Oct;94(4):451-5.] – Strategien mit hoher Spezifität, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
922	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA#	172
923	UT=PROSTAT###CANCER#	17727
924	UT=PROSTAT###CARCINOMA#	524
925	UT=PROSTAT## TUMOR#	60
926	UT=PROSTATAKARZINOM#	2
927	UT=PROSTATE-CANCER ###PATIENTS	123
928	UT=PROSTAT## NEOPLAS##	2
929	IT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA#	323
930	IT=PROSTAT###CANCER#	15051
931	IT=PROSTATE CANCER TREATMENT#	17
932	IT=PROSTAT###CARCINOMA#	1301
933	IT=PROSTAT### NEOPLASM?	4294
934	IT=PROSTAT## TUMO#R#	101
935	IT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTATE?	88
936	IT=HORMONE#REFRACTORY PROSTATE?	2
937	IT=HORMONE#RESISTANT PROSTATE?	26
938	IT=ANDROGEN INDEPENDEN#####PROSTATE?	13
939	IT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTAT## CANCER?	87
940	IT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	214
941	IT=HORMONE#RELAPSED PROSTAT## CANCER	1
942	IT=HORMONE#RESISTANT PROSTAT## CANCER?	25
943	IT=HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CARCINOMA	1
944	IT=PROSTATIC CANCER# HORMONE RESISTANT	1
945	IT=ANDROGEN#INDEPENDEN### PROSTATE?	71

946	IT=ANDROGEN-INSENSITIVE PROSTATE CANCER	1
947	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	69489
948	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	13394
949	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####/(TI;AB)	4613
950	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	15892
951	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###/(TI;AB)	3293
952	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	6058
953	FT=PROSTAT## ?, METASTA###/(TI;AB)	9891
954	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	1
955	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
956	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	6
957	FT=CRPC/(TI;AB)	341
958	FT=mCRPC/(TI;AB)	37
959	FT=HRPC/(TI;AB)	718
960	FT=MHRPC/(TI;AB)	31
961	FT=AIPC/(TI;AB)	204
962	922 TO 961	101554
963	UT=DOCETAXEL	2389
964	IT=DOCETAXEL	2064
965	UT=TAXOTERE	396
966	IT=TAXOTERE	103
967	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
968	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
969	FT=DOCETAX#####/(TI;AB)	7706
970	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
971	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
972	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
973	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
974	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
975	FT=NEOCEL/(TI;AB)	5
976	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
977	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
978	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
979	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	895
980	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
981	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
982	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
983	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
984	FT=NSC 628503	52
985	FT= RP 56976	212

986	FT= RP56976	4
987	FT=XRP6976	0
988	FT=L01CD02	0
989	963 TO 988	10105
990	UT=MITOXANTRON#	1378
991	IT=MITOXANTRON#	800
992	UT=NOVANTRON#	19
993	IT=NOVANTRON#	10
994	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
995	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
996	FT=DHAQ/(TI;AB)	69
997	FT=DHAD/(TI;AB)	58
998	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	362
999	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	33
1000	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
1001	FT=ELSEP/(TI;AB)	3
1002	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
1003	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
1004	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
1005	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
1006	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
1007	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
1008	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4413
1009	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
1010	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
1011	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
1012	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	126
1013	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
1014	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
1015	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
1016	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
1017	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
1018	FT=CL 232315	1
1019	FT=CL232315	1
1020	FT=NSC 301739	15
1021	990 TO 1020	6039
1022	UT=ESTRAMUSTIN#	273
1023	IT=ESTRAMUSTIN#	125
1024	UT=ESTRACYT	14
1025	IT=ESTRACYT	2

1026	UT=EMCYT	1
1027	IT=EMCYT	0
1028	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
1029	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
1030	FT=EMCYT/(TI;AB)	9
1031	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	86
1032	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	835
1033	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
1034	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
1035	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
1036	1022 TO 1035	1103
1037	UT=CABAZITAXEL	1
1038	IT=CABAZITAXEL	16
1039	UT=JEVTANA	0
1040	IT=JEVTANA	0
1041	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	41
1042	FT=JEVTANA/(TI;AB)	3
1043	FT= XRP6258	9
1044	FT= XRP 6258	0
1045	FT= RPR 116258A	3
1046	1037 TO 1045	57
1047	989 OR 1021 OR 1036 OR 1046	16327
1048	1047 AND 962	2416
1358	IT=META-ANALYSIS	7722
1359	UT=META#ANALYSIS	30711
1360	FT=META-ANALYSIS/(TI;AB)	30711
1361	FT=MEDLINE/(TI;AB)	30884
1362	FT=SYSTEMATIC REVIEW/(TI;AB)	24305
1363	1358 TO 1362	69891
1364	1048 AND 1363	28
1365	1364 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN)	27

## Health Technology Assessments

## Cochrane Library: Health Technology Assessment Database

<b>Datenbankname:</b>	Health Technology Assessment Database (INAHTA)	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	2003 – 2011 (11.07.2011)	
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter eingesetzt, da die Datenbank nur Health Technology Assessments enthält.	
<b>Anmerkung:</b>	Auf eine Einschränkung der Suche auf die 1998 und Folgejahre wurde verzichtet, da das Publikationsjahr als Teil von „Source“ nicht immer direkt suchbar ist.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1374	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	154
1375	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	164
1376	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	13
1377	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	8
1378	FT=PROSTAT## ?, TUMOR#R#./(TI;AB)	19
1379	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	0
1380	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	1
1381	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	22
1382	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
1383	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
1384	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
1385	FT=CRPC/(TI;AB)	1
1386	FT=MCRPC/(TI;AB)	0
1387	FT=HRPC/(TI;AB)	2
1388	FT=MHRPC/(TI;AB)	1
1389	FT=AIPC/(TI;AB)	0
1390	1374 TO 1389	181
1391	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
1392	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
1393	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	30
1394	FT=DOCTERE/(TI;AB)	0
1395	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
1396	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
1397	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
1398	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
1399	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
1400	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
1401	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0

1402	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
1403	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	6
1404	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
1405	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
1406	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
1407	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
1408	FT=NSC 628503	0
1409	FT= RP 56976	0
1410	FT= RP56976	0
1411	FT=XRP6976	0
1412	FT=L01CD02	0
1413	1391 TO 1412	31
1414	CT D MITOXANTRON?	5
1415	CT D NOVANTRON?	5
1416	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
1417	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
1418	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
1419	FT=DHAD/(TI;AB)	0
1420	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
1421	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
1422	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
1423	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
1424	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
1425	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
1426	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
1427	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
1428	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
1429	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
1430	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	8
1431	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
1432	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
1433	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
1434	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	0
1435	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
1436	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
1437	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
1438	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
1439	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
1440	FT=CL 232315	0
1441	FT=CL232315	0

1442	FT=NSC 301739	0
1443	1414 TO 1442	9
1444	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
1445	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
1446	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
1447	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
1448	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1
1449	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
1450	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
1451	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
1452	1444 TO 1451	1
1453	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	3
1454	FT=JEVTANA/(TI;AB)	1
1455	FT= XRP6258	0
1456	FT= XRP 6258	1
1457	FT= RPR 116258A	0
1458	1453 TO 1457	3
1459	1413 OR 1443 OR 1452 IR 1458	37
1460	1390 AND 1459	8
1461	1460 AND (LA=ENGLISH? OR LA=GERMAN)	8

## DAHTA

<b>Datenbankname:</b>	DAHTA
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche:</b>	29. August 2011
<b>Zeitsegment:</b>	2001 – 2011 (24.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre
<b>Suchfilter:</b>	Kein Suchfilter eingesetzt, da die Datenbank nur Health Technology Assessments enthält.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1463	CT=PROSTATIC NEOPLASMS	4
1464	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	7
1465	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	4
1466	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	1
1467	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	3
1468	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	1
1469	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	0
1470	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	3
1471	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
1472	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	1
1473	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	10
1474	FT=CRPC/(TI;AB)	0
1475	FT=MCRPC/(TI;AB)	0
1476	FT=HRPC/(TI;AB)	0
1477	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
1478	FT=AIPC/(TI;AB)	0
1479	1463 TO 1478	11
1480	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
1481	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
1482	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	0
1483	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
1484	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
1485	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
1486	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
1487	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
1488	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
1489	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
1490	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
1491	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
1492	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	0
1493	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0

1494	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
1495	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
1496	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
1497	FT=NSC 628503	0
1498	FT= RP 56976	0
1499	FT= RP56976	0
1500	FT=XRP6976	0
1501	FT=L01CD02	0
1502	1480 TO 1501	0
1503	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
1504	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
1505	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
1506	FT=DHAD/(TI;AB)	0
1507	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
1508	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
1509	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
1510	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
1511	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
1512	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
1513	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
1514	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
1515	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
1516	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
1517	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	0
1518	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
1519	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
1520	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
1521	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	0
1522	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
1523	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
1524	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
1525	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
1526	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
1527	FT=CL 232315	0
1528	FT=CL232315	0
1529	FT=NSC 301739	0
1530	1503 TO 1529	0
1531	FT=NSC 301739	0
1532	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
1533	FT=EMCYT/(TI;AB)	0

1534	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
1535	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	0
1536	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
1537	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
1538	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
1539	1531 TO 1538	0
1540	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	0
1541	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
1542	FT= XRP6258	0
1543	FT= XRP 6258	0
1544	FT= RPR 116258A	0
1545	1540 TO 1544	0
1546	1502 OR 1530 OR 1539 OR 1545	0
1547	1546 AND 1479	0
1548	1547 AND (LA=ENGLISH OR LA=GERMAN?)	0

**Gesamtzahl Systematic Reviews or HTA(alle Datenbanken)\***

1551	1461 OR 1547 OR 1118 OR 1132 OR 1145 OR 1236 OR 1327 OR 1338 OR 1347 OR 1355 OR 1364	257
1552	Ohne Duplikate	191
1639	1552 AND (LA=ENGLISH? OR LA=GERMAN?)	183
1640*	(1639 AND BASE=INAHTA) OR (1639 AND PY>=1998)	178*

**\*Begründung der Limitierung der Suche auf 1998 und Folgejahre:**

Diese Limitierung wurde vorgenommen, da die Patientenpopulation der einzuschließenden Studien bereits eine vorangegangene Docetaxel-haltige Behandlung aufweisen muss. Die FDA erteilte Docetaxel (Taxotere®) die Zulassung für Prostatakrebs im Jahr 2004. Um alle relevanten Studien vor der Zulassung von Docetaxel zu erfassen, wurde der Zeitraum 1998 und Folgejahre berücksichtigt. 1998 wurde gewählt, da in einer Versuche ohne Limitierung Docetaxel in den gefundenen Sekundärstudien erstmals im Jahr 1998 genannt wird.

Bei der HTA Datenbank wurde auf eine Einschränkung durch das Publikationsjahr verzichtet, da es als Teil von „Source“ nicht immer direkt suchbar ist.

## Nicht-Randomisierte Studien

## Medline

<b>Datenbankname:</b>	Medline
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2011 (29.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre
<b>Suchfilter:</b>	Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006 Dec;59(12):1303-11..] – Fixe Methode B, angepasst an DIMDI Suchoberfläche

#	Suchbegriffe	Ergebnis
3	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	73669
4	CTG D PROSTATATUMOREN	73669
5	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	66183
6	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	16158
7	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	5801
8	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	18305
9	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3715
10	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	6790
11	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	11050
12	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	16
13	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	5
14	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	895
15	FT=CRPC/(TI;AB)	339
16	FT=mCRPC/(TI;AB)	34
17	FT=HRPC/(TI;AB)	579
18	FT=MHRPC/(TI;AB)	9
19	FT=AIPC/(TI;AB)	166
20	3 TO 19	94372
21	TE=DOCETAXEL	5160
22	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
23	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
24	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	6545
25	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
26	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
27	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
28	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
29	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
30	FT=NEOCEL/(TI;AB)	6

31	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
32	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
33	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
34	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	892
35	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
36	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
37	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
38	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
39	FT=NSC 628503	9
40	FT= RP 56976	17
41	FT= RP56976	14
42	FT=XRP6976	0
43	FT=L01CD02	0
44	CR=114977-28-5	5160
45	21 TO 44	7521
46	CT D MITOXANTRONE	3486
47	TE=MITOXANTRONE	3486
48	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
49	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
50	FT=DHAQ/(TI;AB)	79
51	FT=DHAD/(TI;AB)	56
52	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	156
53	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	44
54	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
55	FT=ELSEP/(TI;AB)	1
56	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
57	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
58	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
59	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
60	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
61	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
62	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4035
63	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
64	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
65	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
66	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	155
67	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
68	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
69	FT=RALENOVA/(TI;AB)	2
70	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0

71	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
72	FT=CL 232315	1
73	FT=CL232315	0
74	FT=NSC 301739	15
75	CR= 65271-80-9	3486
76	46 TO 75	5041
77	CT D ESTRAMUSTIN#	915
78	TE=ESTRAMUSTINE	915
79	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
80	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
81	FT=EMCYT/(TI;AB)	19
82	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	194
83	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	919
84	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
85	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
86	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
87	CR=2998-57-4	915
88	77 TO 87	1171
89	TE=4-ACETOXY-13?	24
90	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	57
91	FT=JEVTANA/(TI;AB)	2
92	FT=XRP6258	5
93	FT=XRP 6258	1
94	FT=RPR 116258A	1
95	CR=183133-96-2	0
96	89 TO 95	69
97	45 OR 76 OR 88 OR 96	13259
98	20 AND 97	2100
1642	CT D COHORT STUDIES	1099671
1643	DT=COMPARATIVE STUDY	1525056
1644	CT D FOLLOW-UP STUDIES	421767
1645	CT D PROSPECTIVE STUDIES	297260
1646	CT D RISK FACTORS	450385
1647	FT=COHORT	228261
1648	FT=COMPARED	1834966
1649	FT=GROUPS	1198214
1650	FT=MULTIVARIATE	163751
1651	1642 TO 1650	4630913
1652	98 AND 1651	725



## Embase

<b>Datenbankname:</b>	Embase	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29. August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2011 (29.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006 Dec;59(12):1303-11..] – Fixe Methode B, angepasst an DIMDI Suchoberfläche Das kontrollierte Vokabular ist in EMBASE Alert nicht vorhanden. Hier wurden Freitextformulierungen verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
105	CT D PROSTATE TUMOR	102099
106	CT D #####CASTRAT#### RESISTAN## PROSTATE CANCER	188
107	CT D CASTRAT### REFRACTORY PROSTATE CANCER	11
108	CT D CASTRAT### REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CANCER	1
109	CT D CASTRATION RECURRENT PROSTATE CANCER	1
110	CT D CASTRATION RESISTANT METASTATIC PRO#TATE CANCER	2
111	CT D HORMONE REFRACTORY PROSTATE CA?	93
112	CT D HORMONE RESISTANT PROSTATE CANCER	9
113	CT D HORMONE RELAPSED PROSTATE CANCER	1
114	CT D HORMONE REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CA?	2
115	CT D ANDROGEN INDEPENDENT PROSTATE?	34
116	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	71109
117	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	18079
118	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####/(TI;AB)	6119
119	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	18714
120	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###/(TI;AB)	3915
121	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	7178
122	FT=PROSTAT## ?, METASTA###/(TI;AB)	11706
123	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	61
124	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	5
125	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	1422
126	FT=CRPC/(TI;AB)	306
127	FT=mCRPC/(TI;AB)	22
128	FT=HRPC/(TI;AB)	636
129	FT=MHRPC/(TI;AB)	10
130	FT=AIPC/(TI;AB)	170
131	106 TO 131	114288
132	CT D DOCETAXEL	21544
133	DN=DOCETAXEL?	195

134	DN=TAXOTERE	2483
135	FT=ASODOCEL	0
136	FT=DOCEFREZ	1
137	FT=DOCETAXEL	22050
138	FT=DOCETERE	2
139	FT=DOLECTRAN	0
140	FT=DO#ATAXEL	2
141	FT=DOXETAL	1
142	FT=DOXMIL	0
143	FT=NEOCEL	6
144	FT=ONCOTAXEL	2
145	FT=PLUSTAXANO	0
146	FT=TAUTAX	0
147	FT=TAXOTERE?	3091
148	FT=TAXUBA	0
149	FT=TEXOT	1
150	FT=TRAZOTEVA	0
151	FT=TRIXOTENE	2
152	FT=NSC 628503	26
153	FT= RP 56976	78
154	FT= RP56976	13
155	FT=XRP6976	0
156	FT=L01CD02	0
157	CR=114977-28-5	20688
158	132 TO 157	22104
159	CT D MITOXANTRONE	15667
160	DN=MITOXANTRONE	9
161	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
162	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
163	FT=DHAQ /(TI;AB)	84
164	FT=DHAD /(TI;AB)	76
165	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	168
166	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	63
167	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
168	FT=ELSEP/(TI;AB)	1
169	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
170	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
171	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
172	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
173	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0

174	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
175	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4465
176	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
177	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
178	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
179	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	180
180	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
181	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
182	FT=RALENOVA/(TI;AB)	2
183	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
184	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
185	FT=CL 232315	6
186	FT=CL232315	0
187	FT=NSC 301739	60
188	CR= 65271-80-9	15667
189	DN=NOVANTRON#	859
190	159 TO 189	16205
191	CT D ESTRAMUSTIN#	2174
192	DN= ESTRACYT#	582
193	DN=EMCYT	92
194	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
195	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
196	FT=EMCYT/(TI;AB)	20
197	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	252
198	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1079
199	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
200	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
201	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
202	CR=2998-57-4	2174
203	191 TO 202	2711
204	CT D CABAZITAXEL	130
205	DN=JEVTANA	29
206	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	59
207	FT=JEVTANA/(TI;AB)	2
208	FT= XRP6258	5
209	FT= XRP 6258	32
210	FT= RPR 116258A	8
211	CR=183133-96-2	84
212	204 TO 211	145
213	158 OR 190 OR 203 OR 212	38287

214	131 AND 213	5064
1654	CT D CLINICAL ARTICLE	1266387
1655	CT D CONTROLLED STUDY	3642975
1656	CT D MAJOR CLINICAL STUDY	1882165
1657	CT D PROSPECTIVE STUDY	157238
1658	FT=COHORT	196299
1659	FT=COMPARED	1961266
1660	FT=GROUPS	1249525
1661	FT=MULTIVARIATE	155449
1662	1654 TO 1661	6900318
1663	214 AND 1662	1985

## Embase Alert

<b>Datenbankname:</b>	Embase Alert	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	2011 (29.06. – 29.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006 Dec;59(12):1303-11..] – Fixe Methode B, angepasst an DIMDI Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
230	UT=PROSTATE ADENOCARCINOMA?	1
231	UT=PROSTATE CANCER	243
232	UT=PROSTATE CARCINOMA	7
233	UT=PROSTATIC #####CARCINOMA#	3
234	UT=PROSTATIC NEOPLASM?	46
235	UT=CASTRAT####RESISTANT PROSTAT?	5
236	UT=HORMONE#REFRACTORY CANCER	1
237	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	783
238	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	72
239	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN#####/(TI;AB)	59
240	FT=PROSTAT## ?, TUMOR#R#./(TI;AB)	168
241	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###/(TI;AB)	28
242	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	42
243	FT=PROSTAT## ?, METASTA###/(TI;AB)	111
244	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
245	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
246	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	16
247	FT=CRPC/(TI;AB)	21
248	FT=MCRPC/(TI;AB)	2
249	FT=HRPC/(TI;AB)	0
250	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
251	FT=AIPC/(TI;AB)	1
252	230 TO 251	868
253	UT=DOCETAXEL?	79
254	UT=TAXOTERE	2
255	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
256	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
257	FT=DOCETAX#####/(TI;AB)	178
258	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
259	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
260	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0

261	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
262	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
263	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
264	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
265	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
266	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
267	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	8
268	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
269	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
270	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
271	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
272	FT=NSC 628503	0
273	FT= RP 56976	0
274	FT= RP56976	0
275	FT=XRP6976	0
276	FT=L01CD02	0
277	CR=114977-28-5	0
278	253 TO 277	187
279	UT=MITOXANTRONE	4
280	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
281	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
282	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
283	FT=DHAD/(TI;AB)	1
284	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	1
285	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
286	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
287	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
288	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
289	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
290	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
291	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
292	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
293	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
294	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	27
295	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
296	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
297	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
298	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	1
299	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
300	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0

301	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
302	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
303	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
304	FT=CL 232315	0
305	FT=CL232315	0
306	FT=NSC 301739	0
307	CR= 65271-80-9	0
308	279 TO 307	29
309	UT= ESTRAMUSTIN#	0
310	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
311	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
312	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
313	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
314	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	3
315	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
316	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
317	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
318	CR=2998-57-4	0
319	309 TO 318	3
320	UT=CABAZITAXEL	4
321	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	8
322	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
323	FT= XRP6258	0
324	FT= XRP 6258	0
325	FT= RPR 116258A	0
326	CR=183133-96-2	0
327	320 TO 326	8
328	278 OR 308 OR 319 OR 327	212
329	252 AND 328	34
1665	FT= TRIAL/(TI)	1118
1666	FT= STUDY/(TI)	4890
1667	FT=CONTROLLED STUDY	259
1668	FT=CONTROLLED TRIAL	755
1669	FT=PROSPECTIVE STUDY	680
1670	FT=PROSPECTIVE TRIAL	38
1671	FT=COHORT	3166
1672	FT=COMPARED	16711
1673	FT=GROUPS	9282
1674	FT=MULTIVARIATE	1906
1675	1665 TO 1674	28801

1676	329 AND 1675	11
------	--------------	----

## Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials

<b>Datenbankname:</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	2003-2011 (12.07.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Da die Datenbank nur kontrollierte, klinische Studien enthält, wurde kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
340	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	2355
341	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	2781
342	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	523
343	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	65
344	FT=PROSTAT## ?, TUMOR#R#./(TI;AB)	317
345	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	51
346	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	125
347	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	584
348	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
349	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
350	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	5
351	FT=CRPC/(TI;AB)	12
352	FT=MCRPC/(TI;AB)	4
353	FT=HRPC/(TI;AB)	104
354	FT=MHRPC/(TI;AB)	1
355	FT=AIPC/(TI;AB)	24
356	340 TO 355	3423
357	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
358	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
359	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	1081
360	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
361	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
362	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
363	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
364	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
365	FT=NEOCEL/(TI;AB)	2
366	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
367	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
368	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
369	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	125
370	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
371	FT=TEXOT/(TI;AB)	0

372	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
373	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
374	FT=NSC 628503	1
375	FT= RP 56976	3
376	FT= RP56976	0
377	FT=XRP6976	0
378	FT=L01CD02	0
379	357 TO 378	1148
380	CT D MITOXANTRONE	425
381	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
382	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
383	FT=DHAQ/(TI;AB)	1
384	FT=DHAD/(TI;AB)	6
385	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
386	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	4
387	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
388	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
389	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
390	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
391	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
392	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
393	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
394	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
395	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	702
396	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
397	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
398	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
399	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	43
400	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
401	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
402	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
403	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
404	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
405	FT=CL 232315	0
406	FT=CL232315	0
407	FT=NSC 301739	0
408	380 TO 407	815
409	CT D ESTRAMUSTIN#	118
410	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
411	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0

412	FT=EMCYT/(TI;AB)	8
413	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	26
414	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	141
415	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
416	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
417	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
418	409 TO 417	163
419	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	1
420	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
421	FT= XRP6258	0
422	FT= XRP 6258	0
423	FT= RPR 116258A	0
424	419 TO 423	1
425	379 OR 408 OR 418 OR 424	2059
426	356 AND 425	250

## Cochrane Library: NHS Economic Evaluation Database

<b>Datenbankname:</b>	NHS Economic Evaluation Database	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1995-2011 (13.07.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für NHSEED verfügbar. In NHSEED ist kein Publikationstyp „Comparative Study“ vorhanden. Ansonsten sind aber die Mesh Terms des Medline-Filters verfügbar, daher wurde der Medline Filter verwendet und entsprechend angepasst. Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006 Dec;59(12):1303-11..] – Fixe Methode B, angepasst an DIMDI Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
438	CT D PROSTATIC NEOPLASMS	83
439	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	96
440	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	17
441	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	2
442	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	4
443	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	3
444	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	8
445	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	21
446	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
447	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
448	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
449	FT=CRPC/(TI;AB)	0
450	FT=MCRPC/(TI;AB)	0
451	FT=HRPC/(TI;AB)	1
452	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
453	FT=AIPC/(TI;AB)	0
454	438 TO 453	112
455	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
456	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
457	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	60
458	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
459	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
460	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
461	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
462	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
463	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
464	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0

465	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
466	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
467	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	3
468	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
469	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
470	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
471	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
472	FT=NSC 628503	0
473	FT= RP 56976	0
474	FT= RP56976	0
475	FT=XRP6976	0
476	FT=L01CD02	0
477	455 TO 476	60
478	CT D MITOXANTRONE	7
479	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
480	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
481	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
482	FT=DHAD/(TI;AB)	0
483	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
484	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
485	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
486	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
487	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
488	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
489	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
490	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
491	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
492	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
493	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	7
494	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
495	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
496	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
497	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	0
498	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
499	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
500	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
501	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
502	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
503	FT=CL 232315	0
504	FT=CL232315	0

505	FT=NSC 301739	0
506	478 TO 505	8
507	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
508	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
509	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
510	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
511	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1
512	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
513	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
514	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
515	507 TO 514	1
516	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	0
517	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
518	FT= XRP6258	0
519	FT= XRP 6258	0
520	FT= RPR 116258A	0
521	516 TO 520	0
522	477 OR 506 OR 515 OR 521	68
523	454 AND 522	3
1678	CT D COHORT STUDIES	3360
1679	FT=COMPARATIVE STUDY	214
1680	FT=COMPARATIVE TRIAL	27
1681	CT D FOLLOW-UP STUDIES	804
1682	CT D PROSPECTIVE STUDIES	1262
1683	CT D RISK FACTORS	641
1684	FT=COHORT	3143
1685	FT=COMPARED	6500
1686	FT=GROUPS	4552
1687	FT=MULTIVARIATE	480
1688	1678 TO 1687	8932
1689	523 AND 1688	2

## PsycInfo

<b>Datenbankname:</b>	PsycInfo	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1966-2011 (25.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für PsycInfo verfügbar. In PsycInfo ist kein Publikationstyp „Comparative Study“ vorhanden. Ansonsten sind aber vergleichbare Begriffe zum Medline-Filter verfügbar, daher wurde dieser verwendet und entsprechend angepasst. Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006 Dec;59(12):1303-11..] – Fixe Methode B, angepasst an DIMDI Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
534	CT D NEOPLASMS AND CT D PROSTATE	787
535	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	1377
536	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	39
537	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	24
538	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#./(TI;AB)	43
539	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	7
540	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	19
541	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	69
542	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
543	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
544	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	3
545	FT=CRPC/(TI;AB)	1
546	FT=MCRPC/(TI;AB)	1
547	FT=HRPC/(TI;AB)	3
548	FT=MHRPC/(TI;AB)	0
549	FT=AIPC/(TI;AB)	1
550	534 TO 549	1429
551	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
552	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
553	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	10
554	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
555	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
556	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	0
557	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
558	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
559	FT=NEOCEL/(TI;AB)	0
560	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0

561	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
562	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
563	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	0
564	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
565	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
566	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
567	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
568	FT=NSC 628503	0
569	FT= RP 56976	0
570	FT= RP56976	0
571	FT=XRP6976	0
572	FT=L01CD02	0
573	551 TO 572	10
574	CT D MITOXANTRONE	0
575	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
576	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
577	FT=DHAQ/(TI;AB)	0
578	FT=DHAD/(TI;AB)	1
579	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	0
580	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	0
581	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
582	FT=ELSEP/(TI;AB)	1
583	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
584	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
585	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
586	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
587	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
588	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
589	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	71
590	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
591	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
592	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
593	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	2
594	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	0
595	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
596	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
597	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
598	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
599	FT=CL 232315	0
600	FT=CL232315	0

601	FT=NSC 301739	0
602	574 TO 601	72
603	CT D ESTRAMUSTIN#	0
604	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
605	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
606	FT=EMCYT/(TI;AB)	0
607	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	0
608	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	1
609	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
610	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
611	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
612	603 TO 611	1
613	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	0
614	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
615	FT= XRP6258	0
616	FT= XRP 6258	0
617	FT= RPR 116258A	0
618	613 TO 617	0
619	573 OR 602 OR 612 OR 618	80
620	619 AND 550	2
1691	FT=COHORT STUDY	856
1692	CT D COHORT ANALYSIS	8545
1693	FT=COMPARATIVE STUDY	154
1694	FT=COMPARATIVE TRIAL	12412
1695	CT D FOLLOWUP STUDIES	395
1696	CT D PROSPECTIVE STUDIES	28642
1697	CT D RISK FACTORS	23903
1698	FT=COHORT	261148
1699	FT=COMPARED	310717
1700	FT=GROUPS	24322
1701	FT=MULTIVARIATE	577228
1702	1691 TO 1701	1
1703	1702 AND 620	1

## BIOSIS Previews

<b>Datenbankname:</b>	Biosis Previews	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1969-2011 (25.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für Biosis verfügbar. In Biosis ist kein Publikationstyp „Comparative Study“ vorhanden. Ansonsten sind aber vergleichbare Begriffe zum Medline-Filter verfügbar, daher wurde dieser verwendet und entsprechend angepasst. Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006 Dec;59(12):1303-11..] – Fixe Methode B, angepasst an DIMDI Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
633	CT D PROSTAT## CANCER	49818
634	CT D PROSTAT## ADENOCARCINOMA	2173
635	CT D PROSTAT## CARCINOMA#	2665
636	CT D PROSTAT## MALIGNAN?	29
637	CT D PROSTAT## NEOPLAS?	57441
638	CT D PROSTAT## SARCOMA?	11
639	CT D PROSTATE CANCER THERAPY	50
640	CT D PROSTATE CANCER TREATMENT	23
641	CT D PROSTAT## TUMOR#	1060
642	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA	255
643	UT=PROSTAT## CANCER#	3664
644	UT= PROSTAT## CARCINOMA#	561
645	UT=PROSTATE CANCER THERAPY	5
646	UT=PROSTATE CANCER TREATMENT	24
647	UT=PROSTAT## NEOPLAS?	95
648	UT=PROSTAT## TUMOR#	110
649	CT D CASTRATION#RESISTANT METASTATIC DISEASE	1
650	CT D CASTRATION#RESISTANT TUMOR#	1
651	CT D HORMONE REFRACTORY ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE	1
652	CT D HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	27
653	CT D HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	827
654	CT D HORMONE#REFRACTORY ADVANCED PROSTAT?	3
655	CT D HORMONE#RESISTAN## PROSTAT?	35
656	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT HUMAN PROSTAT?	17
657	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	202
658	CT D ANDROGEN#INDEPENDENT METASTATIC PROSTAT?	6
659	UT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	33

660	UT=HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	4
661	UT=ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	12
662	CT D CASTRATION#REFRACTORY PROSTATE CANCER	7
663	CT D CASTRATION#RESISTANT METASTATIC PROSTATE CANCER	4
664	CT D CASTRATION#RESISTAN#T PROSTATE CANCER	119
665	CT D CASTRATION#RECURRENT PROSTATE CANCER	9
666	CT D CASTRATION#REFRACTORY METASTATIC PROSTATE CANCER	1
667	CT D CASTRATION#REFRACTORY PROSTATE CANCER	7
668	CT D CASTRATION#RESISTANT PROSTATE CARCINOMA	1
669	CT D HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	827
670	CT D HORMONE#RELAPSED METASTATIC PROSTATE CANCER	2
671	CT D HORMONE#RELAPSED PROSTATE CANCER	2
672	CT D HORMONE#RESISTANT PROSTAT?	32
673	CT D ANDROGEN-INDEPENDENT PROSTAT?	148
674	UT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	33
675	UT=HORMONE#REFRACTORY METASTATIC PROSTAT?	4
676	UT=HORMONE#RESISTANT PROSTAT?	9
677	UT=ANDROGEN#INDEPENDENT PROSTAT?	12
678	CT D METASTATIC CASTRAT####RESISTANT PROSTAT## CA?	39
679	CT D METASTATIC CASTRAT####REFRACTORY PROSTAT## CA?	2
680	CT D METASTATIC HORMONE#RESISTANT PROSTAT## CA?	6
681	CT D METASTATIC HORMONE#REFRACTORY PROSTAT## CA?	39
682	CT D METASTATIC PROSTAT## CA?	439
683	CT D METASTATIC PROSTAT## TUMOR#	6
684	UT=METASTATIC PROSTAT## CA?	53
685	UT=METASTATIC PROSTAT## TUMOR#	1
686	FT=PROSTAT## ?, CANCER#/(TI;AB)	63277
687	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#/(TI;AB)	14506
688	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####/(TI;AB)	4581
689	FT=PROSTAT## ?, TUMO#R#/(TI;AB)	15800
690	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS####/(TI;AB)	3233
691	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#/(TI;AB)	6010
692	FT=PROSTAT## ?, METASTA####/(TI;AB)	9051
693	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	2
694	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
695	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	194
696	FT=CRPC/(TI;AB)	194
697	FT=mCRPC/(TI;AB)	17
698	FT=HRPC/(TI;AB)	482
699	FT=MHRPC/(TI;AB)	8

700	FT=AIPC/(TI;AB)	142
701	633 TO 700	94426
702	CT D DOCETAXEL	6071
703	CT D TAXOTERE	952
704	TE=DOCETAXEL	6046
705	TE=TAXOTERE	692
706	UT=DOCETAXEL	303
707	UT=TAXOTERE	172
708	UT=DOCETAXOL	4
709	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
710	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
711	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	4677
712	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
713	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
714	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
715	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
716	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
717	FT=NEOCEL/(TI;AB)	7
718	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
719	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
720	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
721	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	758
722	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
723	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
724	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
725	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
726	FT=NSC 628503	12
727	FT= RP 56976	34
728	FT= RP56976	15
729	FT=XRP6976	0
730	FT=L01CD02	0
731	CR=114977-28-5	6614
732	702 TO 731	7109
733	CT D MITOXANTRONE	5722
734	TE=MITOXANTRONE	5707
735	UT=MITOXANTRONE	1523
736	CT D NOVANTRON#	148
737	TE=NOVANTRON#	104
738	UT=NOVANTRON#	35
739	FT=BATINEL/(TI;AB)	0

740	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
741	FT=DHAQ/(TI;AB)	78
742	FT=DHAD/(TI;AB)	52
743	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	156
744	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	24
745	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
746	FT=ELSEP/(TI;AB)	3
747	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
748	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
749	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
750	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
751	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
752	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
753	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4499
754	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
755	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
756	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
757	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	125
758	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
759	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
760	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
761	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
762	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
763	FT=CL 232315	6
764	FT=CL232315	0
765	FT=NSC 301739	22
766	CR= 65271-80-9	5903
767	733 TO 766	6835
768	CT D ESTRAMUSTIN#	545
769	TE=ESTRAMUSTIN#	542
770	UT=ESTRAMUSTIN#	210
771	CT D ESTRAMUSTIN#	545
772	TE=ESTRAMUSTIN#	542
773	UT=ESTRAMUSTIN#	210
774	CT D EMCYT	3
775	TE=EMCYT	0
776	UT=EMCYT	4
777	CT D ESTRACYT#	175
778	TE=ESTRACYT#	173
779	UT=ESTRACYT#	84

780	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
781	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
782	FT=EMCYT/(TI;AB)	10
783	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	154
784	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	781
785	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
786	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
787	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
788	CR=2998-57-4	543
789	768 TO 788	1068
790	CT D CABAZITAXEL	27
791	UT=CABAZITAXEL	0
792	TE=CABAZITAXEL	0
793	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	21
794	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
795	FT= XRP6258	6
796	FT= XRP 6258	0
797	FT= RPR 116258A	0
798	CR=183133-96-2	1
799	790 TO 798	35
800	732 OR 767 OR 789 OR 799	14573
801	701 AND 800	1863
1718	CT=COHORT STUDY	46
1719	UT=COHORT STUD###	788
1720	CT=COMPARATIVE STUD###	2058
1721	CT=COMPARATIVE STUD###	2058
1722	CT=FOLLOW#UP STUD###	56
1723	UT=FOLLOW#UP STUD###	387
1724	CT= PROSPECTIVE STUD###	119
1725	UT=PROSPECTIVE STUD###	1299
1726	CT= RISK FACTOR#	10353
1727	UT= RISK FACTOR#	30137
1728	FT=COHORT	122309
1729	FT=COMPARED	1681026
1730	FT=GROUPS	955167
1731	FT=MULTIVARIATE	107292
1732	1718 TO 1731	2535232

## Derwent Drug File

<b>Datenbankname:</b>	Derwent Drug File	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1983-2011 (25.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für Derwent Drug File verfügbar. In Derwent Drg File sind viele der kontrollierten Suchbegriffe nicht verfügbar. Im Prinzip wurde der Medline Filter angewendet und den Gegebenheiten angepasst. Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006 Dec;59(12):1303-11..] – Fixe Methode B, angepasst an DIMDI Suchoberfläche.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
812	CT=PROSTATE#CANCER	1
813	SH=NEOPLASIA AND FT=PROSTAT##/(TI;AB)	665
814	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	9644
815	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	2518
816	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####./(TI;AB)	308
817	FT=PROSTAT## ?, TUMOR#R#./(TI;AB)	2818
818	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###./(TI;AB)	145
819	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#./(TI;AB)	1034
820	FT=PROSTAT## ?, METASTA###./(TI;AB)	1873
821	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	0
822	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
823	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	0
824	FT=CRPC/(TI;AB)	99
825	FT=MCRPC/(TI;AB)	10
826	FT=HRPC/(TI;AB)	372
827	FT=MHRPC/(TI;AB)	11
828	FT=AIPC/(TI;AB)	75
829	812 TO 828	12332
830	CT D DOCETAX#L	6607
831	CT D TAXOTERE	1279
832	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
833	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
834	FT=DOCETAX####/(TI;AB)	5887
835	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
836	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
837	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
838	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
839	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0

840	FT=NEOCEL/(TI;AB)	3
841	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
842	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
843	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
844	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	1369
845	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
846	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
847	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
848	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
849	FT=NSC 628503	13
850	FT= RP 56976	5265
851	FT= RP56976	25
852	FT=XRP6976	0
853	FT=L01CD02	0
854	CR=114977-28-5	2429
856	830 TO 854	7242
857	CT D MITOXANTRONE	5941
858	CT D NOVANTRON#	309
859	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
860	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
861	FT=DHAQ/(TI;AB)	30
862	FT=DHAD/(TI;AB)	75
863	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	45
864	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	30
865	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
866	FT=ELSEP/(TI;AB)	0
867	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
868	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
869	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
870	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
871	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
872	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
873	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	5398
874	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
875	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
876	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
877	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	316
878	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
879	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
880	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0

881	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
882	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
883	FT=CL 232315	0
884	FT=CL232315	0
885	FT=NSC 301739	12
886	CR= 65271-80-9	1641
887	857 TO 886	6389
888	CT D ESTRAMUSTIN#	487
889	CT D ESTRACYT	84
890	CT D EMCYT	25
891	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0
892	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
893	FT=EMCYT/(TI;AB)	28
894	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	88
895	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	642
896	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
897	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
898	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
899	CR=2998-57-4	157
900	888 TO 899	754
901	CT D CABAZITAXEL	8
902	FT=CABAZITAXEL##/(TI;AB)	8
903	FT=JEVTANA/(TI;AB)	0
904	FT= XRP6258	6
905	FT= XRP 6258	8
906	FT= RPR 116258A	4
907	CR=183133-96-2	0
908	CT D JEVTANA	0
909	901 TO 908	20
910	856 OR 887 OR 900 OR 909	13775
911	829 AND 910	1326
1705	FT=COHORT STUDY	2793
1706	FT=COMPARATIVE STUDY	5344
1707	FT=FOLLOW-U# STUDY	1366
1708	FT=FOLLOWUP STUDY	22
1709	CT D PROSPECTIVE	1452
1710	CT D RISK FACTOR	11408
1711	FT=COHORT	6803
1712	FT=COMPARED	142047
1713	FT=GROUPS	52358

1714	FT=MULTIVARIATE	2880
1715	1705 TO 1714	203002
1716	911 AND 1715	177

## SciSearch

<b>Datenbankname:</b>	SciSearch	
<b>Suchoberfläche:</b>	DIMDI	
<b>Datum der Suche:</b>	29.August 2011	
<b>Zeitsegment:</b>	1974-2011 (26.08.2011), in der Suche limitiert auf 1998 und Folgejahre	
<b>Suchfilter:</b>	Kein validierter Suchfilter für SciSearch verfügbar. In SciSearch sind viele der kontrollierten Suchbegriffe nicht verfügbar. Im Prinzip wurde der Medline Filter angewendet und den Gegebenheiten angepasst. Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. J Clin Epidemiol. 2006 Dec;59(12):1303-11..] – Fixe Methode B, angepasst an DIMDI Suchoberfläche	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
922	UT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA#	172
923	UT=PROSTAT###CANCER#	17727
924	UT=PROSTAT###CARCINOMA#	524
925	UT=PROSTAT## TUMOR#	60
926	UT=PROSTATAKARZINOM#	2
927	UT=PROSTATE-CANCER ###PATIENTS	123
928	UT=PROSTAT## NEOPLAS##	2
929	IT=PROSTAT## ADENOCARCINOMA#	323
930	IT=PROSTAT###CANCER#	15051
931	IT=PROSTATE CANCER TREATMENT#	17
932	IT=PROSTAT###CARCINOMA#	1301
933	IT=PROSTAT### NEOPLASM?	4294
934	IT=PROSTAT## TUMO#R#	101
935	IT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTATE?	88
936	IT=HORMONE#REFRACTORY PROSTATE?	2
937	IT=HORMONE#RESISTANT PROSTATE?	26
938	IT=ANDROGEN INDEPENDEN#####PROSTATE?	13
939	IT=CASTRAT#####RESISTANT PROSTAT## CANCER?	87
940	IT=HORMONE#REFRACTORY PROSTAT?	214
941	IT=HORMONE#RELAPSED PROSTAT## CANCER	1
942	IT=HORMONE#RESISTANT PROSTAT## CANCER?	25
943	IT=HORMONE-REFRACTORY PROSTATIC CARCINOMA	1
944	IT=PROSTATIC CANCER# HORMONE RESISTANT	1
945	IT=ANDROGEN#INDEPENDEN### PROSTATE?	71
946	IT=ANDROGEN-INSENSITIVE PROSTATE CANCER	1
947	FT=PROSTAT## ?, CANCER#./(TI;AB)	69489
948	FT=PROSTAT## ?, CARCINOMA#./(TI;AB)	13394

949	FT=PROSTAT## ?, MALIGNAN####/(TI;AB)	4613
950	FT=PROSTAT## ?, TUMOR#R#/(TI;AB)	15892
951	FT=PROSTAT## ?, NEOPLAS###/(TI;AB)	3293
952	FT=PROSTAT## ?, ADENOCARCINOMA#/(TI;AB)	6058
953	FT=PROSTAT## ?, METASTA###/(TI;AB)	9891
954	FT=PROSTATAKREBS/(TI;AB)	1
955	FT=PROSTATATUMOR##/(TI;AB)	0
956	FT=PROSTATAKARZINOM#/(TI;AB)	6
957	FT=CRPC/(TI;AB)	341
958	FT=mCRPC/(TI;AB)	37
959	FT=HRPC/(TI;AB)	718
960	FT=MHRPC/(TI;AB)	31
961	FT=AIPC/(TI;AB)	204
962	922 TO 961	101554
963	UT=DOCETAXEL	2389
964	IT=DOCETAXEL	2064
965	UT=TAXOTERE	396
966	IT=TAXOTERE	103
967	FT=ASODOCEL/(TI;AB)	0
968	FT=DOCEFREZ/(TI;AB)	0
969	FT=DOCETAX#####/(TI;AB)	7706
970	FT=DOCETERE/(TI;AB)	0
971	FT=DOLECTRAN/(TI;AB)	0
972	FT=DO#ATAXEL/(TI;AB)	1
973	FT=DOXETAL/(TI;AB)	0
974	FT=DOXMIL/(TI;AB)	0
975	FT=NEOCEL/(TI;AB)	5
976	FT=ONCOTAXEL/(TI;AB)	0
977	FT=PLUSTAXANO/(TI;AB)	0
978	FT=TAUTAX/(TI;AB)	0
979	FT=TAXOTERE?/(TI;AB)	895
980	FT=TAXUBA/(TI;AB)	0
981	FT=TEXOT/(TI;AB)	0
982	FT=TRAZOTEVA/(TI;AB)	0
983	FT=TRIXOTENE/(TI;AB)	0
984	FT=NSC 628503	52
985	FT= RP 56976	212
986	FT= RP56976	4
987	FT=XRP6976	0
988	FT=L01CD02	0

989	963 TO 988	10105
990	UT=MITOXANTRON#	1378
991	IT=MITOXANTRON#	800
992	UT=NOVANTRON#	19
993	IT=NOVANTRON#	10
994	FT=BATINEL/(TI;AB)	0
995	FT=BLUXANTRON/(TI;AB)	0
996	FT=DHAQ/(TI;AB)	69
997	FT=DHAD/(TI;AB)	58
998	FT=DIHYDROXYANTHRAQUINONE/(TI;AB)	362
999	FT=DIHYDROXYANTHRACENEDIONE/(TI;AB)	33
1000	FT=EBEXANTRON#/(TI;AB)	0
1001	FT=ELSEP/(TI;AB)	3
1002	FT=FORMYXAN/(TI;AB)	0
1003	FT=GENEFADRONE/(TI;AB)	0
1004	FT=MICRALEVE/(TI;AB)	0
1005	FT=HAEMATO-TRON/(TI;AB)	0
1006	FT=MISOSTOL/(TI;AB)	0
1007	FT=MITOXAL/(TI;AB)	0
1008	FT=MITO#ANTRON##/(TI;AB)	4413
1009	FT=MITOXGEN/(TI;AB)	0
1010	FT=MITOXMAR/(TI;AB)	0
1011	FT=NEOTALEM/(TI;AB)	0
1012	FT=NOVANTRON#/(TI;AB)	126
1013	FT=ON#OTRON#/(TI;AB)	2
1014	FT=PRALIFAN/(TI;AB)	0
1015	FT=RALENOVA/(TI;AB)	0
1016	FT=SEROTRON/(TI;AB)	0
1017	FT=XANTROSIN/(TI;AB)	0
1018	FT=CL 232315	1
1019	FT=CL232315	1
1020	FT=NSC 301739	15
1021	990 TO 1020	6039
1022	UT=ESTRAMUSTIN#	273
1023	IT=ESTRAMUSTIN#	125
1024	UT=ESTRACYT	14
1025	IT=ESTRACYT	2
1026	UT=EMCYT	1
1027	IT=EMCYT	0
1028	FT=BIASETYL/(TI;AB)	0

1029	FT=CELLMUSTIN/(TI;AB)	0
1030	FT=EMCYT/(TI;AB)	9
1031	FT=ESTRACYT#/(TI;AB)	86
1032	FT=ESTRAMUSTIN#/(TI;AB)	835
1033	FT=MEDACTIN/(TI;AB)	0
1034	FT=MULTOSIN/(TI;AB)	0
1035	FT=PROESTA/(TI;AB)	0
1036	1022 TO 1035	1103
1037	UT=CABAZITAXEL	1
1038	IT=CABAZITAXEL	16
1039	UT=JEVTANA	0
1040	IT=JEVTANA	0
1041	FT=CABAZITAXEL###/(TI;AB)	41
1042	FT=JEVTANA/(TI;AB)	3
1043	FT= XRP6258	9
1044	FT= XRP 6258	0
1045	FT= RPR 116258A	3
1046	1037 TO 1045	57
1047	989 OR 1021 OR 1036 OR 1046	16327
1048	1047 AND 962	2416
1735	IT=COHORT STUD###	4474
1736	IT=COMPARATIVE STUD###	1586
1737	IT=FOLLOW#UP STUD###	1925
1738	IT=PROSPECTIVE STUD###	2448
1739	IT=RISK FACTOR#	23056
1740	FT=COHORT	179213
1741	FT=COMPARED	2125028
1742	FT=GROUPS	1096434
1743	FT=MULTIVARIATE	152021
1744	1735 TO 1743	3155222
1745	1744 AND 1048	527

**Gesamtzahl Nicht-Randomisierte Studien (alle Datenbanken)\***

1746	1652 OR 1663 OR 1676 OR 426 OR 1689 OR 1703 OR 1733 OR 1716 OR 1745	4023
1748*	1746 AND PY>=1998	3106
1749	1748 NOT 1088	2182
1750	Ohne Duplikate	1403

1751	1750 AND (LA=ENGLISH? OR LA=GERMAN?)	1323
1790	1748 AND 1088	924
1791	1790 AND (LA=ENGLISH? OR LA=GERMAN?)	893
1792	Ohne Duplikate	490
1793	1751 OR 1792	1813

**\*Begründung der Limitierung der Suche auf 1998 und Folgejahre:**

Diese Limitierung wurde vorgenommen, da die Patientenpopulation der einzuschließenden Studien bereits eine vorangegangene Docetaxel-haltige Behandlung aufweisen muss. Die FDA erteilte Docetaxel (Taxotere®) die Zulassung für Prostatakrebs im Jahr 2004. Um alle relevanten Studien vor der Zulassung von Docetaxel zu erfassen, wurde der Zeitraum 1998 und Folgejahre berücksichtigt. 1998 wurde gewählt, da in einer Vorstudie ohne Limitierung Docetaxel in den gefundenen RCT und Sekundärstudien erstmals im Jahr 1998 genannt wird.



**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<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>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	11.09.2011
<b>Suchstrategie</b>	abiraterone OR abirateron OR CB7630 OR CB7598 OR CB 7630 OR CB 7598 OR ZYTIGA OR CYP17 OR CYP 17
<b>Treffer</b>	21

<b>Studienregister</b>	ClinicalStudyResults.org
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicalstudyresults.org/search/
<b>Datum der Suche</b>	11.09.2011
<b>Suchstrategie</b>	(abiraterone OR abirateron OR CB7630 OR CB7598 OR CB 7630 OR CB 7598 OR ZYTIGA)[Generic Name] OR (abiraterone OR abirateron OR CB7630 OR CB7598 OR CB 7630 OR CB 7598 OR ZYTIGA)[Drug Name]
<b>Treffer</b>	0

<b>Studienregister</b>	ICTRP Portal
<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>	12.09.2011
<b>Suchstrategie</b>	abiraterone OR abirateron OR CB7630 OR CB7598 OR ZYTIGA OR CYP17[Intervention]
<b>Treffer</b>	23

<b>Studienregister</b>	DKSR – Deutsches Krebsstudienregister
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.studien.de/uebersicht.php">http://www.studien.de/uebersicht.php</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.09.2011
<b>Suchstrategie</b>	Prostatakarzinom (53 Treffer)
<b>Treffer</b>	2 (nach Einschränkung mit Abirateron(e), CB7630, CB 7630, CB7598, CB 7598, ZYTIGA, CYP 17 oder CYP17 im Titel)

<b>Studienregister</b>	Clinicaltrialsregister.eu
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu">https://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	12.09.2011
<b>Suchstrategie</b>	abiraterone OR abirateron OR CB7630 OR CB7598 OR ZYTIGA OR CYP17
<b>Treffer</b>	11

<<Die Suche in den Studienregistern wurde für den Abschnitt 4.3.1.1.3 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.*

**RCT Abirateronacetat:**

(32 Publikationen wurden auf Volltextebene ausgeschlossen)

**Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt:**

1. Reid A, Attard G, Barrett M, Karavasilis V, Molife R, Thompson E et al. Inhibition of androgen synthesis results in a high response rate in castration refractory prostate cancer (CRPC). *Ann Oncol* 2007;18(Suppl. 9):Abs50PD.

**Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt:**

1. Abiraterone acetate. *Drugs in R&D* 2010;10(4):261-9.
2. Agarwal N, Hutson TE, Vogelzang NJ, Sonpavde G. Abiraterone acetate: a promising drug for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Future oncology* (London, England) 2010;6(5):665-79.
3. Aggarwal R, Ryan CJ. Development of abiraterone acetate, a 17-alpha hydroxylase C17,20-lyase inhibitor as a secondary hormonal therapy in prostate cancer. *Update on Cancer Therapeutics* 2007;2(4):171-5.
4. Ansari J, Hussain SA, Alhasso A, Mahmood R, Ansari A, Glah J. Role of second-line systemic treatment post-docetaxel in metastatic castrate resistant prostate cancer-current strategies and future directions. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* 2011;11(3):296-306.
5. Attard G, Reid A, Molife R, Sinha R, Thompson E, Barrett M et al. Abiraterone, an oral, irreversible, CYP450C17 enzyme inhibitor appears to have activity in postdocetaxel castration refractory prostate cancer (CRPC) patients (pts). *ANNALS OF ONCOLOGY* 2007;18(S9):173.
6. Attard G, Reid AHM, Sinha R, Molife R, Raynaud F, Dowsett M et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is well tolerated and results in a high

response rate in castration-resistant prostate cancer (CRPC). MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS 2007;6(N12,P2):3455S.

7. Bracarda S, Logothetis C, Sternberg CN, Oudard S. Current and emerging treatment modalities for metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU International 2011;107(SUPPL. 2):13-20.
8. Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, Saad F, Schröder FH, Sternberg C et al. Castration-resistant Prostate Cancer: From New Pathophysiology to New Treatment Targets. European Urology 2009;56(4):594-605.
9. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010;28(9):1496-501.
10. Fleming MT, Sonpavde G, Kondagunta GV, Galsky MD, Hutson TE, Sternberg CN. Systemic therapy and novel agents for metastatic castration resistant prostate cancer. Update on Cancer Therapeutics 2009;3(3):133-45.
11. Friedlander TW, Ryan CJ. Adrenal Androgen Synthesis Inhibitor Therapies in Castration-Resistant Prostate Cancer. 2010;91-100.
12. Kirby RS, Fitzpatrick JM. Improved survival prospects for patients with castration-resistant prostate cancer. BJU International 2011;107(5):697-700.
13. Kohli M, Tindall DJ. New developments in the medical management of prostate cancer. Mayo Clinic Proceedings 2010;85(1):77-86.
14. Mohler JL, Pantuck AJ. Use of abiraterone for prostate cancer. The Journal of urology 2011;185(3):783-6.
15. Reid A, Attard G, Oommen NB, Olmos D, Fong P, Molife R et al. Selective CYP17 inhibition with abiraterone acetate (AA) in castration resistant prostate cancer (CRPC): the Royal Marsden Hospital experience. EJC SUPPLEMENTS 2008;6(N12):12.
16. Reid AH, Attard G, Danila D, Ryan CJ, Thompson E, Kheoh T et al. A multicenter phase II study of abiraterone acetate (AA) in docetaxel pretreated castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients (pts). JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2009;27(N15,S).
17. Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2010;28(9):1489-95.

18. Ryan C, Harzstark A, Fong L, Lin A, Kilian C, Molina A et al. A phase II study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) and no prior therapy with ketoconazole. *Eur J Cancer Suppl* 2008;6(No. 12):81.
19. Salem M, Garcia JA. Abiraterone acetate, a novel adrenal inhibitor in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Current oncology reports* 2011;13(2):92-6.
20. Sartor AO. Progression of metastatic castrate-resistant prostate cancer: impact of therapeutic intervention in the post-docetaxel space. *Journal of hematology & oncology* 2011;4(1):18.
21. Shah S, Ryan C. Abiraterone acetate for castration resistant prostate cancer. *Expert opinion on investigational drugs* 2010;19(4):563-70.
22. Shah S, Ryan CJ. Abiraterone acetate: CYP17 inhibitor oncolytic. *Drugs of the Future* 2009;34(11):873-80.
23. Sharifi N. New agents and strategies for the hormonal treatment of castration-resistant prostate cancer. *Expert opinion on investigational drugs* 2010;19(7):837-46.
24. Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J, Mason MD, Malavaud B, Tombal B et al. The Role of Abiraterone Acetate in the Management of Prostate Cancer: A Critical Analysis of the Literature. *European urology* 2011.
25. Sternberg CN. Systemic chemotherapy and new experimental approaches in the treatment of metastatic prostate cancer. *Annals of Oncology* 2008;19(SUPPL. 7):vii91-vii95.
26. Vogiatzi P, Claudio PP. Efficacy of abiraterone acetate in post-docetaxel castration-resistant prostate cancer. *Expert review of anticancer therapy* 2010;10(7):1027-30.
27. Wu Y, Rosenberg JE, Taplin ME. Novel agents and new therapeutics in castration-resistant prostate cancer. *Current opinion in oncology* 2011;23(3):290-6.
28. Zivi A, Massard C, De-Bono J. Changing therapeutic paradigms in castrate-resistant prostate cancer. *Clinical genitourinary cancer* 2010;8(1):17-22.

**Ausschlusskriterium A3 erfüllt:**

1. Attard G, Reid AH, de Bono JS. Abiraterone acetate is well tolerated without concomitant use of corticosteroids. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010;28(29):e560-e561.

2. Lyon S. Abiraterone improves survival in advanced prostate cancer. BRITISH JOURNAL OF HOSPITAL MEDICINE 2010;71(N11):611.
3. Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. Maturitas 2011;68(2):103-5.

### **RCT Docetaxel, Cabazitaxel**

(136 Publikationen wurden auf Volltextebene ausgeschlossen)

#### **Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt:**

1. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, Sobczak ML, Asbell SO, Rajan R, et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. International journal of radiation oncology, biology, physics 2009 Mar;73(3):672-8.

#### **Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt:**

1. Akdogan B, Ozen H, Kirdal Y. Is intermittent docetaxel chemotherapy reasonable in hormone refractory prostate cancer? A prospective randomised study. European Urology Supplements 2008 Mar;7(3):231.
2. Akdogan B, Yazici S, Kirdal Y, Inci K, Erman M, Ozen H. IS INTERMITTENT DOCETAXEL CHEMOTHERAPY REASONABLE IN HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER? A PILOT RANDOMIZED STUDY. J Urol 2009;181(No. 4, Suppl):Abs649.
3. Akdogan B, Yazici S, Kirdal Y, Inci K, Erman M, Ozen H. IS INTERMITTENT DOCETAXEL CHEMOTHERAPY REASONABLE IN HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER? A PILOT RANDOMIZED STUDY. JOURNAL OF UROLOGY 2009 Apr;181(4, Suppl. S):233.
4. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de WR, Tannock I, Eisenberger M. 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 2010 Jan;16(1):203-11.
5. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Yang Y-C, Carducci MA, Tannock I, de WR, et al. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2007 Sep;25(25):3965-70.
6. Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de WR, Tannock IF, Eisenberger M. 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* 2007 Nov;13(21):6396-403.

7. Armstrong AJ, Halabi S, de WR, Tannock IF, Eisenberger M. The relationship of body mass index and serum testosterone with disease outcomes in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2009;12(1):88-93.
8. Armstrong AJ, Tannock IF, de WR, George DJ, Eisenberger M, Halabi S. 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 (Oxford, England : 1990)* 2010 Feb;46(3):517-25.
9. Attia S, Eickhoff J, Wilding G, McNeel D, Blank J, Ahuja H, et al. Randomized, double-blinded phase II evaluation of docetaxel with or without doxercaliferol in patients with metastatic, androgen-independent prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008 Apr;14(8):2437-43.
10. Berry DL, Moinpour CM, Jiang CS, Ankerst DP, Petrylak DP, Vinson LV, et al. Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006 Jun;24(18):2828-35.
11. Berry W, Gregurich M, Dakhil S, Hathorn J, Asmar L. Phase II randomized trial of weekly paclitaxel (Taxol) with or without estramustine phosphate in patients with symptomatic, hormone-refractory, metastatic carcinoma of the prostate (HRMCP) [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2001;20 (Pt 1):175a, Abstract.
12. Berry WR, Hathorn JW, Dakhil SR, Loesch DM, Jackson DV, Gregurich MA, et al. Phase II randomized trial of weekly paclitaxel with or without estramustine phosphate in progressive, metastatic, hormone-refractory prostate cancer. *Clinical Prostate Cancer* 2004 Sep;3(2):104-11.
13. Berry WR. The evolving role of chemotherapy in androgen-independent (hormone-refractory) prostate cancer. *Urology* 2005;65(6 Suppl):2-7.
14. Bertelli G, Heouaine A, Arena G, Botto A, Garrone O, Colantonio I, et al. Weekly docetaxel and zoledronic acid every 4 weeks in hormone-refractory prostate cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2006 Jan;57(1):46-51.
15. Berthold DR, Pond GR, de WR, Eisenberger M, Tannock IF, TAX 327 Investigators. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to

receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2008 Oct;19(10):1749-53.

16. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de WR, Eisenberger M, Tannock AI, et al. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2008 May;14(9):2763-7.
17. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. 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* 2008 Jan;26(2):242-5.
18. Birch R, Kalman L, Holt L, Graham B, Wheeler B, Schwartzberg L. Randomized phase IIb trial comparing two schedules of docetaxel (D) plus estramustine (E) for metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004;411.
19. Cabrespine A, Bay JO, Fleury J, Chollet P, Cure H, Debiton E, et al. Phase II study of paclitaxel carboplatin combination versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: Preliminary results. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2004;95 Meet(1034).
20. Caffo O, Sava T, Comploj E, Fariello A, Zustovich F, Segati R, et al. Impact of docetaxel-based chemotherapy on quality of life of patients with castration-resistant prostate cancer: results from a prospective phase II randomized trial. *BJU International* 2011 May.
21. Caffo O, Sava T, Comploj E, Fariello A, Zustovich F, Valduga F, et al. A multicentric phase II randomized trial of docetaxel (D) plus estramustine (E) versus docetaxel (D) as first line chemotherapy for patients (pts) with hormone-refractory advanced prostate cancer (HRPC). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2006 Jun 20;24(N18,S,P1):247S.
22. Caffo O, Sava T, Comploj E, Fariello A, Zustovich F, Valduga F, et al. A multicentric phase II randomized trial of docetaxel (D) plus estramustine (E) versus docetaxel (D) as first line chemotherapy for patients (pts) with hormone-refractory advanced prostate cancer (HRPC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2006;24(18S):4625.

23. Carles J, Font A, Mellado B, Domenech M, Gallardo E, Gonzalez-Larriba JL, et al. Weekly administration of docetaxel in combination with estramustine and celecoxib in patients with advanced hormone-refractory prostate cancer: final results from a phase II study *Clinical Studies. Br J Cancer* 2007;97(No. 9):1206-10.
24. Chi KN, Hotte SJ, Yu EY, Tu D, Eigl BJ, Tannock I, et al. Randomized phase II study of docetaxel and prednisone with or without OGX-011 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010 Sep;28(27):4247-54.
25. Dagher R, Li N, Abraham S, Rahman A, Sridhara R, Pazdur R. Approval summary: Docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004 Dec;10(24):8147-51.
26. Dipaola RS, Chen Y-H, Stein M, Vaughn D, Patrick-Miller L, Carducci M, et al. A randomized phase II trial of mitoxantrone, estramustine and vinorelbine or bcl-2 modulation with 13-cis retinoic acid, interferon and paclitaxel in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: ECOG 3899. *Journal of Translational Medicine* 2010 Feb;8.
27. Dipaola RS, Manola J, Li S, Vaughn D, Roth B, Wilding G. A randomized phase II trial of mitoxantrone, estramustine and vinorelbine or 13-cis retinoic acid, interferon and paclitaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer: Results of ECOG 3899. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2004 Jul 15;22(N14,S):405S.
28. Dipaola RS, Manola J, Li S, Vaughn D, Roth B, Wilding G. A randomized phase II trial of mitoxantrone, estramustine and vinorelbine or 13-cis retinoid acid, interferon and paclitaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer: Results of ECOG 3899 [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004;404.
29. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
30. Dowling AJ, Czaykowski PM, Krahn MD, Moore MJ, Tannock IF. Prostate specific antigen response to mitoxantrone and prednisone in patients with refractory prostate cancer: prognostic factors and generalizability of a multicenter trial to clinical practice. *The Journal of urology* 2000 May;163(5):1481-5.

31. Dowling AJ, Panzarella T, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Tannock IF. A retrospective analysis of the relationship between changes in serum PSA, palliative response and survival following systemic treatment in a Canadian randomized trial for symptomatic hormone-refractory prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2001 Jun;12(6):773-8.
32. Eisenberger MA, De WR, Berry W, Bodrogi I, Pluzanska A, Chi K, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel (D) + prednisolon (P) and mitoxantrone (MTZ) + P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004;2.
33. El Rayes BF, Hussain M, Smith D, Fontana J, Vaishampyan U, Sakr W, et al. Neo-adjuvant docetaxel and estramustine in patients with high risk/locally advanced prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(Pt. 1, 194a).
34. Ersoy H, Yigitbasi O, Sagnak L, Topaloglu H, Kiper A. Comparison of three different chemotherapy regimens containing epirubicin in hormone-refractory prostate cancer patients. *TheScientificWorldJournal* 2008;8:586-97.
35. Eymard JC, Joly F, Priou F, Zanetti A, Ravaud A, Kerbrat P, et al. Phase II randomized trial of docetaxel plus estramustine (DE) versus docetaxel (D) in patients (pts) with hormone-refractory prostate cancer (HRPC): A final report [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004;406.
36. Eymard JC, Joly F, Priou F, Zannetti A, Ravaud A, Kerbrat P, et al. Phase II randomized trial of docetaxel plus estramustine (BE) versus docetaxel (D) in patients (pts) with hormone-refractory prostate cancer (HRPC): A final report. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2004 Jul 15;22(N14,S):407S.
37. Eymard JC, Priou F, Zannetti A, Ravaud A, Lepillé D, Kerbrat P, et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2007 Jun;18(6):1064-70.
38. Figg WD, Arlen P, Gulley J, Fernandez P, Noone M, Fedenko K, et al. A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Seminars in oncology* 2001 Aug;28(4 Suppl 15):62-6.
39. Fosså SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, et al. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent

- prostate cancer: a randomized phase II study. *European urology* 2007 Dec;52(6):1691-8.
40. Fosså SD. A randomized phase II trial comparing weekly taxotere plus prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer. *Frontiers of radiation therapy and oncology* 2008;41:108-16.
41. Galsky MD RA, Vogelzang NJ. Docetaxel-based combination therapy for castration-resistant prostate cancer. *ANNALS OF ONCOLOGY* 2010 Nov;21(N11):2135-44.
42. Galsky MD, Small EJ, Oh WK, Chen I, Smith DC, Colevas AD, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of the epothilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005 Mar;23(7):1439-46.
43. Gross M, Higano C, Pantuck A, Castellanos O, Green E, Nguyen K, et al. A phase II trial of docetaxel and erlotinib as first-line therapy for elderly patients with androgen-independent prostate cancer. *BMC Cancer* 2007 Jul;7.
44. Hainsworth JD, Meluch AA, Spigel DR, Yost K, Meng C, Greco FA. Weekly docetaxel/estramustine phosphate in patients with increasing serum prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Clinical Genitourinary Cancer* 2006 Mar;4(4):287-92.
45. Horti J, Widmark A, Stenzl A, Turesson I, Federico MH, Abratt RP, et al. A randomised double-blind placebo-controlled phase II study of vandetanib plus docetaxel/prednisolone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *European Urology Supplements* 2008 Mar;7(3):231.
46. Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ANNALS OF ONCOLOGY* 2010 May;21(SUPPL. 5):v129-v133.
47. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Anderson J, et al. STAMPEDE: Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer--a multi-arm multi-stage randomised controlled trial. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 2008 Oct;20(8):577-81.

48. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Anderson J, et al. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a multi-arm, multistage randomized controlled trial. *BJU international* 2009 Feb;103(4):464-9.
49. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999 Aug;17(8):2506-13.
50. Kirby RS, Fitzpatrick JM. Improved survival prospects for patients with castration-resistant prostate cancer. *BJU International* 2011 Mar;107(5):697-700.
51. Krainer M, Tomek S, Elandt K, Horak P, Albrecht W, Eisenmenger M, et al. A prospective, open label, randomized phase II trial of weekly docetaxel versus weekly vinorelbine as first line chemotherapy in patients with androgen independent prostate cancer. *The Journal of urology* 2007 Jun;177(6):2141-5.
52. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008 Nov;26(32):5261-8.
53. Meluch AA, Greco FA, Burris HA, Erland JB, Khan RA, Rodriguez GI, et al. Weekly paclitaxel/estramustine phosphate plus carboplatin administered either weekly or every 4 weeks in the treatment of hormone refractory prostate cancer (HRPC): A randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004;420.
54. Mousseau M, Joly F, Priou F, Zannetti A, Ravaud A, Kerbrat P, et al. Docetaxel (D) plus estramustine (E) versus D alone in patients (pts) with hormone-refractory prostate cancer (HRPC): Updated analysis of a phase II randomized trial. *Annals of Oncology* 2004;15(S3):114.
55. Nelius T, Klatter T, Reiher F, Filleul S, Yap R, Allhoff EP. Randomized study of docetaxel (D) and dexamethasone (DX) with low or high dose estramustine (E) for patients with advanced hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2006 Jun 20;24(N18,S,P1):254S.
56. Nelius T, Klatter T, Reiher F, Filleul S, Yap R, Allhoff EP. Randomized study of docetaxel (D) and dexamethasone (DX) with low or high dose estramustine (E) for

patients with advanced hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2006;24(18S):4653.

57. Nelius T, Klatter T, Reihner F, Yap R, Allhoff EP. Randomised study of docetaxel (D) and dexamethasone (DX) with low or high dose estramustine (E) for patients with advanced hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *European Urology Supplements* 2006 Apr;5(2):94.
58. Nelius T, Klatter T, Yap R, Kalinski T, Röpke A, Filleur S, et al. A randomized study of docetaxel and dexamethasone with low- or high-dose estramustine for patients with advanced hormone-refractory prostate cancer. *BJU international* 2006 Sep;98(3):580-5.
59. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999 Jun;17(6):1654-63.
60. Oudard S, Banu E, Beuzeboc P, Voog E, Dourthe LM, Hardy-Bessard AC, et al. Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005 May;23(15):3343-51.
61. Oudard S, Banu E, Vannetzel JM, Beuzeboc P, Dourthe LM, Voog E, et al. Results of a phase II randomized trial of docetaxel (D), Estramustine (E) and prednisone (P) - two schedules- versus mitoxantrone (M) and prednisone in patients (pts) with hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Annals of Oncology* 2002;13(Suppl 5):90.
62. Oudard S, Banu EB, Voog E, Hardy-Bessard H, Linassier C, Beuzeboc P, et al. Phase II randomised trial of docetaxel (D), estramustine (E) and prednisone (P): Two schedules - versus mitoxantrone (M) and prednisone in patients (PTS) with hormone refractory prostate cancer (HRPC). *European Urology Supplements* 2003 Feb;2(1):189.
63. Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. *Maturitas* 2011 Feb;68(2):103-5.

64. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *Journal of the National Cancer Institute* 2006 Apr;98(8):516-21.
65. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M, Lara PN, Jones J, Talpin ME, et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel (D)/estramustine (E) versus mitoxantrone(M)/prednisone(p) in men with androgen-independent prostate cancer (AIPCA) [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004;2.
66. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2004 Oct;351(15):1513-20.
67. Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, Brookes M, Leopold L, Berry WR, et al. Evaluating the Value of Number of Cycles of Docetaxel and Prednisone in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology* 2011 Jun.
68. Reddy GK, Tyagi P. Interim results of the phase II randomized ASCENT trial of high-dose calcitriol and docetaxel in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clinical Prostate Cancer* 2005;4(1):7-9.
69. Rexer H. Neuer Therapieansatz beim hormonrefraktären Prostatakarzinom. Die Studie AP 46/06--ASCENT 2. *Der Urologe Ausg A* 2007 Jul;46(7):786-8.
70. Rexer H. Start einer neuen AUO-Studie beim Prostatakarzinom. Phase III-Studie zur Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (HRPC) mit Docetaxel: kontinuierliche Behandlung vs. intermittierende Wiederholung der Behandlung bei erneuter Progression--AP40/04 PRINCE. *Der Urologe Ausg A* 2005 Aug;44(8):924.
71. Roessner M, de WR, Tannock IF, Yateman N, Yao SL, Yver A, et al. Prostate-specific antigen (PSA) response as a surrogate endpoint for overall survival (OS): Analysis of the TAX 327 Study comparing docetaxel plus prednisone with mitoxantrone plus prednisone in advanced prostate cancer [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:391.
72. Rosenberg JE, Galsky MD, Rohs NC, Weinberg VK, Oh WK, Kelly WK, et al. A retrospective evaluation of second-line chemotherapy response in hormone-refractory prostate carcinoma: second line taxane-based therapy after first-line epothilone-B analog ixabepilone (BMS-247550) therapy. *Cancer* 2006 Jan;106(1):58-62.

73. Rosenberg JE, Kelly WK, Michaelson MD, Wilding G, Hussain M, Gross M, et al. A randomized phase II study of ixabepilone (Ix) or mitoxantrone and prednisone (MP) in patients with taxane (T)-resistant hormone refractory prostate cancer (HRPC). *J Clin Oncol* 2005;23(No. 16, Suppl):4566.
74. Rosenberg JE, Kelly WK, Michaelson MD, Wilding G, Hussain M, Gross M, et al. A randomized phase II study of ixabepilone (Ix) or mitoxantrone and prednisone (MP) in patients with taxane (T)-resistant hormone refractory prostate cancer (HRPC). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2005 Jun 1;23(N16,S,P1):394S.
75. Schenck M, Seidel H, Ruebben H, Otto T. Nandrolondecanoate in the mitoxantrone based therapy of symptomatic hormone refractory prostate cancer - results of a randomized phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130(Suppl. 1):O542.
76. Scher HI, Jia X, Chi K, de WR, Berry WR, Albers P, et al. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2011 Jun;29(16):2191-8.
77. Severini G, Montanari F, Cruciani G, Montanari E. Stage d3 prostatic cancer treatment with oral estramustine phosphate and etoposide. *Acta Urologica Italica* 1998;12(2):103-7.
78. Sleijfer S, Stoter G. Can docetaxel plus estramustine prolong survival of men with metastatic hormone-refractory prostate cancer? *Nature clinical practice Oncology* 2005 Feb;2(2):70-1.
79. Smaletz O, Kelly WK, Horse GD, Slovin SF, Morris MJ, Solit DB, et al. Etophilone B analogue (BMS-247550) with estramustine phosphate (EMP) in patients (pts) with progressive castrate-metastatic prostate cancer (PC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(Pt. 1, 184a).
80. Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2004 Oct;351(15):1502-12.
81. Taplin ME, Xie W, Bublely GJ, Ernstoff MS, Walsh W, Morganstern DE, et al. Docetaxel, estramustine, and 15-month androgen deprivation for men with prostate-

specific antigen progression after definitive local therapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006 Dec;24(34):5408-13.

82. Trump DL. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: A report from the ASCENT investigators. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, Redfern CH, Fehrenbacher L, Saleh MN, Waterhouse DM, Carducci MA, Vicario D, Dreicer R, Higano CS, Ahmann FR, Chi KN, Henner WD, Arroyo A, Clow.. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2007 Sep;25(5):445-6.
83. Wang J, Halford S, Rigg A, Roylance R, Lynch M, Waxman J. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000;19:336a, Abstract.
84. Ward JF. Can PSA velocity serve as a surrogate endpoint in trials of hormone-refractory, metastatic prostate cancer? *NATURE CLINICAL PRACTICE UROLOGY* 2006 Jun;3(N6):310-1.

#### **Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt:**

1. Bloomfield DJ, Krahn MD, Neogi T, Panzarella T, Smith TJ, Warde P, et al. Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: Based on a Canadian randomized trial with palliative end points. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 1998;16(6):2272-9.

#### **Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt:**

1. Akerley W, Butera J, Wehbe T, Noto R, Stein B, Safran H, et al. A multiinstitutional, concurrent chemoradiation trial of strontium-89, estramustine, and vinblastine for hormone refractory prostate carcinoma involving bone. *Cancer* 2002 Mar;94(6):1654-60.
2. Beuzeboc P. Words of wisdom. Re: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *European urology* 2011 Apr;59(4):658.
3. Bracarda S, Tonato M, Rosi P, De A, V, Mearini E, Cesaroni S, et al. Oral estramustine and cyclophosphamide in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. A phase II study. *Cancer* 2000;88(No. 6):1438-44.

4. Bracarda S. Editorial comment on: Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *European urology* 2007 Dec;52(6):1698-9.
5. Caffo O, Sava T, Comploj E, Giampaolo MA, Segati R, Valduga F, et al. Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone. *Urologic oncology* 2010 Mar;28(2):152-6.
6. Caffo O, Sava T, Comploj E, Segati R, Giampaolo M, Valduga F, et al. Second line chemotherapy with estramustine (E) plus docetaxel(D) in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC), resistant to docetaxel alone. *Ann Oncol* 2007;18(Suppl. 11):AbsD65.
7. Chan JS, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether J, et al. Skeletal related events (SREs) in metastatic androgen independent prostate cancer (AIPC) treated with docetaxel-based chemotherapy: Results from ASCENT. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2006;24(18S):4614.
8. Chee KG, Lara PN, Longmate J, Meyers FJ, Gandour-Edwards R, Gumerlock PH, et al. Tastuzumab (TRAS) and docetaxel (DOC) in HER2 (+) hormone refractory prostate cancer (HRPC): a California cancer consortium screening and phase II trial [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003;403.
9. Dahut WL, Arlen PM, Gulley J, Parker C, Fedenko K, Noone M, et al. A randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(Pt. 1, 183a).
10. De Dosso S, Berthold DR. Docetaxel in the management of prostate cancer: current standard of care and future directions. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2008 Aug;9(11):1969-79.
11. Di LG, Palmieri G, Buonerba C, Marinelli A, De PS, Altieri V, et al. DOCETAXEL RETREATMENT IN DOCETAXEL-PRETREATED CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. *Anticancer Res* 2010;30(No. 4):Abs273.
12. Di Lorenzo G, Buonerba C, Faiella A, Rescigno P, Rizzo M, Autorino R, et al. Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU International* 2011 Jan;107(2):234-9.
13. Di Lorenzo, Figg WD, Fossa SD, Mirone V, Autorino R, Longo N, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *European urology* 2008 Nov;54(5):1089-94.
14. Ferrari AC, Chachoua A, Singh H, Rosenthal M, Taneja S, Bednar M, et al. A Phase I/II study of weekly paclitaxel and 3 days of high dose oral estramustine in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2001 Jun;91(11):2039-45.

15. Fizazi K, Beuzebec P, Lumbroso J, Haddad V, Massard C, Gross-Goupil M, et al. Phase II Trial of Consolidation Docetaxel and Samarium-153 in Patients With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2009 May 20;27(N15):2429-35.
16. Flaig TW, Tangen CM, Hussain MH, Stadler WM, Raghavan D, Crawford ED, et al. Randomization reveals unexpected acute leukemias in Southwest Oncology Group prostate cancer trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008 Mar;26(9):1532-6.
17. Gross M, Higano C, Pantuck A, Castellanos O, Green E, Nguyen K, et al. A phase II trial of docetaxel and erlotinib as first-line therapy for elderly patients with androgen-independent prostate cancer. *BMC Cancer* 2007;7:142.
18. Jocham D, Sommerauer M. Words of wisdom. Re: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *European urology* 2011 Apr;59(4):659.
19. Kibel AS. An interdisciplinary approach to treating prostate cancer. *Urology* 2005 Jun;65(6 Suppl):13-8.
20. Nishimura K, Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, Fukui T, Harada Y, et al. Oral combination of cyclophosphamide, uracil plus tegafur and estramustine for hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2001;60(1):49-54.
21. Oh WK, Tully P, Kantoff PW, Regan MM. Physician attitudes toward cytotoxic chemotherapy use in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2003 May;97(9):2171-9.
22. Petrylak DP. The treatment of hormone-refractory prostate cancer: docetaxel and beyond. *Reviews in urology* 2006;8 Suppl 2:S48-S55.
23. Regan MM, O'Donnell EK, Kelly WK, Halabi S, Berry W, Urakami S, et al. Efficacy of carboplatin-taxane combinations in the management of castration-resistant prostate cancer: a pooled analysis of seven prospective clinical trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010 Feb;21(2):312-8.
24. Rosenberg JE, Oh WK. What is the current status of second-line chemotherapy for castration-resistant prostate cancer?: Commentary. *Nature Clinical Practice Urology* 2008;5(12):650-1.
25. Walsh PC. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *Journal of Urology* 2011 Jun;185(6):2156-7.

26. Wang J, Halford S, Rigg A, Roylance R, Lynch M, Waxman J. Adjuvant mitozantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU international* 2000 Oct;86(6):675-80.

**Ausschlusskriterium A1 erfüllt:**

1. Low-dose oral chemotherapy for hormone-refractory prostate carcinoma (HRPC). Estramustine phosphate versus estramustine phosphate and etoposide. A randomised phase II study of GSTU foundation. *European Urology Supplements* 2006 Apr;5(N2):96.
2. Albrecht W, Horenblas S, Marechal JM, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, et al. Randomized phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs. estramustine alone in patients with hormone escaped progressive metastatic prostate cancer. *Anticancer research* /11;18(6C):4823.
3. Albrecht W, Horenblas S, Marechal JM, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, et al. Randomized phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs. estramustine alone in patients with hormone escaped progressive metastatic prostate cancer. *JOURNAL OF UROLOGY* 1999 Apr;161(4 SUPPL.):298.
4. Albrecht W, Van PH, Horenblas S, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, et al. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs estramustine alone in patients with progressive hormone-escaped metastatic prostate cancer. *BRITISH JOURNAL OF CANCER* 2004 Jan;90(1):100-5.
5. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007 Feb;25(6):669-74.
6. Birch R, Kalman L, Holt L, Graham B, Wheeler B, Schwartzberg L. Randomized phase IIb trial comparing two schedules of docetaxel (D) plus estramustine (E) for metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2004 Jul 15;22(N14,S):412S.
7. Caffo O, Sava T, Comploj E, Zustovich Z, Segati R, Fariello A, et al. Impact of docetaxel (D)-based chemotherapy on quality of life (QOL) of patients (PTS) with hormone-refractory prostate cancer (HRPC): Results from a randomised phase II trial with D +/- estramustine (E). *European Urology Supplements* 2008 Mar;7(3):231.
8. Chi KN, Hotte SJ, Yu E, Tu D, Eigl B, Tannock I, et al. Final results of a randomized phase II study of OGX-011 (OGX) in combination with docetaxel (DOC)/prednisone versus docetaxel/prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC). *EJC Supplements* 2009 Sep;7(2):407.

9. Chi KN, Hotte SJ, Yu E, Tu D, Eigl B, Tannock I, et al. Mature results of a randomized phase II study of OGX-011 in combination with docetaxel/prednisone versus docetaxel/prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2009 May 20;27(N15,S).
10. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004 Jul;22(13):2532-9.
11. Ernst DS, Tannock IF, Venner PM, Winkquist EW, Reyno L, Walker H, et al. Randomized placebo controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) and pain: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21(Pt. 1, 177a).
12. Ernst DS, Tannock IF, Winkquist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2003 Sep;21(17):3335-42.
13. Mathew P, Thall PF, Johnson MM, Oh WK, Meluch AA, Morris MJ, et al. Preliminary results of a randomized placebo-controlled, double-blind trial of weekly docetaxel combined with imatinib in men with metastatic androgen-independent prostate cancer (AIPC) and bone metastases (BM). *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* 2006 Jun 20;24(N18,S,P1):232S.
14. Valerio MR, Cicero VSG, Scibilia C, Adile C, Crosta A, Arcara C, et al. Low-dose oral chemotherapy for hormone refractory prostate carcinoma (HRPC). Estramustine phosphate versus estramustine phosphate and etoposide. A randomised phase II study of GSTU Foundation. *Annals of Oncology* 2006;17(S11):XI77.

**Ausschlusskriterium A2 erfüllt:**

1. Randomised study of docetaxel (D) and dexamethasone (DX) with low or high dose estramustine (E) for patients with advanced hormone-refractory prostate cancer (HRPC). *European Urology Supplements* 2006 Apr;5(N2):94.
2. Armstrong AJ, Tannock IF, Wit R, George DJ, Eisenberger M, Halabi S. 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* 2010 Feb;46(3):517-25.
3. Dagher R, Ning L, Abraham S, Rahman A, Sridhara R, Pazdur R. Approval summary: Docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent

hormone-refractory prostate cancer. CLINICAL CANCER RESEARCH 2004 Dec 15;10(N24):8147-51.

4. Dipaola RS, Chen YH, Stein M, Vaughn D, Patrick-Miller L, Carducci M, et al. A randomized phase II trial of mitoxantrone, estramustine and vinorelbine or bcl-2 modulation with 13-cis retinoic acid, interferon and paclitaxel in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: ECOG 3899. Journal of Translational Medicine 2010;8:20.
5. Ernst DS, Tannock IF, Venner PM, Winkquist EW, Reyno L, Walker H, et al. Randomized placebo controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) and pain: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study [abstract]. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2002;21 (Pt 1):177a, Abstract.
6. Saad F, Hotte S, North S, Eigel B, Chi K, Czaykowski P, et al. CUOG PHASE II RANDOMIZED STUDY OF CUSTIRSEN (OGX-011) COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH CASTRATE RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC) WHO RELAPSED ON OR WITHIN SIX MONTHS OF 1ST-LINE DOCETAXEL THERAPY. JOURNAL OF UROLOGY 2009 Apr;181(4, Suppl. S):229-30.
7. Southwest Oncology Group, Moinpour CM, Jiang CS, Ankerst DP, Petrylak DP, Vinson LV, et al. Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006 Jun;24(18):2828-35.

**Ausschlusskriterium „Keine Behandlung mit Docetaxel oder Cabazitaxel in der Zweitlinientherapie nach Docetaxel“ erfüllt:**

1. Hart L, Ciuleanu T, Hainsworth J, Oudard S, Berger ER, Alexandre J, et al. Randomized phase II trial of irofulven (IROF)/prednisone (P), IROF/capecitabine (C)/P or mitoxantrone (M)/P in docetaxel-pretreated hormone refractory prostate cancer (HRPC) patients (pts). Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings 2006;24(18S):14513.
2. Hart L, Hainsworth J, Ciuleanu T, Oudard S, Berger E, Alexandre J, et al. Randomized phase II trial of irofulven/prednisone, irofulven/capecitabine/prednisone, or mitoxantrone/prednisone in hormone refractory prostate cancer (HRPC) patients failing first-line docetaxel: preliminary results. EJC Supplements 2006 Nov;4(12):94.
3. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients : randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. Cancer 2007 Aug;110(3):556-63.

**Non-RCT Docetaxel, Cabazitaxel****(90 Publikationen wurden auf Volltextebene ausgeschlossen)****Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt:**

1. Di Lorenzo,G, Figg WD, Fossa SD, Mirone V, Autorino R, Longo N, Imbimbo C, Perdonà S, Giordano A, Giuliano M, Labianca R, De PS. Combination of Bevacizumab and Docetaxel in Docetaxel-Pretreated Hormone-Refractory Prostate Cancer: A Phase 2 Study. *European urology* 2008;54(5):1089-96.
2. Savarese D, Taplin ME, Halabi S, Hars V, Kreis W, Vogelzang N. A phase II study of docetaxel (Taxotere), estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: preliminary results of cancer and leukemia group B Trial 9780. *Seminars in oncology* 1999;26(5 Suppl 17):39-44.

**Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt:**

1. Akerley W, Butera J, Wehbe T, Noto R, Stein B, Safran H, et al. A multiinstitutional, concurrent chemoradiation trial of strontium-89, estramustine, and vinblastine for hormone refractory prostate carcinoma involving bone. *Cancer* 2002 Mar;94(6):1654-60.
2. Aragon-Ching JB, Jain L, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Steinberg SM, Draper D, Venitz J, Jones E, Chen CC, Figg WD, Dahut WL. Final analysis of a phase II trial using sorafenib for metastaticcastration-resistant prostate cancer. *BJU international* 2009;103(12):1636-40.
3. Armstrong AJ, Halabi S, de WR, Tannock IF, Eisenberger M. The relationship of body mass index and serum testosterone with disease outcomes in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2009;12(1):88-93.
4. Azrak RG, Frank CL, Ling X, Slocum HK, Li F, Foster BA, Rustum YM. The mechanism of methylselenocysteine and docetaxel synergistic activity in prostate cancer cells. *Molecular cancer therapeutics* 2006;5(10):2540-8.
5. Beekman KW, Fleming MT, Scher HI, Slovin SF, Ishill NM, Heller G, Kelly WK. Second-line chemotherapy for prostate cancer: patient characteristics and survival. *Clinical prostate cancer* 2005;4(2):86-90.

6. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *British Journal of Cancer* 2003;89(6):968-70.
7. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *British journal of cancer* 2004;91(8):1425-7.
8. Berry W, Dakhil S, Gregurich MA, Asmar L. Phase II trial of single-agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Seminars in Oncology* 2001;28(4 SUPPL. 15):8-15.
9. Bertelli G, Heouaine A, Arena G, Botto A, Garrone O, Colantonio I, et al. Weekly docetaxel and zoledronic acid every 4 weeks in hormone-refractory prostate cancer patients. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2006 Jan;57(1):46-51.
10. Berthold DR, Pond GR, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Annals of Oncology* 2008;19(10):1749-53.
11. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de WR, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26(2):242-5.
12. Cabrespine A, Bay JO, Fleury J, Chollet P, Cure H, Debiton E, et al. Phase II study of paclitaxel carboplatin combination versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: Preliminary results. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2004;95 Meet(1034).
13. Chan JS, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether J, et al. Skeletal related events (SREs) in metastatic androgen independent prostate cancer (AIPC) treated with docetaxel-based chemotherapy: Results from ASCENT. *Journal of Clinical Oncology: ASCO annual meeting proceedings* 2006;24(18S):4614.
14. Chee KG, Lara PN, Longmate J, Meyers FJ, Gandour-Edwards R, Gumerlock PH, et al. Tastuzumab (TRAS) and docetaxel (DOC) in HER2 (+) hormone refractory prostate cancer (HRPC): a California cancer consortium screening and phase II trial [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2003;403.
15. Cocco M, Tartarone A, Romano G, Ardito R, Di RN. Dose-finding study of weekly docetaxel plus estramustine in patients with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Tumori* 2005;91(4):314-6.
16. Dagher R, Li N, Abraham S, Rahman A, Sridhara R, Pazdur R. Approval summary: Docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004 Dec;10(24):8147-51.

17. Di Lorenzo, Figg WD, Fossa SD, Mirone V, Autorino R, Longo N, et al. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *European urology* 2008 Nov;54(5):1089-94.
18. Dowling AJ, Czaykowski PM, Krahn MD, Moore MJ, Tannock IF. Prostate specific antigen response to mitoxantrone and prednisone in patients with refractory prostate cancer: prognostic factors and generalizability of a multicenter trial to clinical practice. *The Journal of urology* 2000 May;163(5):1481-5.
19. Dowling AJ, Panzarella T, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Tannock IF. A retrospective analysis of the relationship between changes in serum PSA, palliative response and survival following systemic treatment in a Canadian randomized trial for symptomatic hormone-refractory prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2001 Jun;12(6):773-8.
20. Eisenberger MA, De WR, Berry W, Bodrogi I, Pluzanska A, Chi K, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel (D) + prednisolon (P) and mitoxantrone (MTZ) + P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) [abstract]. *Annual Meeting Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2004;2.
21. Ersoy H, Yigitbasi O, Sagnak L, Topaloglu H, Kiper A. Comparison of three different chemotherapy regimens containing epirubicin in hormone-refractory prostate cancer patients. *TheScientificWorldJournal* 2008;8:586-97.
22. Ferrari AC, Chachoua A, Singh H, Rosenthal M, Taneja S, Bednar M, et al. A Phase I/II study of weekly paclitaxel and 3 days of high dose oral estramustine in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2001 Jun;91(11):2039-45.
23. Ferrero JM, Foa C, Thezenas S, Ronchin P, Peyrade F, Valenza B, Lesbats G, Garnier G, Boublil JL, Tchiknavorian X, Chevallier D, Amiel J. A weekly schedule of docetaxel for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2004;66(4):281-7.
24. Figg WD, Woo S, Zhu W, Chen X, Ajiboye AS, Steinberg SM, Price DK, Wright JJ, Parnes HL, Arlen PM, Gulley JL, Dahut WL. A phase I clinical study of high dose ketoconazole plus weekly docetaxel for metastatic castration resistant prostate cancer. *The Journal of urology* 2010;183(6):2219-26.
25. Galli L, Fontana A, Galli C, Landi L, Fontana E, Antonuzzo A, Andreuccetti M, Aitini E, Barbieri R, Di MR, Falcone A. Phase II study of sequential chemotherapy with docetaxel-estramustine followed by mitoxantrone-prednisone in patients with advanced hormone-refractory prostate cancer. *British journal of cancer* 2007;97(12):1613-7.
26. Generali JA, Cada DJ. Off-label drug uses - Docetaxel/prednisone (D+P): Metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Hospital Pharmacy* 2011;46(7):489-93.

27. Gregurich MA, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone/low-dose prednisone versus low-dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone-refractory carcinoma of the prostate [abstract]. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2000;19:336a, Abstract.
28. Gross M, Higano C, Pantuck A, Castellanos O, Green E, Nguyen K, et al. A phase II trial of docetaxel and erlotinib as first-line therapy for elderly patients with androgen-independent prostate cancer. BMC Cancer 2007 Jul;7.
29. Hainsworth JD, Meluch AA, Spigel DR, Yost K, Meng C, Greco FA. Weekly docetaxel/estramustine phosphate in patients with increasing serum prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer: a phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Clinical Genitourinary Cancer 2006 Mar;4(4):287-92.
30. Hanninen M, Venner P, North S. A rapid PSA half-life following docetaxel chemotherapy is associated with improved survival in hormone refractory prostate cancer. Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada 2009;3(5):369-74.
31. Harzstark AL, Rosenberg JE, Weinberg VK, Sharib J, Ryan CJ, Smith DC, Pagliaro LC, Beer TM, Liu G, Small EJ. Ixabepilone, mitoxantrone, and prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based therapy: A phase 2 study of the department of defense prostate cancer clinical trials consortium. Cancer 2011;117(11):2419-25.
32. Howard DN, Chambers C, Cusano F. Efficacy vs. effectiveness--docetaxel and prednisone in hormone refractory prostate cancer. Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners 2008;14(1):45-9.
33. Joshua AM, Nordman I, Venkataswaran R, Clarke S, Stockler MR, Boyer MJ. Weekly docetaxel as second line treatment after mitoxantrone for androgen-independent prostate cancer. Internal medicine journal 2005;35(8):468-72.
34. Joung JY, Jeong IG, Han KS, Kim TS, Yang SO, Seo HK, Chung J, Cho KS, Lee KH. Docetaxel chemotherapy of Korean patients with hormone-refractory prostate cancer: comparative analysis between 1st-line and 2nd-line docetaxel. Yonsei medical journal 2008;49(5):775-82.
35. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 1999 Aug;17(8):2506-13.
36. Kreis W, Budman D. Daily oral estramustine and intermittent intravenous docetaxel (Taxotere) as chemotherapeutic treatment for metastatic, hormone-refractory prostate cancer. Seminars in oncology 1999;26(5 SUPPL. 17):34-8.

37. Laber DA, Glisson SD, Hargis JB, Kosfeld RE, Goldsmith G, Cervera A, La Rocca RV. A phase II study of higher dose docetaxel in androgen-independent prostate cancer. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* 2006;29(4):389-94.
38. Lee JL, Kim JE, Ahn JH, Lee DH, Lee J, Kim CS, Hong JH, Hong B, Song C, Ahn H. Efficacy and safety of docetaxel plus prednisolone chemotherapy for metastatic hormone-refractory prostate adenocarcinoma: single institutional study in Korea. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association* 2010;42(1):12-7.
39. Levine EG, Halabi S, Roberts JD, Kaplan EB, Rago R, Atkins JN, Vogelzang NJ. Higher doses of mitoxantrone among men with hormone-refractory prostate carcinoma: A cancer and leukemia group B study. *Cancer* 2002;94(3):665-72.
40. Matsumoto A, Inoue A, Yokoi S, Nozumi K, Miyazaki K, Hosoki S, Nagata M, Yamaguchi K. Evaluation of docetaxel plus estramustine in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *International Journal of Urology* 2009;16(8):687-91.
41. Miyake H, Sakai I, Terakawa T, Harada KI, Fujisawa M. Oncological outcome of docetaxel-based chemotherapy for Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urologic oncology* 2011.
42. Nakabayashi M, Ling J, Xie W, Regan MM, Oh WK. Response to vinorelbine with or without estramustine as second-line chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass )* 2007;13(2):125-9.
43. Nakabayashi M, Sartor O, Jacobus S, Regan MM, McKearn D, Ross RW, Kantoff PW, Taplin ME, Oh WK. Response to docetaxel/carboplatin-based chemotherapy as first- and second-line therapy in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *BJU international* 2008;101(3):308-12.
44. Nishimura K, Nonomura N, Ono Y, Nozawa M, Fukui T, Harada Y, et al. Oral combination of cyclophosphamide, uracil plus tegafur and estramustine for hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2001;60(1):49-54.
45. Oh WK, Manola J, Babcic V, Harnam N, Kantoff PW. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. *Urology* 2006;67(6):1235-40.

46. Oh WK, Tully P, Kantoff PW, Regan MM. Physician attitudes toward cytotoxic chemotherapy use in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2003 May;97(9):2171-9.
47. Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1999 Jun;17(6):1654-63.
48. Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., et al. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *Journal of the National Cancer Institute* 2006 Apr;98(8):516-21.
49. Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, Brookes M, Leopold L, Berry WR, et al. Evaluating the Value of Number of Cycles of Docetaxel and Prednisone in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *European Urology* 2011 Jun.
50. Reddy GK, Tyagi P. Interim results of the phase II randomized ASCENT trial of high-dose calcitriol and docetaxel in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clinical Prostate Cancer* 2005;4(1):7-9.
51. Reuter CW, Morgan MA, Ivanyi P, Fenner M, Ganser A, Grünwald V. Carboplatin plus weekly docetaxel as salvage chemotherapy in docetaxel-resistant and castration-resistant prostate cancer. *World journal of urology* 2010;28(3):391-8.
52. Rexer H. Start einer neuen AUO-Studie beim Prostatakarzinom. Phase III-Studie zur Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms (HRPC) mit Docetaxel: kontinuierliche Behandlung vs. intermittierende Wiederholung der Behandlung bei erneuter Progression--AP40/04 PRINCE. *Der Urologe Ausg A* 2005 Aug;44(8):924.
53. Rosenberg JE, Galsky MD, Rohs NC, Weinberg VK, Oh WK, Kelly WK, et al. A retrospective evaluation of second-line chemotherapy response in hormone-refractory prostate carcinoma: second line taxane-based therapy after first-line epothilone-B analog ixabepilone (BMS-247550) therapy. *Cancer* 2006 Jan;106(1):58-62.
54. Rosenberg JE, Ryan CJ, Weinberg VK, Smith DC, Hussain M, Beer TM, Ryan CW, Mathew P, Pagliaro LC, Harzstark AL, Sharib J, Small EJ. Phase I study of ixabepilone, mitoxantrone, and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based therapy: A study of

the Department Of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(17):2772-8.

55. Rosenthal SA, Bae K, Pienta KJ, Sobczak ML, Asbell SO, Rajan R, et al. Phase III multi-institutional trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel, estramustine, and oral etoposide combined with long-term androgen suppression therapy and radiotherapy versus long-term androgen suppression plus radiotherapy alone for high-risk prostate cancer: preliminary toxicity analysis of RTOG 99-02. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2009 Mar;73(3):672-8.
56. Saad F, Ruether D, Ernst S, North S, Cheng T, Perrotte P, Karakiewicz P, Winkquist E. The Canadian Uro-Oncology Group multicentre phase II study of docetaxel administered every 3 weeks with prednisone in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer progressing after mitoxantrone/prednisone. *BJU international* 2008;102(5):551-5.
57. Sella A, Sternberg CN, Skoneczna I, Kovel S. Prostate-specific antigen flare phenomenon with docetaxel-based chemotherapy in patients with androgen-independent prostate cancer. *BJU international* 2008;102(11):1607-9.
58. Sella A, Yarom N, Zisman A, Kovel S. Paclitaxel, estramustine and carboplatin combination chemotherapy after initial docetaxel-based chemotherapy in castration-resistant prostate cancer. *Oncology* 2009;76(6):442-6.
59. Severini G, Montanari F, Cruciani G, Montanari E. Stage d3 prostatic cancer treatment with oral estramustine phosphate and etoposide. *Acta Urologica Italica* 1998;12(2):103-7.
60. Sewak S, Chachoua A, Hamilton A, Taneja S, Lee J, Utate M, Sorich J, Muggia FM. A phase I study of paclitaxel, estramustine phosphate and vinorelbine (Pacl-E-Vin) in advanced malignancies: Triple tubulin targeting. *Anti-Cancer Drugs* 2003;14(1):67-72.
61. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, Laufer M, Zahurak M, Eisenberger MA. Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* 2002;94(5):1457-65.
62. Sinibaldi VJ, Carducci M, Laufer M, Eisenberger M. Preliminary evaluation of a short course of estramustine phosphate and docetaxel (Taxotere) in the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Seminars in Oncology* 1999;26(5 SUPPL. 17):45-8.

63. Sleijfer S, Stoter G. Can docetaxel plus estramustine prolong survival of men with metastatic hormone-refractory prostate cancer? *Nature clinical practice Oncology* 2005 Feb;2(2):70-1.
64. Soga N, Kato M, Nishikawa K, Hasegawa Y, Yamada Y, Kise H, Arima K, Sugimura Y. Intermittent docetaxel therapy with estramustine for hormone-refractory prostate cancer in Japanese patients. *International Journal of Clinical Oncology* 2009;14(2):130-5.
65. Taplin ME, Xie W, Bubley GJ, Ernstoff MS, Walsh W, Morgans DE, et al. Docetaxel, estramustine, and 15-month androgen deprivation for men with prostate-specific antigen progression after definitive local therapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006 Dec;24(34):5408-13.
66. Thuret R, Massard C, Gross-Goupil M, Escudier B, Di PM, Bossi A, De CR, Chauchereau A, Fizazi K. The postchemotherapy PSA surge syndrome. *Annals of Oncology* 2008;19(7):1308-11.
67. Urakami S, Igawa M, Kikuno N, Yoshino T, Kishi H, Shigeno K, Shiina H. Combination chemotherapy with paclitaxel, estramustine and carboplatin for hormone refractory prostate cancer. *The Journal of urology* 2002;168(6):2444-50.
68. Vaishampayan U, Fontana J, Du W, Hussain M. An active regimen of weekly paclitaxel and estramustine in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Urology* 2002;60(6):1050-4.
69. Wang J, Halford S, Rigg A, Roynance R, Lynch M, Waxman J. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 2000;19:336a, Abstract.
70. Wang J, Halford S, Rigg A, Roynance R, Lynch M, Waxman J. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU international* 2000 Oct;86(6):675-80.
71. Ward JF. Can PSA velocity serve as a surrogate endpoint in trials of hormone-refractory, metastatic prostate cancer? *NATURE CLINICAL PRACTICE UROLOGY* 2006 Jun;3(N6):310-1.
72. Yigitbasi O, Sertcelik N, Yalcinkaya F, Karabacak OR. Docetaxel + prednisone versus epirubicin + estramustin (EMP) therapies in patients with hormone-resistant prostate cancer. *Int J Urol* 2010;17(Suppl. 1):A207-A208.
73. Zhang HL, Ye DW, Yao XD, Dai B, Zhang SL, Shen YJ, Zhu Y, Zhang W. Docetaxel plus prednisone versus mitoxantrone plus prednisone for metastatic hormone-

refractory prostate cancer in Chinese patients: experience of a single center. *Urologia internationalis* 2007;79(4):307-11.

**Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt:**

1. Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Rouge TDL, Bossi A, Escudier B, Chauchereau A, Fizazi K. Performance status and interval from first-line docetaxel-based chemotherapy to progression are significant prognostic factors in patients with castration-resistant prostate cancer receiving second-line chemotherapy. *EJC Supplements* 2009;7(2):412.

**Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt:**

1. Ahel MZ, Kovacic K, Kraljic I, Tarle M. Oral estramustine therapy in serum chromogranin A-positive stage D3 prostate cancer patients. *Anticancer research* 2001;21(2B):1475-80.
2. Beer TM, Berry W, Wersinger EM, Bland LB. Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients at least 70 years of age compared with patients younger than 70 years. *Clinical Prostate Cancer* 2003;2(3):167-72.
3. Gravis G, Bladou F, Salem N, Macquart-Moulin G, Serment G, Camerlo J, Genre D, Bardou VJ, Maraninchi D, Viens P. Weekly administration of docetaxel for symptomatic metastatic hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2003;98(8):1627-34.
4. Hovey E, Gabriel G, George M, Shapiro J, Chern B, Moylan E. Experience with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) at three Australian cancer centers: A retrospective study. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology* 2007;3(3):156-62.
5. Oudard SM, De Bono JS, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Shen L, Gupta S, Sartor AO. Cabazitaxel plus prednisone/prednisolone significantly increases overall survival compared to mitoxantrone plus prednisone/prednisolone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with docetaxel: Final results with updated overall survival of a multinational phase III trial (TROPIC). *Annals of Oncology* 2010;21(S8):272.
6. Petrylak DP. The treatment of hormone-refractory prostate cancer: docetaxel and beyond. *Reviews in urology* 2006;8 Suppl 2:S48-S55.
7. Phase-III-studien mit docetaxel: Signifikanter ueberlebensvorteil bei androgen-unabhaengigem metastasiertem prostatakrebs. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2004;144(29):38-40.

8. Sleijfer S, Stoter G. Can docetaxel plus estramustine prolong survival of men with metastatic hormone-refractory prostate cancer? *Nature Clinical Practice Oncology* 2005;2(2):70-1.
9. Walsh PC. Docetaxel and Estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *Journal of Urology* 2005;173(2):457.

**Ausschlusskriterium A1 erfüllt:**

1. Michels J, Chi KN. Second-line chemotherapy with mitoxantrone or docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) after docetaxel and mitoxantrone failure. *American Journal of Oncology Review* 2006;5(9):555-7.

**Ausschlusskriterium A3 erfüllt:**

1. Olbert PJ, Weil C, Hegele A, Hofmann R, Schrader AJ. Toxizität und Effektivität wiederholter Docetaxel-therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. *Aktuelle Urologie* 2009;40(3):164-8.
2. Olbert PJ, Weil C, Hegele A, Hofmann R, Schrader AJ. Toxizität und effektivität wiederholter docetaxeltherapie des hormonrefraktären prostatakarzinoms. *Tumor Diagnostik und Therapie* 2009;30(5):257-61.
3. Nelius T, Reiher F, Lindenmeir T, Klatte T, Rau O, Burandt J, Filleur S, Allhoff EP. Characterization of prognostic factors and efficacy in a phase-II study with docetaxel and estramustine for advanced hormone refractory prostate cancer. *Onkologie* 2005;28(11):573-8.
4. Tiffany NM, Ryan CW, Garzotto M, Wersinger EM, Beer TM. High dose pulse calcitriol, docetaxel and estramustine for androgen independent prostate cancer: a phase I/II study. *The Journal of urology* 2005;174(3):888-92.

**Ausschlusskriterium „Keine Docetaxel –haltige Zweitlinientherapie nach vorangegangener Therapie mit Docetaxel“ erfüllt:**

1. Caffo O, Sava T, Comploj E, Giampaolo MA, Segati R, Valduga F, et al. Estramustine plus docetaxel as second-line therapy in patients with hormone-refractory prostate cancer resistant to docetaxel alone. *Urologic oncology* 2010 Mar;28(2):152-6.
2. Michels J, Montemurro T, Murray N, Kollmannsberger C, Nguyen CK. First- and second-line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer: does sequence matter? *Cancer* 2006;106(5):1041-6.

3. Thomas C, Hadaschik BA, Thüroff JW, Wiesner C. Docetaxel-refraktäre Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom: Mitoxantron plus Prednison als Zweitlinienchemotherapie. Urologe - Ausgabe A 2009;48(9):1070-4.

**Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA Docetaxel, Cabazitaxel  
(13 Publikationen wurden auf Volltextebene ausgeschlossen)**

**Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt:**

1. Cabazitaxel (XRP-6258) for hormone refractory, metastatic prostate cancer - second line after docetaxel (Structured abstract). National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2009.
2. Bryan J. Novel therapies: Prostate cancer. Pharmaceutical Journal 2005;274(7348):555-6.
3. de WR. Chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer. BJU international 2008;101 Suppl 2:11-5.
4. Di Lorenzo G, Autorino R, Figg WD, De PS. Hormone-refractory prostate cancer: Where are we going? Drugs 2007;67(8):1109-24.
5. Galsky MD, Vogelzang NJ. Docetaxel-based combination therapy for castration-resistant prostate cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2010;21(11):2135-44.
6. Michielsen DP, Braeckman JG, Denis L. Cabazitaxel for the treatment of prostate cancer. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2011;12(6):977-82.
7. Prezioso D, Galasso R, Di MM, Iapicca G, Annunziata E, Iacono F. Actual chemotherapeutical possibilities in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) patients. Anticancer Research 2007;27(2):1095-104.
8. Shah J, Khaksar SJ, Sooriakumaran P. Management of prostate cancer. Part 3: Metastatic disease. Expert Review of Anticancer Therapy 2006;6(5):813-21.
9. Sonpavde G, Hutson TE, Berry WR. Hormone refractory prostate cancer: Management and advances. Cancer Treatment Reviews 2006;32(2):90-100.
10. Wulfing C, Bierer S, Bogemann M, Piechota H, Hertle L. Die behandlung des hormonrefraktären prostatakarzinoms - Neue standards, neue trends. Aktuelle Urologie 2005;36(4):342-8.

**Ausschlusskriterium A1 erfüllt:**

1. Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer (Structured abstract). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2006;35.
2. Fizazi K, Hudes GR, Berry WR, Kelly WK, Eymard JC, Logothetis C, Le MA, Pignon JP, Michiels S. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials assessing chemotherapy with and without estramustine in patients with castration-refractory prostate cancer. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 2006;24(N18,S,P1):231S.
3. Mason M, Freemantle N, Parnaby A, Hogberg D. No conclusive evidence from randomised -controlled trials to inform second-line treatment options survival and clinical benefits, in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (MHRPC) previously treated with docetaxel. Ann Oncol 2010;21(Suppl. 8):302.



**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 4-24 (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>						
keine						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
keine						
<p>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.</p>						

**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 4-25 (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>						
COU-AA-301	ja	ja	nein	Ja [26]	Ja [22-25]	Ja [27,28]
<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 und non-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 4-26 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 4-26 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-26A (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie COU-AA-301

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich des klinischen Nutzens von Abirateronacetat (AA) plus Prednison mit Placebo plus Prednison bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen bereits eine oder zwei Chemotherapien (von denen eine Docetaxel enthielt) versagt haben und deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist.
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	International, multizentrisch, randomisiert, doppelblind, placebo-kontrolliert, Randomisierung im Verhältnis 2:1 (Abirateronacetat– Placebo)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	--
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Willentliche Erklärung der Teilnahme und schriftliche Einverständniserklärung</li> <li>• Schriftliche Authorisierung des Gebrauchs und Freigabe des Gesundheits- und Forschungsstudieninformation (für USA) oder Datenschutzerklärung (Europa)</li> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre und männlich</li> <li>• Histologisch oder zytologisch belegtes Adenokarzinom der Prostata ohne neuroendokrine Differenzierung oder Kleinzellenhistologie</li> <li>• Mindestens eine, aber nicht mehr als zwei zytotoxische Chemotherapien für metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Mindestens ein Behandlungsschema muss Docetaxel (Doc) enthalten haben. Falls mehr als ein Doc-Behandlungsschema verabreicht wurde, wurde dieses als eins bewertet.</li> <li>• Dokumentierte Prostatakrebsprogression, vom Prüfarzt</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>folgendermaßen eingestuft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostata Spezifisches Antigen (PSA)-Progression nach Prostata Spezifisches Antigen Working Group PSAWG-Kriterien</li> <li>- Radiografische Progression im Weichgewebe oder im Knochen mit oder ohne PSA-Progression</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andauernder Androgenentzug mit einem Testosteron-Serumwert von <math>&lt;50\text{ng/dL}</math> (<math>&lt;2.0\text{nM}</math>)</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status <math>\leq 2</math></li> <li>• Hämoglobin <math>\geq 9,0\text{g/dL}</math> unabhängig von einer Transfusion</li> <li>• Blutplättchen <math>\geq 100\ 000/\mu\text{L}</math></li> <li>• Albumin <math>\geq 3,0\text{g/dL}</math></li> <li>• Kreatinin <math>&lt;1,5\text{x ULN}</math> oder eine kalkulierte Kreatininclearance <math>\geq 60\text{ mL/min}</math></li> <li>• Kalium <math>\geq 3,5\text{ mmol/L}</math></li> <li>• Fähigkeit, die Studienmedikation im Ganzen als Tablette zu schlucken</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ernste oder unkontrollierte koexistierende nichtmaligne Erkrankung, einschließlich aktiver und unkontrollierter Infektionen</li> <li>• Abnorme Leberfunktion bestehend aus Folgendem: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bilirubinserum <math>\geq 1,5\text{x ULN}</math> (Ausnahme: Patienten mit dokumentierter Gilbert's Krankheit)</li> <li>- AST oder ALT <math>\geq 2,5\text{x ULN}</math> (für Patienten mit bekannten Lebermetastasen ist ein AST oder ALT <math>\leq 5\text{x ULN}</math> erlaubt)</li> </ul> </li> <li>• Unkontrollierter Bluthochdruck (systolischer Blutdruck <math>\geq 160\text{ mmHg}</math> oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 95\text{ mm}</math>). Patienten mit einer Vorgeschichte bezüglich Bluthochdruck sind zugelassen, wenn der Blutdruck mit blutdrucksenkender Therapie kontrolliert wird</li> <li>• Aktive oder symptomatische virale Hepatitis oder chronische Lebererkrankungen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte von Hypophysen- oder Nebennierendysfunktion</li> <li>• Klinisch signifikante Herzerkrankungen nachgewiesen durch Herzinfarkt oder arterielle thrombotische Vorkommnisse innerhalb der letzten sechs Monate, schwere oder instabile Angina, eine New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV Herzerkrankung oder kardiologische Auswurffracionsmessung von &lt;50% im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Andere maligne Erkrankungen (Ausnahme: nicht-melanomes Hautkarzinom) mit einer <math>\geq 30\%</math>igen Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls innerhalb von 12 Monaten</li> <li>• Bekannte Gehirnetastasen</li> <li>• Vorgeschichte gastrointestinaler Erkrankungen (medizinische Erkrankung oder weitreichende Chirurgie), durch welche die Aufnahme der Studienmedikation behindert werden könnte</li> <li>• Frühere Therapie mit Abirateronacetat oder anderen CYP17-Hemmern oder Prüfpräparaten, welche auf die Androgenrezeptoren für metastasierte Prostatakarzinom zielen</li> <li>• Frühere Therapie mit Nizoral® (Ketoconazol) bei Prostatakarzinom</li> <li>• Chirurgie oder lokale prostatistische Intervention innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis. Zusätzlich muss jede klinisch relevante Folgeerkrankung eines chirurgischen Eingriffs vor Tag 1 des ersten Zyklus beseitigt sein</li> <li>• Radiotherapie, Chemotherapie oder Immunotherapie innerhalb von 30 Tage, oder einzelne Fraktionen palliativer Radiotherapie innerhalb von 14 Tage vor Verabreichung des ersten Zyklus am Tag 1</li> <li>• Jegliche akute Toxizität verursacht durch frühere Chemotherapie und/oder Radiotherapie, welche nicht zu einer Verbesserung nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Events (NCI CTCAE) (Version 3.0) Grad <math>\leq 1</math> geführt haben. Chemotherapie-induzierte Alopezie und periphere Neuropathie Grad 2 ist erlaubt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuelle Einschreibung in eine Prüfmedikation- oder Medizinprodukt-Studie oder Teilnahme an einer solchen Studie innerhalb von 30 Tagen von Tag 1 des ersten Zyklus</li> <li>• Zustand oder Situation, in welcher nach Meinung des Prüfarztes der Patient mit signifikantem Risiko die Studienergebnisse beeinflussen könnte oder welche die Teilnahme des Patienten in der Studie signifikanterweise stören könnte</li> <li>• Fehlende Einwilligung zu den verfahrensrechtlichen Anforderungen dieses Protokolls</li> <li>• Patienten mit Partnern im gebärfähigen Alter, die nicht willens sind eine adäquate Empfängnisverhütung (nach Einschätzung des Prüfarztes oder Sponsors) während der Studie und 13 Wochen nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments zu benutzen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>147 Zentren in 13 Ländern</p> <p><b>Länder</b></p> <p>Australien, Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Italien, Niederlande, Irland, Spanien, UK, USA</p>
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienarm 1:</p> <p><b>Abirateronacetat (AA)</b></p> <p>4 Tabletten (po) einmal täglich, auf einmal mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit zu jeder Zeit vor 22.00 Uhr abends</p> <p><b>Prednison</b></p> <p>Eine Tablette (5 mg) zweimal täglich. Falls Prednison nicht verfügbar war, wurde substituiert.</p> <p>Studienarm 2:</p> <p><b>Placebo</b></p> <p><b>Prednison</b></p> <p>Eine Tablette (5 mg) zweimal täglich. Falls Prednison nicht verfügbar war, wurde substituiert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Prednison wurde unverblindet verabreicht. Es wurde nicht als nötig erachtet, dass Prednison zusammen mit der Studienmedikation (Abirateronacetat oder Placebo) eingenommen wird. Die Prednison-Dosis blieb auch im Falle einer Änderung der Studienmedikation unverändert. Falls eine Prednisongabe vergessen wurde, sollte sie nicht nachgeholt, sondern ausgelassen werden.</p> <p>Jeder Behandlungszyklus umfasste 28 Tage. Die Patienten erhielten die Studienmedikation bis zur Krankheitsprogression. Alle Patienten begannen mit der Behandlung innerhalb von 72 Stunden (3 Tagen) nach der Randomisierung</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) Gemessen von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Die Überlebenszeit der lebenden Patienten wird mit dem letzten bekannten Datum an dem der Patient lebt oder „lost-to-follow-up“- bewertet.</p> <p>Gesamtüberleben wurde alle 3 Monate bis zu 60 Monaten erhoben (entweder per Telefoninterview oder nach Sichtung der Krankenakten).</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Zeit bis zum Ereignis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSA-Ansprechen (bei Patienten, die nach Behandlung eine PSA-Senkung von mindestens 50% gemäß der protokollspezifischen Prostataspezifisches Antigen Working Group (PSAWG)-Kriterien erreichten). PSA-Werte wurden während des Screenings von Tag -14 bis Tag 1, an Tag 1 und 15 des ersten Zyklus, an Tag 1 des 4., 7. und 10. Zyklus sowie bei Studienabbruch und bei Studienende erhoben.</li> <li>• Zeit bis zur PSA-Progression wurde als Zeitintervall von der Randomisierung bis zur PSA-Progression (definiert in den protokollspezifischen PSAWG-Kriterien) gemessen. Die Bestimmung der PSA-Progression erforderte mindestens drei Behandlungszyklen. Ein PSA-Anstieg ohne radiografische Progression während der ersten drei Zyklen wurde nicht als Krankheitsprogression betrachtet.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografisches progressionfreies Überleben (rPFS) wurde vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von Progression oder bis zum Tod gemessen. Progression war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten jeglicher Tumorprogression im Weichgewebe entweder nach RECIST-Kriterien (an Baseline Lymphknoten <math>\geq 2</math> cm welche als Zielläsionen betrachtet wurden) oder nach einem Knochenszintigramm (mindestens 2 neue Läsionen, die nicht auf ein Wiederauftreten des Tumors zurückzuführen ist, die mindestens 6 Wochen später durch eine zweite Knochenszintigrafie bestätigt werden, die mindestens 1 neue Läsion zeigt). Falls kein Ereignis auftrat, wurde rPFS als zuletzt erhobene Bewertung in der geplanten Studienvisite erfasst. rPFS von lebenden Patienten ohne Studienbewertung und rPFS von Patienten ohne Bewertung an Baseline wurde bei der Randomisierung erfasst. Computertomografie, Magnet Resonance Imaging (MRI) und weitere bildgebende Verfahren sowie Röntgenaufnahmen des Thorax wurden während des Screenings und an Tag 1 der Zyklen 4, 7, 10 und bei Studienabbruch durchgeführt. Ein Knochenszintigramm wurde zu den gleichen Zeitpunkten erstellt. Scans welche bis zu 28 Tage vor dem Tag des Studienbeginns gemacht wurden, konnten für die Bewertung an Baseline benutzt werden. Falls ein partielles oder komplettes Ansprechen festgestellt wurde, mussten die Änderungen der Tumormessungen durch wiederholte Messungen bestätigt werden (nicht später als 4 Wochen nachdem die Kriterien für ein Ansprechen erstmals erreicht wurden). Falls für die bildgebende Bewertung ein Thorax-CT oder-MRI durchgeführt wurde, war eine Thorax-Röntgenaufnahme optional und musste nicht unbedingt durchgeführt werden. Die Bewertung der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Krankheitsprogression erfolgt an Tag 1 der Zyklen 4, 7, 10 und bei Behandlungsabbruch.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul> <p>Weitere Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Objektive Ansprechrate wurde bei Patienten mit teilweisem oder komplettem Ansprechen gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien erreicht.</li> <li>• Schmerzbehandlung erfasste den Anteil der Patienten, die nach dem Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) die höchste Schmerzintensität und analgetische Bewertung erfuhren.</li> <li>• Zeit bis zur Schmerzprogression von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung symptomatischer Schmerzprogression</li> <li>• Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung des skelettalen Ereignisses definiert als pathologische Fraktur, Rückenmarkskompression, palliative Knochenbestrahlung oder Knochenchirurgie.</li> <li>• Modifizierter rPFS gemäß den Kriterien für Studienabbruch von der Randomisierung zum Tod oder der ersten Beobachtung aus 1. PSA-Progression, 2. radiografischer Progression und 3. Schmerzprogression. Skelettale Ereignisse (skeletal-related events SRE), Anstieg des Glukokortikoid-Bedarfs oder der Initiierung einer neuen systemischen Krebstherapie, Anteil der Patienten, die eine Verminderung der zirkulierenden Tumorzellen (Circulating Tumor Cells CTCs) /7,5 ml bis weniger als 5 ml erreichten. Erhebungszeitpunkte waren Screening von Tag -14 bis Tag 1, Tag 1 von Zyklus 1, Tag 1 der Zyklen 2, 3, 5, 6, 8, 9, 11 und 12 sowie Tag 1 der Zyklen 4, 7, 10 und bei Behandlungsabbruch. Nach dem 10. Zyklus wurde die Bewertung aller 6 Zyklen bis zum Behandlungsabschluss erhoben.</li> <li>• Lebensqualität (QoL)- Gesamtwert</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		und einzelne Unterwerte erhoben nach dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostata (FACT-P). Lebensqualität wurde an Tag 1 der Zyklen 4, 7 und 10 sowie bei Behandlungsende erhoben, nach dem 10. Zyklus wurde die Bewertung aller 6 Zyklen bis zum Behandlungsabschluss erhoben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	--
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Fallzahl von ungefähr 1.158 Patienten erbrachte eine Power von 85%, um eine Hazard Ratio (HR) von 0.80 zu ermitteln. Die Fallzahl wurde ausgehend von einer mittleren Überlebenszeit von 15 Monaten für die Abirateronacetat-Gruppe und von 12 Monaten für die Placebo-Gruppe bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau ( $\alpha$ ) von 0.05, einem Einschreibungszeitraum von ungefähr 13 Monaten und einer Gesamtstudiendauer von ca. 30 Monaten kalkuliert, um die angestrebten 797 Gesamtereignisse feststellen zu können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nach 534 beobachteten Todesfällen (67% von 797 Gesamtereignissen) war eine Interimsanalyse im gruppensequentiellem Design geplant. Falls die Studie nach einer Interimsanalyse abgebrochen werden sollte, sollten die Patienten der Studie ihre protokollgemäß vereinbarten Untersuchungen weiterführen. Für einen vorzeitigen Studienabbruch mussten alle drei der folgende Kriterien erfüllt sein: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PSA-Progression war definiert nach den PSAWG-Kriterien (25%iger Anstieg nach Baseline) mit einem Minimum des PSA-Anstiegs von 5ng/mL</li> <li>2. Radiografische Progression</li> <li>3. Symptomatische oder klinische Progression</li> </ol>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Interactive Web Response System (IWRS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung erfolgte nach <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG Performance Status 0-1 versus 2 bei Baseline</li> <li>• Präsenz oder Abwesenheit von</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schmerz (klassifiziert als vorhanden, wenn der Screening BPI-SF Score für schlimmsten Schmerz mindestens 4 (auf eine Skala von 0 bis 10) betrug. Patienten, die diesen Wert nicht erreichten, wurden für Randomisierungszwecke als schmerzfrei eingestuft)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühere Chemotherapien: 1 versus 2</li> <li>• Dokumentierter Typ der Prostatkarzinomprogression bei Studieneintritt (PSA-Progression alleine versus radiografische Progression in Knochen oder Weichgeweben mit oder ohne PSA-Progression)</li> </ul>
9	<p>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</p>	<p>Randomisierung erfolgte über alle Standorte zentral über das Interactive Web Response System (IWRS), bei dem zu Beginn jedem einzelnen Patienten eine Identifikationsnummer zugeteilt wird, welche auf allen studienbezogenen Dokumenten (einschließlich der Case Report Forms (CRF)) benutzt wird. Außerdem wird jedem Patient eine Behandlungsnummer zugeteilt, welche als Verbindung zwischen dem Patienten-CRF und der verblindeten Behandlungsgruppenzuweisung diente.</p>
10	<p>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?</p>	Interactive Web Response System (IWRS)
11	Verblindung	
11a	<p>Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?</p>	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Verblindung der Patienten wurde per Randomisierungscodes (gemäß IWRS Sektion 5.4) vorgenommen. Die Verblindung der Labore untersagte die Übersendung von Ergebnissen an die jeweiligen Zentren. Der Datentransfer zu den klinischen Datenbanken erfolgte bis zum Datenbankschluss (Lock). Bei unbeabsichtigter Entblindung wurde die vorgesehene Behandlung weitergeführt und die unverblindete Information im CRF erfasst.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	--
12	Statistische Methoden	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Verteilungen von time-to-event-Variablen und die assoziierten 95%igen Konfidenzintervalle (CI) wurden nach Kaplan-Meier geschätzt. Für die Primäranalyse des Vergleichs der beiden Behandlungsgruppen wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test eingesetzt. Statistische Interferenz wurde mit der Chi <sup>2</sup> -Statistik bewertet. Analysen des Gesamtüberlebens (nicht-stratifizierter Log-Rank-Test und Cox Proportional Hazard Model) wurden als unterstützende Analysen durchgeführt. Geplant waren eine Interimsanalyse und eine finale Analyse. Berechnungen wurden mit EAST® durchgeführt. Alle Tests zur Wirksamkeit wurden zweiseitig durchgeführt (Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ ).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse zur Überprüfung der Konsistenz von Behandlungseffekten in den Subgruppen
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) 1.195 (2:1, Abirateronacetat: Placebo) b) ITT-Population Abirateronacetat n=797, Placebo n=398 c) Safety-Population Abirateronacetat n=791, Placebo n=394, (Medikation nicht erhalten Abirateronacetat n=6, Placebo n=4)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Ja, für einen Studienteilnehmer liegt eine Begründung für Lost-to-follow-up vor.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschreibungszeitraum war zwischen Mai 2008 und Juli 2009. Die Studiendauer umfasste Screening, Behandlung und Follow-up der Patienten. Follow-up dauerte bis der Patient stirbt, oder als "lost-to-follow-up" eingestuft wurde oder seine Einverständniserklärung (bis zu 60 Monaten oder 5 Jahren) zurückzog.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	--
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

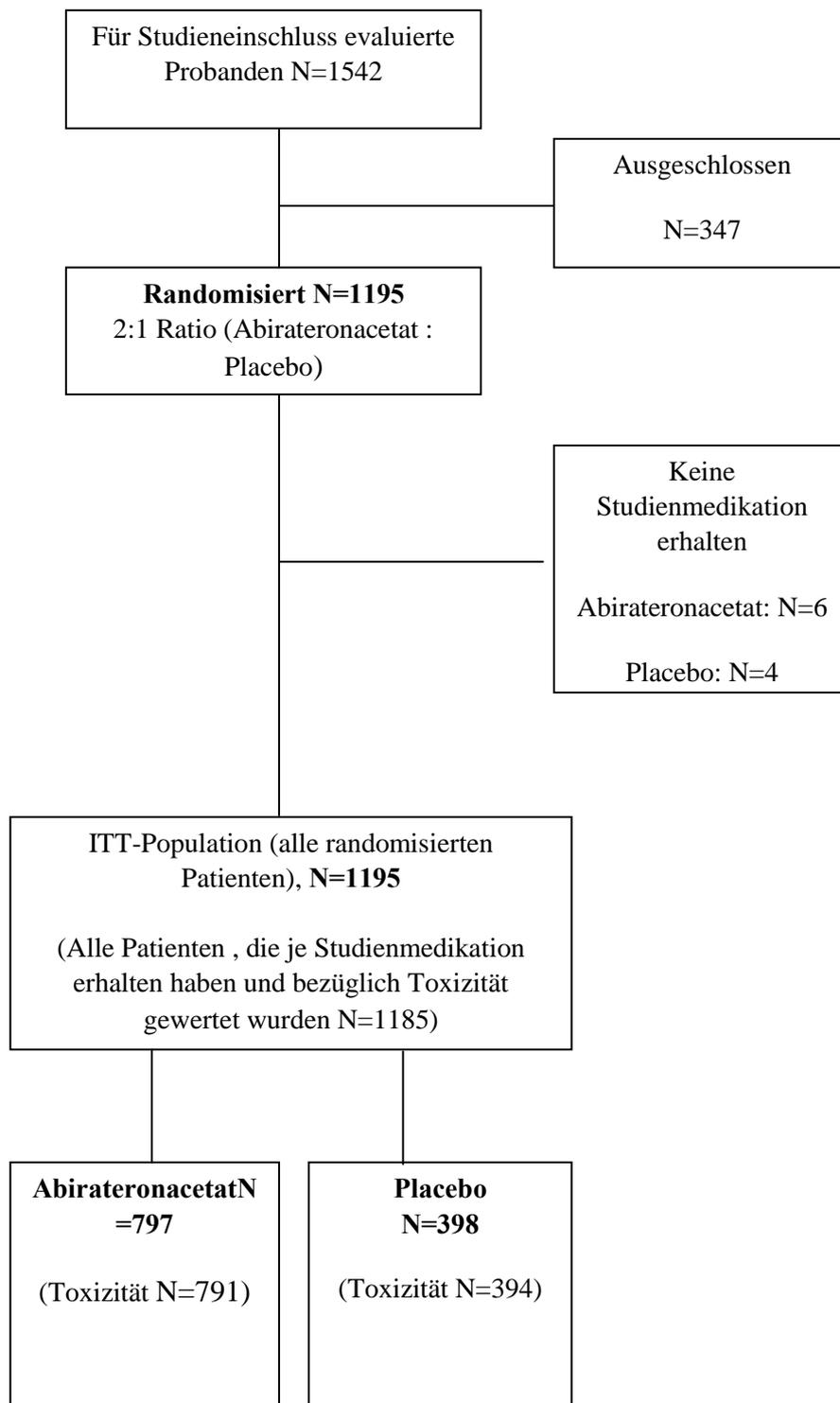


Tabelle 4-26B (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TROPIC

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Problemstellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Cabazitaxel plus Prednison versus Mitoxantron plus Prednison bei Männern mit mCRPC mit progressiver Erkrankung nach erfolgter Docetaxel-Therapie.
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die TROPIC-Studie war eine internationale, randomisierte, offene, Multicenter-Phase-III-Studie, die in 146 Zentren, in 26 Ländern an Patienten mit mCRPC mit progressiver Erkrankung (PD) nach erfolgter Docetaxel-Therapie durchgeführt wurde. Geeignete Patienten wurden zufällig zur Behandlung mit Cabazitaxel oder mit Mitoxantron, jeweils in Kombination mit Prednison, eingeteilt. Die Behandlung wurde maximal 10 Zyklen lang durchgeführt. Die Nachsorge der Patienten zur Auswertung erfolgte bis zum Stichtag oder bis zum Tod (je nachdem, was vorher eintrat). Es wurden Behandlungsverzögerungen von bis zu 2 Wochen toleriert, mit einer Dosisreduzierung (Cabazitaxel 20 mg/m <sup>2</sup> oder Mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> ) pro Patient. Die prophylaktische Verabreichung von Granulozyten-Kolonie stimulierendem Faktor war während des ersten Zyklus nicht zulässig, durfte aber (nach dem Ermessen des Arztes) nach dem ersten Auftreten einer mindestens 7 Tage anhaltenden Neutropenie, bei Neutropenie mit Fieber oder einer Infektion eingesetzt werden. Bei Patienten mit einer Progression oder die eine andere Krebstherapie erhielten, erfolgte alle drei Monate eine Nachsorgeuntersuchung; Bei Patienten, die die Studie vor einem dokumentierten Fortschreiten der Erkrankung abbrachen, erfolgte während der ersten 6 Monate alle 6 Wochen eine Nachsorgeuntersuchung und danach alle 3 Monate. Bei primärer Progression (PP) war ein Wechsel zu Cabazitaxel für die Mitoxantron-Gruppe nicht zulässig, 44 Patienten (12 %) in dieser Gruppe erhielten jedoch bei einer Progression eine Behandlung mit Tubulin-bindenden Medikamenten.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	-
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein- /Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Geeignete Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und einen ECOG-Performancestatus von 0-2 aufweisen. Patienten mit einer vorausgehenden Mitoxantron-Behandlung, Strahlenbehandlung von 40 % oder mehr des Knochenmarks oder Krebstherapie (ausgenommen LHRH-Analoga) innerhalb von 4 Wochen vor der Aufnahme wurden ausgeschlossen. Bei Patienten mit einer messbaren Erkrankung musste das Fortschreiten der Erkrankung nach RECIST mit mindestens einer metastatischen viszeralen Läsion oder Weichgewebeläsion nachgewiesen sein. Bei Patienten mit nicht messbarer Erkrankung mussten ansteigende PSA-Serumkonzentrationen (mindestens zwei aufeinander folgende Steigerungen gegenüber einem mindestens eine Woche zuvor gemessenen Referenzwert) oder das Auftreten mindestens einer neuen röntgenologisch nachweisbaren Läsion vorliegen. Weitere Einschlusskriterien: Vorhergehende und anhaltende Kastration durch Orchiektomie oder LHRH-Agonisten oder beides; das Absetzen des Antiandrogens gefolgt von einer Progression musste mindestens 4 Wochen (6 Wochen bei Bicalutamid) vor der Aufnahme in die Studie erfolgt sein; adäquate Blut-, Leber-, Nieren- und Herzfunktion; linksventrikuläre Auswurfraction von über 50 % laut Multigate-Radionuklidangiographie oder Echokardiogramm. Weitere Ausschlusskriterien waren eine aktive periphere Neuropathie mindestens im 2. Grad oder eine Stomatitis, andere schwere Erkrankungen (inklusive sekundäre Krebserkrankung) oder eine Vorgeschichte von Überempfindlichkeit gegen Polysorbat 80-haltige Medikamente oder Prednison.
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 146 Zentren in folgenden Ländern durchgeführt: Argentinien, Belgien, Brasilien, Kanada, Chile, Tschechische Republik, Dänemark, Finnland, Frankreich, Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Republik Korea, Mexiko, Niederlande, Russland, Singapur, Slowakei, Südafrika, Spanien, Schweden, Taiwan, Türkei, Großbritannien und

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		USA.
5	Interventionen  Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Cabazitaxel + Prednison: Cabazitaxel 25 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 1 Std. an Tag 1 jedes 21-Tagezyklus während max. 10 Zyklen + orales Prednison 10 mg tgl. Mitoxantron + Prednison: Mitoxantron 12 mg/m <sup>2</sup> über 15-30 Min. an Tag 1 jedes 21-Tagezyklus während max. 10 Zyklen + orales Prednison 10 mg tgl.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtung, Training der Pruefer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das Gesamtüberleben war das primäre Ergebnis. Sekundäre Ergebnisse waren PSA-Reaktion, Ansprechrate, Sicherheit, TTP, Schmerz-Ansprechen, Schmerz-Progression, Zeit bis PSA, Schmerz- und Tumorprogression, klinischer Nutzen, Schmerz-Score, ECOG-Performancestatus.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Studie erforderte eine geschätzte Stichprobengröße von 720 Patienten (360 pro Gruppe), um einen 25 %-igen Rückgang des Hazardquotienten (HR) für den Tod in der Cabazitaxel-Gruppe gegenüber der Mitoxantron-Gruppe mit einer 90%-igen Power festzustellen, mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test bei einem Signifikanzniveau von 0,05 und der Annahme eines 8-monatigen medianen Gesamtüberlebens in der Mitoxantron-Gruppe. Für die abschließende Auswertung wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,0452 verwendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine geplante Machbarkeitsanalyse hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens wurde durchgeführt, nachdem bei 225 Patienten ein Progressionsereignis festgestellt wurde. Zudem wurde eine Zwischenanalyse des primären Wirksamkeitsendpunkts des Gesamtüberlebens nach 307 Ereignissen geplant, die tatsächlich aber erst nach 365 Ereignissen mit einem angepassten Signifikanzniveau von 0,016 mittels Error Spending-Funktion nach O'Brien-Fleming Typ 1 durchgeführt wurde. Für die abschließende Auswertung wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau von 0,0452 verwendet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zentral randomisiert der Behandlung zugewiesen. Ein Auftragsforschungsinstitut war für die Randomisierung der Patienten mittels interaktivem Sprachdialogsystem und die computergenerierte Planung der zufälligen Zuweisung zuständig, hatte darüber hinaus aber in der Studie keine Funktion. Es wurde eine dynamische Zuweisungsmethode verwendet, um eine unausgewogene Behandlungszuweisung innerhalb eines Zentrums zu vermeiden.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	-
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob die Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war.	Die Patienten wurden zentral mittels interaktivem Sprachdialogsystem zufällig der Behandlung zugewiesen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Ein Auftragsforschungsinstitut war für die Randomisierung der Patienten mittels interaktivem Sprachdialogsystem und die computergenerierte Planung der zufälligen Zuweisung zuständig, hatte darüber hinaus aber in der Studie keine Funktion.
11	Verblindung	
11a	Waren a) Probanden/ Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/ Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die	Es handelte sich um eine offene Studie. Patienten und behandelnden Ärzten wurde die Behandlungszuweisung nicht verborgen. Dem Studienteam wurden Behandlungszuweisung und Ergebnisse der

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten während der gesamten Studie verborgen, aber ein beauftragter, unabhängiger Statistiker legte einem unabhängigen Datenüberwachungsgremium unverblindete Ergebnisse mit den geeigneten Analysen zur Bewertung vor.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Zur Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit wurde eine ITT-Analyse verwendet. Es wurde eine geeignete statistische Methode verwendet, mit Kaplan-Meier-Analyse, Cox Proportional Hazard-Modell, Log-Rank-Test.
12b	Weitere Analysen wie z.B. Subgruppen-Analysen und adjustierte Analysen	-
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer in jede durch Randomisierung gebildeten Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden.	Cabazitaxel + Prednison: a) randomisiert: 378 b) tatsächlich die geplante Behandlung erhalten: 371 c) bei der Auswertung des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 378 Mitoxantron + Prednison: a) randomisiert: 377 b) tatsächlich die geplante Behandlung erhalten: 371 c) bei der Auswertung des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 377
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Cabazitaxel + Prednison: Gründe für den Abbruch der Behandlung: a) Fortschreiten der Erkrankung: 180 Patienten b) Nebenwirkungen: 67 Patienten c) Mangelhafte Einhaltung des Protokolls: 1 Patient d) Wunsch des Patienten: 8 Patienten e) Sonstige Gründe: 10 Patienten Mitoxantron + Prednison: Gründe für den Abbruch der Behandlung: a) Fortschreiten der Erkrankung: 267 Patienten b) Nebenwirkungen: 32 Patienten c) Ausgeschieden aus der Nachsorge: 2 Patienten d) Wunsch des Patienten: 17 Patienten e) Sonstige Gründe: 7 Patienten
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum, der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden zwischen Januar 2007 und Oktober 2008 in die Studie aufgenommen und die mediane Verlaufskontrollzeit in der Gesamt-Studienpopulation betrug 13,7 Monate.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	-
<b>a: nach CONSORT 2010</b>		

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LHRH: Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon; mCRPC: Metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TTP: Zeit bis zur Progression

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

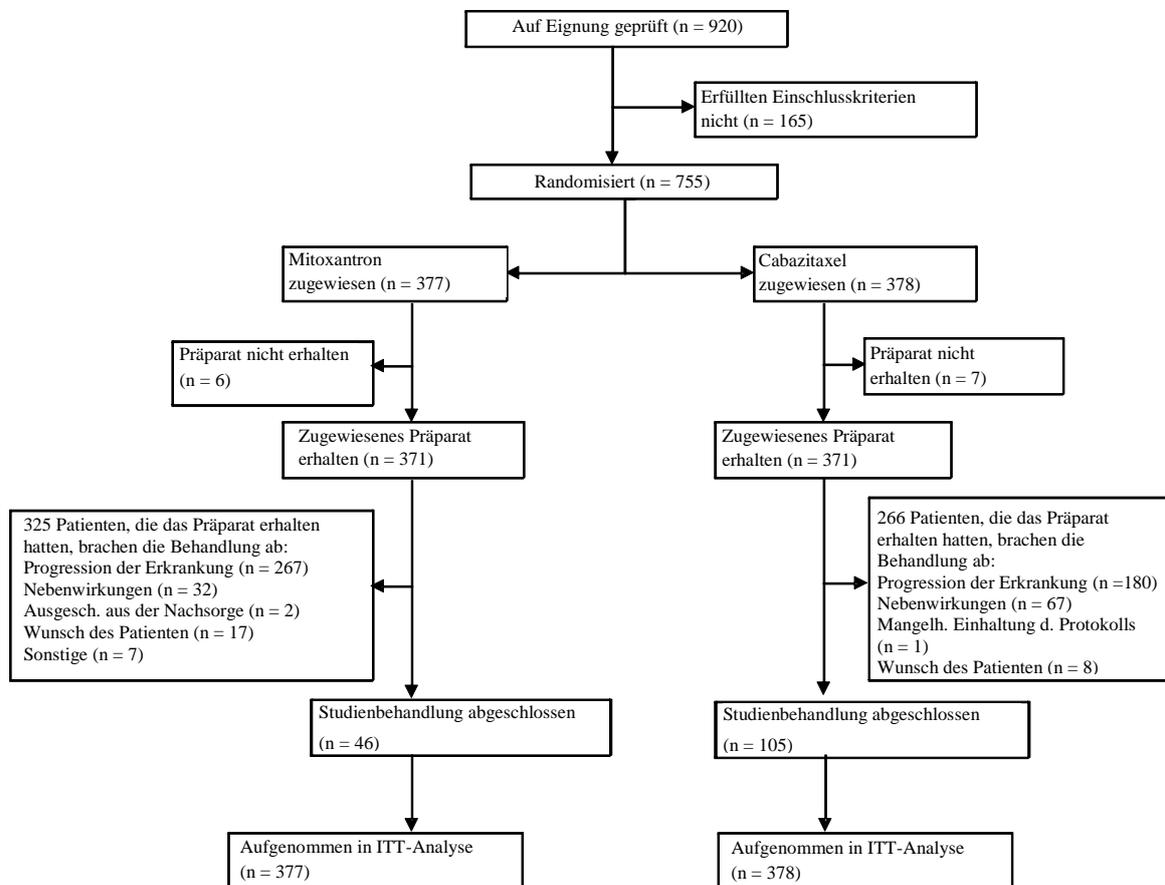


Tabelle 4-26C (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Saad

Item <sup>a</sup>	Merkmal	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Problemstellung und Hypothesen	Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit von Custirsren in Kombination mit Docetaxel oder Mitoxantron als Zweitlinienbehandlung bei Hochrisiko CRPC-Patienten, die nach bis zu sechs Monaten nach einer Erstbehandlung mit Docetaxel einen Rückfall erlitten hatten.
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studienaufbau	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell inklusive Zuteilungsverhältnis)	Es handelte sich um eine prospektive, randomisierte Phase-II-Studie. Die Patienten wurden zufällig der Behandlung mit Standarddosierungen von Docetaxel/Prednison (DPC) oder Mitoxantron/Prednison (MPC) in bis zu neun 21-Tagezyklen zugewiesen. Alle Patienten erhielten nach 3 Anfangsdosen wöchentlich 640 mg Custirsren i.v. Die nach dem Protokoll definierte progressive Erkrankung (PD) wurde basierend auf RECIST, Schmerzen und Performance-Score, nicht nur nach PSA beurteilt.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	-
<b>4</b>	Probanden/Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Geeignete Patienten waren Patienten mit histologischer Diagnose eines Adenokarzinoms der Prostata, durch Bildgebung gesicherter Metastasenbildung und mindestens 2 Zyklen einer vorangegangenen Chemotherapie mit Docetaxel, wobei die Progression der Erkrankung innerhalb von sechs Monaten nach Absetzen der Behandlung dokumentiert wurde. Die Patienten wiesen einen Karnofsky-Performancestatus von $\geq 60\%$ auf sowie eine adäquate Organfunktion und hatten sich von der Toxizität der vorausgegangenen Behandlung bis $\leq$ Grad 2 erholt. Es wurde die Dokumentation und Beibehaltung eines Serum-Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau gefordert. Ausschlusskriterien waren andere aktive maligne Geschehen, kongestive Herzinsuffizienz und Metastasen des Zentralnervensystems.
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 10 Zentren in Kanada durchgeführt.
<b>5</b>	Interventionen  Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Docetaxel + Prednison + Custirsren: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 60 Minuten an Tag 1 eines 21 Tagezyklus für bis zu 9 Zyklen + Prednison oral 5 mg 2x tgl. + Custirsren 640 mg wöchentlich i.v. im Anschluss an 3 Anfangsdosen während eines 9-Tage-Zeitraums  Mitoxantron + Prednison + Custirsren: Mitoxantron 12 mg/m <sup>2</sup> i.v. über 30 Minuten an Tag 1 eines 21 Tagezyklus für bis zu 9 Zyklen + Prednison oral 5 mg 2x tgl. + Custirsren 640 mg wöchentlich i.v. im Anschluss an 3 Anfangsdosen während eines 9-Tage-Zeitraums
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtung, Training der Pruefer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Sicherheit war das primäre Ergebnis. Die sekundären Ergebnisse waren PFS, Gesamtüberleben, PSA-Reaktion, Schmerz-Ansprechen und Zeit bis zur Schmerz-Progression.
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die geplante Stichprobengröße betrug 20 Patienten pro Arm. Bei 20 Patienten ist die Wahrscheinlichkeit, eine Nebenwirkung mit einer Eintrittswahrscheinlichkeit von 10 % mindestens einmal zu beobachten mit 88 % sehr groß.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	-
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der	

Item <sup>a</sup>	Merkmal	Studieninformation
	Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	In der Studie wurden keine Angaben zu den Methoden der Randomisierung gemacht.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	-
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob die Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war.	Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral, um Subjektivität bei der Auswahl des Arms vorzubeugen.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte Probanden/Patienten den Gruppen zu?	-
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) 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?	Es handelte sich um eine offene Studie.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analyse umfasste Patienten, die sowohl mit Custirsens als auch mit Chemotherapie begonnen hatten. Primärer Endpunkt der Studie war die Sicherheit, ausgewiesen als Prozentsatz der Patienten mit schweren Nebenwirkungen oder mit Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3.
<b>12b</b>	Weitere Analysen wie z.B. Subgruppen-Analysen und adjustierte Analysen	Explorative Analysen zur Beurteilung der Beziehung zwischen Überleben und Serum-Clusterin-Spiegel mithilfe eines proportionalen Hazard-Regressionsverfahrens.
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Beteiligte Patienten (mit Ablaufschema zur Illustration nach der Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer in jede durch Randomisierung gebildeten Behandlungsgruppe, die <b>a)</b> randomisiert wurden, <b>b)</b> tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, <b>c)</b> in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden.	Docetaxel + Prednison + Custirsens: a) randomisiert: 21 b) tatsächlich die geplante Behandlung erhalten: 20 c) bei der Auswertung des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 20 Mitoxantron + Prednison + Custirsens: a) randomisiert: 24 b) tatsächlich die geplante Behandlung erhalten: 22 c) bei der Auswertung des primären Zielkriteriums berücksichtigt: 22
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Docetaxel + Prednison + Custirsens: 2 Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Mitoxantron + Prednison + Custirsens: 2 Patienten brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab.
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	-
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum, der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Die Patienten wurden zwischen Juli 2006 und April 2007 in die Studie aufgenommen und die mediane Verlaufskontrollzeit in der Gesamt-Studienpopulation betrug 24,0 Monate.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	-
<b>a: nach CONSORT 2010</b>		

mCRPC: Metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PSA: Prostataspezifisches Antigen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; TTP: Zeit bis zur Progression

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

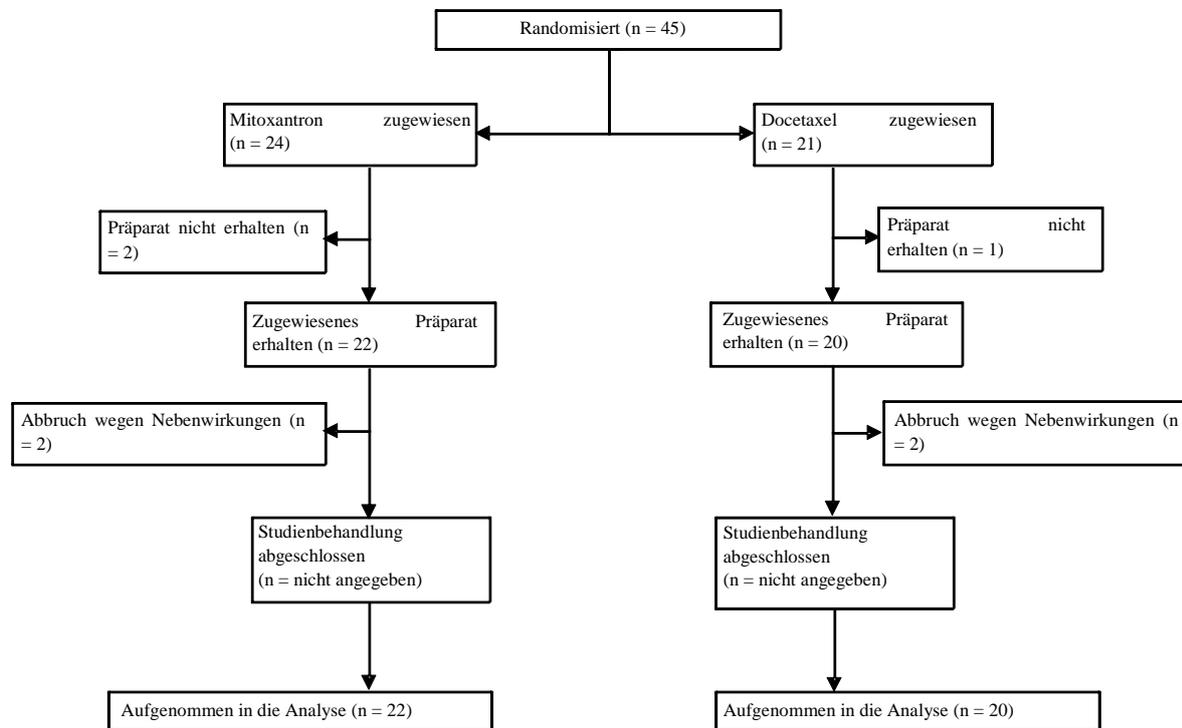


Tabelle 4-W (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Lorient 2010

	Item <sup>a</sup> Nr.	Empfehlung	Studieninformation
<b>Einleitung</b>			
Hintergrund/Rationale	2	Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie	Es gibt keine Standardtherapie nach Docetaxel-basierter Erstlinienchemotherapie für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom.
Zielsetzung	3	Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	Das Ziel dieser Studie war es, festzustellen, ob eine Re-Exposition mit Docetaxel bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die zuvor mit Docetaxel behandelt wurden, angemessen ist.
<b>Methoden</b>			
Studiendesign	4	Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	Retrospektive Analyse von 39 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom Ohne Vergleichsgruppe
Rahmen	5	Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Durchsicht von Patientenakten im Department für Medizinische Onkologie, Institut Gustave Roussy, in Villejuif, Frankreich, von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die im Zeitraum von Januar 2004 bis Juli 2009 mit Docetaxel-basierter Chemotherapie behandelt wurden
Studienteilnehmer	6	(a) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung  <i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen  <i>Querschnittsstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an	Einschlusskriterien: a) Histologisch bestätigte Diagnose eines Prostatakarzinoms b) Behandlung mit Docetaxel-basierter Chemotherapie c) Teilweises Ansprechen oder stabile Erkrankung nach der Erstlinientherapie gemäß PSA-Working Group d) Klinisch, biochemisch oder durch radiographischen Assay bestätigter Rückfall e) Weitere Behandlung mit Docetaxel-basierter Chemotherapie
		(b) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie für	

		<p>Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und</p> <p>die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und</p> <p>die Anzahl der Kontrollen pro Fall an</p>	
Variablen	7	Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	<p>PSA-Ansprechen</p> <p>Progressionsfreies Überleben</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Toxizität</p>
Datenquellen/ Messmethoden	8*	Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt	<p>Progressionsfreies Überleben wurde nach den Richtlinien der Prostate-Specific Antigen Working Group berechnet, mittels der Kaplan Meier-Methode ermittelt und mittels Log-Rank-Test verglichen.</p> <p>Gesamtüberleben war definiert als Zeit von Behandlungsbeginn bis zum Tod, wurde mittels der Kaplan Meier-Methode ermittelt und mittels Log-Rank-Test verglichen.</p> <p>PSA-Ansprechen wurde gemäß den Richtlinien der Prostate-Specific Antigen Working Group bestimmt, als PSA-Reduktion <math>\geq 30\%</math> und <math>\geq 50\%</math>.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden auf Grundlage der „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria“ (Version 3.0) erhoben</p> <p>Ein P-Wert von <math>&lt;0,05</math> wurde als statistisch signifikant betrachtet</p>
	9	Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Keine Angaben
Studiengröße	10	Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	Nicht zutreffend, da retrospektive Analyse von in einem gewissen Zeitraum behandelten Patienten
Quantitative Variablen	11	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie	Keine Angaben

		Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	
Statistische Methoden	12	(a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	Deskriptive Statistik wurde zur Analyse der Patientencharakteristika angewandt (median, 95% Konfidenzintervall)  Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden mittels der Kaplan Meier-Methode ermittelt und mittels Log-Rank-Test verglichen.  Ein P-Wert von <0,05 wurde als statistisch signifikant betrachtet
		(b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	Keine Angaben
		(c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	Keine Angaben
		(d) <i>Kohortenstudie</i> – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde  <i>Fallkontrollstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde  <i>Querschnittsstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen	Nicht zutreffend
		(e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben
a: nach STROBE, Deutsche Version 2008 [von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; für die STROBE-Initiative. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien. Internist 2008 · 49:688–693]			

Tabelle 4-X (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Eymard 2010

	Item <sup>a</sup> Nr.	Empfehlung	Studieninformation
<b>Einleitung</b>			
Hintergrund/Rationale	2	Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie	Es gibt keine Standardtherapie für den wachsenden Anteil Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Krankheit trotz Nutzen von Docetaxel fortschreitet. Die Re-Exposition mit Docetaxel erscheint deshalb als pragmatischer Ansatz für Patienten, die von einer Erstlinientherapie bei kontrollierbaren Nebenwirkungen profitierten, und eine Progression nach längerem Docetaxel-freiem Intervall erleiden.
Zielsetzung	3	Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	Retrospektive Analyse, um den potentiellen Nutzen einer Docetaxel-Re-Chemotherapie bei Patienten mit progressivem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zu evaluieren, die initial auf eine Erstlinientherapie mit Docetaxel angesprochen hatten.
<b>Methoden</b>			
Studiendesign	4	Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	Retrospektive Analyse von 50 mit Docetaxel-behandelten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom  Ohne Vergleichsgruppe
Rahmen	5	Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Erhebungsbögen (Case Report Forms) von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom aus französischen Zentren, die in 7 prospektiven Phase II und II kontrollierten klinischen Studien mit Docetaxel-Erstlinientherapie eingeschlossen waren, wurden von den Prüfern rückwirkend gesichtet, um Daten zu sammeln
Studienteilnehmer	6	<i>(a) Kohortenstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung  <i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine	Einschlusskriterien:  Zunächst waren alle Patienten geeignet, die in den Erstlinientherapie-Studien mit Docetaxel eingeschlossen waren, und ein bestätigtes Ansprechen gemäß des Studienprotokolls zeigten, die Erstlinientherapie mit Docetaxel aus anderen Gründen als Tumorprogression oder inakzeptabler Toxizität abgebrochen haben und eine Progression nach Docetaxel-Abbruch

		<p>Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an</p>	<p>erlitten haben.</p> <p>Von diesen wurden schließlich die Daten derjenigen Patienten evaluiert, die auf eine Erstlinientherapie mit Docetaxel in einer kontrollierten Studie ansprachen und eine Re-Therapie (entweder 3-wöchentliche Standardtherapie oder eine adaptierte wöchentliche Therapie) erhielten</p>
		<p>(b) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und</p> <p>die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und</p> <p>die Anzahl der Kontrollen pro Fall an</p>	Nicht zutreffend
Variablen	7	<p>Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an</p>	<p>PSA-Wert</p> <p>Febrile Neutropenie,</p> <p>hämatologische, gastrointestinale, neurologische, renale, hepatische Grad 3-4 Toxizität</p> <p>Grad 3-4 Ödeme</p> <p>Gewichtszunahme</p> <p>Nagelkrankheiten</p>
Datenquellen/ Messmethoden	8*	<p>Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt</p>	<p>Ein biochemisches Ansprechen wurde definiert als <math>\geq 50\%</math> Reduktion des PSA-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit einem Baseline-Wert <math>\geq 5\text{ng/ml}</math>. Ebenfalls wurde eine <math>\geq 30\%</math> Reduktion des PSA-Wertes innerhalb von drei Monaten nach Behandlungsbeginn analysiert.</p> <p>Gesamtüberleben wurde bestimmt auf der Grundlage der Überlebensfunktion (Kaplan-Meier)</p>
	9	<p>Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen</p>	<p>Die Daten auf den Erhebungsbögen (Case Report Forms) wurden durch unabhängige Monitore mit denen der Krankenakten verglichen.</p>
Studiengröße	10	<p>Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde</p>	<p>Eine Anzahl von 150 Patienten, die auf eine Docetaxel-Erstlinientherapie ansprachen, wurde als ausreichend</p>

			erachtet, um die Ansprechrate auf eine Docetaxel-Re-Therapie zu evaluieren. Diese Kalkulation basierte auf Annahmen für Re-Therapie-Raten von 30%, 40% und 50% und Ansprechraten auf Re-Therapie von 35%, 50% oder 65%.
Quantitative Variablen	11	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	Ein biochemisches Ansprechen wurde definiert als $\geq 50\%$ Reduktion des PSA-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten mit einem Baseline-Wert $\geq 5\text{ng/ml}$ .
Statistische Methoden	12	(a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	Deskriptive Analysen ohne statistische Vergleiche mit Angabe von prozentualen Anteilen und %, 95% Konfidenzintervall wurden für qualitative und quantitative Daten verwendet.  Gesamtüberleben wurden mittels der Kaplan Meier-Methode ermittelt.
		(b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	Keine Angaben
		(c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	Keine Angaben
		(d) <i>Kohortenstudie</i> – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde  <i>Fallkontrollstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde  <i>Querschnittsstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen	Nicht zutreffend
		(e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben
a: nach STROBE, Deutsche Version 2008 [von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; für die STROBE-Initiative. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien. Internist 2008 · 49:688–693]			

Tabelle 4-Y (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Di Lorenzo 2010

	Item <sup>a</sup> Nr.	Empfehlung	Studieninformation
<b>Einleitung</b>			
Hintergrund/Rationale	2	Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie	Bisher wurden keine prospektiven Studien zu einer Docetaxel-Re-Therapie berichtet bei Patienten mit einem kompletten oder partiellem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie und Stabilisierung über einen gewissen Zeitraum
Zielsetzung	3	Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	Wirksamkeit und Sicherheit einer Docetaxel-Zweitlinientherapie bei 45 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, nach einer Docetaxel-Therapie
<b>Methoden</b>			
Studiendesign	4	Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	Prospektive multizentrische Phase II-Studie 45 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom erhielten Docetaxel-Re-Therapie (75mg/m <sup>2</sup> Docetaxel 3-wöchentlich plus Prednison 10 mg/Tag) Ohne Vergleichsgruppe
Rahmen	5	Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Durchführung von November 2005 bis Januar 2009
Studienteilnehmer	6	<p>(a) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen</p> <p><i>Querschnittsstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden</p>	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die initial auf eine Docetaxel-Therapie angesprochen haben und nach einer Zeit der Remission eine Progression erlitten haben</p> <p>Komplettes Ansprechen (PSA &lt;1ng/mL) oder teilweises Ansprechen (PSA Reduktion ≥50% auf Erstlinientherapie)</p> <p>Auftreten einer biochemischen PSA-Progression oder objektiven Progression nach einer Periode biochemischer Stabilisierung und Abwesenheit objektiver Progression von mindestens 5 Monaten</p> <p>normale Organfunktionen</p>

		<p>ihrer Auswahl an</p>	<p>normale Kreatinin-Clearance</p> <p>Unterbrechung der Androgenblockade für mindestens 4 Wochen (Flutamide) und 6 Wochen (Bicalutamid)</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Gehirnmetastasen</p> <p>Schmerzhafte und zerstörende Knochenmetastasen, die eine Radiotherapie oder Radionuklide benötigen</p>
		<p>(b) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und</p> <p>die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an</p> <p><i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und</p> <p>die Anzahl der Kontrollen pro Fall an</p>	<p>Nicht zutreffend</p>
Variablen	7	<p>Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an</p>	<p>Primärer Endpunkt: biochemisches Ansprechen (<math>\geq 50\%</math> PSA-Reduktion)</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Objektive Ansprechrates, Toxizität, progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben</p>
Datenquellen/ Messmethoden	8*	<p>Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt</p>	<p>PSA-Ansprechen wurde definiert als Reduktion des PSA-Wertes von mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert bei zwei aufeinander folgenden Messungen, die mindestens zwei Wochen auseinander liegen; angegeben mit 95%-Konfidenzintervall.</p> <p>PSA-Reduktion <math>\geq 50\%</math>: teilweises PSA-Ansprechen (partial response):</p> <p>PSA-Reduktion <math>\geq 25-49\%</math>: geringes Ansprechen (minor response):</p> <p>PSA-Reduktion <math>&lt; 25\%</math>: Stabile Erkrankung</p> <p>PSA-Erhöhung <math>\geq 25\%</math>: Progression</p> <p>Progressionsfreies Überleben wurde gemessen vom Zeitpunkt der Registrierung bis zur Krankheitsprogression; Progression</p>

			<p>wurde durch den behandelnden Arzt auf Basis der RECIST-Kriterien für viszerale Metastasen und der PCWG1- (Prostate Cancer Working Group) Kriterien für Knochenmetastasen festgestellt und mittels Kaplan Meier-Kurve dargestellt.</p> <p>Gesamtüberleben wurde gemessen vom Zeitpunkt der Registrierung bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache und anhand Kaplan Meier-Kurve ermittelt. Gesamtüberleben wurde darüber hinaus berichtet ab Beginn der Erstlinien-Docetaxel-Therapie bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden auf der Grundlage der „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria“ (Version 3.0) erhoben und nach Art und Grad angegeben.</p>
	9	Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Analysen auf Basis der ITT-Population
Studiengröße	10	Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	<p>Der Stichprobenumfang wurde durch Verwendung eines „Two-stage minimax Simon’s Design“ ermittelt, um die Nullhypothese (10% komplettes Ansprechen) und die alternative Hypothese (20% teilweises Ansprechen) zu evaluieren, mit einem Typ 1 Error (alpha) von 0,05 und einem Typ II Error (beta) von 0,2.</p> <p>25 Patienten sollten im ersten Stadium behandelt werden. Bei mindestens 3 Patienten mit teilweisem Ansprechen im ersten Stadium, sollten 20 weitere Patienten in das zweite Stadium kommen</p>
Quantitative Variablen	11	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	<p>PSA-Ansprechen wurde definiert als Reduktion des PSA-Wertes von mindestens 50% gegenüber dem Ausgangswert bei zwei aufeinander folgenden Messungen, die mindestens zwei Wochen auseinander liegen</p> <p>Biochemische Progression nach einer Erstlinientherapie wurde definiert als ein &gt;25% PSA-Anstieg zwischen zwei unabhängigen Messungen, die in einem 2-Wochen-Intervall durchgeführt wurden.</p>
Statistische Methoden	12	(a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von	95%-Konfidenzintervall für biochemisches Ansprechen

		Confounding verwendet wurden	
		(b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	Keine Angaben
		(c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	Keine Angaben
		(d) <i>Kohortenstudie</i> – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde  <i>Fallkontrollstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde  <i>Querschnittsstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen	Analyse auf Basis der ITT-Population
		(e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben
a: nach STROBE, Deutsche Version 2008 [von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; für die STROBE-Initiative. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien. Internist 2008 · 49:688–693]			

Tabelle 4-Z (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Ansari 2008

	Item <sup>a</sup> Nr.	Empfehlung	Studieninformation
<b>Einleitung</b>			
Hintergrund/Rationale	2	Erläutern Sie den wissenschaftlichen Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie	Bisher sind keine der verfügbaren Chemotherapien für die Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom (MHRPC) zugelassen. Die Optionen für Docetaxel-refraktäre Patienten sind sehr limitiert. Es ist unklar, wie Patienten, die zuerst auf Docetaxel ansprechen und nach einer Zeit der biochemischen Remission wieder einen Progress erleiden, behandelt werden können.

Zielsetzung	3	Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	1) Durchsicht der eigenen Datenbank mit MHRPC-Patienten, die Docetaxel erhielten, um zu evaluieren, ob Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Daten aus klinischen Studien korrelieren.  2) Prüfung der Machbarkeit und Wirksamkeit einer Re-Therapie mit Docetaxel
<b>Methoden</b>			
Studiendesign	4	Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	Retrospektive Analyse von 42 mit Docetaxel-behandelten MHRPC-Patienten  Ohne Vergleichsgruppe
Rahmen	5	Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung	Durchsicht von Patientenakten in der Universitätsklinik Birmingham, England, von 42 MHRPC-Patienten, die im Zeitraum von August 2004 bis September 2007 mit Docetaxel-Chemotherapie (3-wöchentlich 75mg/m <sup>2</sup> plus 10mg Prednison täglich) behandelt wurden
Studienteilnehmer	6	(a) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung  <i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien und die Herkunft der Fälle und Kontrollen an sowie die Methoden, mit denen die Fälle erhoben und die Kontrollen ausgewählt wurden. Geben Sie eine Begründung (Rationale) für die Auswahl der Fälle und Kontrollen  <i>Querschnittsstudie</i> – Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an	Einschlusskriterien:  Alle Patienten, die im oben genannten Zeitraum mehr als einen Zyklus Docetaxel erhalten haben
		(b) <i>Kohortenstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und  die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an  <i>Fallkontrollstudie</i> – Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien	

		und die Anzahl der Kontrollen pro Fall an	
Variablen	7	Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	Patienten-Charakteristika vor Beginn der Therapie: Alter, prostataspezifisches Antigen (PSA), hämatologische Toxizität, progressionsfreies Intervall, Gesamtüberleben  Zielgrößen: Ansprechraten, Toxizität, progressionsfreies Intervall, Gesamtüberleben
Datenquellen/ Messmethoden	8*	Geben Sie für jede in der Studie wichtige Variable die Datenquellen an und erläutern Sie die verwendeten Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreiben Sie die Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt	Gesamtüberleben wurde retrospektiv auf Basis von Patientendaten und dem National Health Tracking Service ermittelt. Gesamtüberleben wurde gemessen ab Beginn der Erstlinien-Palliativ-Chemotherapie bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache, und mittels der Kaplan Meier-Kurve analysiert.  PSA-Ansprechen wurde definiert als Reduktion des PSA-Wertes von mindestens 50% (Gruppe 1) oder zwischen 30 und 50% (Gruppe 2) gegenüber dem Ausgangswert  Unerwünschte hämatologische Ereignisse wurden auf der Grundlage der „National Cancer Institute Common Toxicity Criteria“ (Version 3.0) erhoben
	9	Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Keine Angaben
Studiengröße	10	Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	Nicht zutreffend, da retrospektive Analyse von in einem gewissen Zeitraum behandelten Patienten
Quantitative Variablen	11	Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde. Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	Für das PSA-Ansprechen wurden zwei Gruppen definiert: als Reduktion des PSA-Wertes von mindestens 50% (Gruppe 1) oder zwischen 30 und 50% (Gruppe 2) gegenüber dem Ausgangswert.  Patienten mit einem PSA-Anstieg >50% gegenüber dem Ausgangswert wurden als refraktär klassifiziert.  Bei Patienten, deren PSA-Wert nicht die Kriterien für das Ansprechen erreichte, betrachtete man die

			Erkrankung als stabil. PSA-Werte von >1500ng/ml konnten nicht ausgewertet werden
Statistische Methoden	12	(a) Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	Keine Angaben
		(b) Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	Keine Angaben
		(c) Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	Keine Angaben
		(d) <i>Kohortenstudie</i> – Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde  <i>Fallkontrollstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls wie das Matching (Paarbildung) von Fällen und Kontrollen bei der Auswertung berücksichtigt wurde  <i>Querschnittsstudie</i> – Beschreiben Sie gegebenenfalls die Auswertungsmethoden, die die gewählte Strategie zur Stichprobenauswahl (Sampling strategy) berücksichtigen	Nicht zutreffend
		(e) Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Keine Angaben
a: nach STROBE, Deutsche Version 2008 [von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; für die STROBE-Initiative. Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement. Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien. Internist 2008 · 49:688–693]			

**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 4-27A (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COU-AA-301

### 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-301 \_\_\_\_\_

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005.	De Bono, 2011
Cougar Biotechnology Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy. Clinical Study Report of COU-AA-301 [unveröffentlicht]. 2010.	CB7630

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

Die Randomisierung erfolgte über eine 2:1 Verteilung (AA + Prednison : Placebo +Prednison) zentral in allen Einrichtungen per Interactive Web Response System (IWRS). Die Patienten wurden stratifiziert nach ECOG Performance Status, nach Anwesenheit oder Abwesenheit von Schmerz, nach Anzahl der früheren Chemotherapien und der dokumentierten PSA-Progression.

---



---

**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:

Zuteilung erfolgte per IWRS. Die Patienten erhielten sowohl eine Identifikationsnummer als auch eine Behandlungsnummer für die verblindete Gruppenzuteilung

---

---

**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:

---

---

#### 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:

Alle an der Studie beteiligten Patienten. Behandler und Auswerter in den Laboren und in der Statistik waren verblindet.

---



---

#### 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:

Alle Analysen werden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt.

---



---

## 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:  
Die Lan-DeMets alpha spending-Methode (gruppensequentielles Design nach O'Brien Fleming) wird angewendet.

---



---

### **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

---

---

## 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 neinAngaben 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:**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: Zeit bis zur PSA-Progression** \_\_\_\_\_**5. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---



---

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

#### 7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**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: Radiographisch Progressionsfreies Überleben (rPFS)**\_\_\_\_\_

**9. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

## 10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

---

---

### 11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

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

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

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der*

*Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

## **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: Ansprechen auf PSA** \_\_\_\_\_

### **13. 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

---



---

### **14. 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:

---

---

**15. 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:

**16. 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:

---

---

## 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: Gesundheitsbezogene Lebensqualität QoL (FACT P) \_\_\_\_\_

#### 17. 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

---

---

#### 18. 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:

---

---

## 19. 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:

---

---

**20. 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:

---

---

**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: Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis** \_\_\_\_\_

**21. 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

---

---

**22. 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:

### 23. 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:

#### 24. 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:

---



---

#### 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: Zeit bis zur Schmerzprogression** \_\_\_\_\_

#### 25. 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

---

---

## 26. 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:

---

---

## 27. 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:

---

---

## 28. 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:

---

---

**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: Schmerzminderung**\_\_\_\_\_

**29. 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

---

---

### 30. 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:

---

---

### 31. 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:

---

---

### 32. 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:

---

---

**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:** \_\_\_ Fatigue \_\_\_\_\_

**33. 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

---

---

### 34. 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:

---

---

### 35. 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:

---

---

### 36. 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:

---

---

## **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: Unerwünschte Ereignisse** \_\_\_\_\_

### **37. 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

---

---

### 38. 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:

**39. 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:

---

---

**40. 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:  
Alle Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Safety-Analyse eingeschlossen.

---

---

**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:

---

---

Tabelle 4-27B (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TROPIC Studie

**Studie: TROPIC**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, MacHiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progression after docetaxel treatment: A randomized open-label trial. The Lancet 2010;376(9747):1147-1154	De Bono, 2010

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

Die Patienten wurden zentral randomisiert der Behandlung zugewiesen. Ein Auftragsforschungsinstitut war für die Randomisierung der Patienten mittels interaktivem Sprachdialogsystem und die computergenerierte Planung der zufälligen Zuweisung zuständig, hatte darüber hinaus aber in der Studie keine Funktion. Es wurde eine dynamische Zuweisungsmethode verwendet, um eine unausgewogene Behandlungszuweisung innerhalb eines Zentrums zu vermeiden.

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
  - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
  - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

**unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

Die Patienten wurden zentral mittels interaktivem Sprachdialogsystem zufällig der Behandlung zugewiesen.

---

---

**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 bei TROPIC (Cabazitaxel) um eine unverblindet durchgeführte Studie.

---

---

**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:

Dem Studienteam wurden Behandlungszuweisung und Ergebnisse der Patienten während der gesamten Studie verborgen, aber ein beauftragter, unabhängiger Statistiker legte einem unabhängigen Datenüberwachungsgremium unverblindete Ergebnisse mit den geeigneten Analysen zur Bewertung vor.

---



---

#### 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:

Alle Analysen werden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt.

---

---

## 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:

Es wurde eine geeignete statistische Methode verwendet, mit Kaplan-Meier-Analyse, Cox Proportional Hazard-Modell, Log-Rank-Test.

---

---

### 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** \_\_\_\_\_

**41. Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Die Studie war unverblindet.

---

---

**42. 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 zugewiesene 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:

---

---

#### 43. 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:

---

---

**44. 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:**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: Tumoransprechen****45. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

**46. 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:

---

---

#### 47. 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:

---

---

#### 48. 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:

---

---

### **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: Progressionsfreies Überleben (rPFS)**\_\_\_\_\_

#### **49. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

---

## 50. 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:

---

---

### 51. 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:

---

---

### 52. 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:

---

---

**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: PSA-Ansprechen\_****53. 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

#### 54. 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 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:

---

---

### 55. 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:

---

---

### 56. 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:

---

---

## **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: Schmerzansprechen**

#### **57. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung  
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

---

#### **58. 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:

---

---

## 59. 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:

---

---

#### **60. 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:

**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: Zeit bis zur Schmerzprogression\_\_\_\_\_****61. 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

---

---

**62. 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:

---

---

### 63. 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:

**64. 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:

---

---

**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).*

**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: Unerwünschte Ereignisse** \_\_\_\_\_

**65. 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

**66. 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:

---

---

## 67. 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:

---

---

**68. 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:  
Alle Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten  
haben, wurden in die Safety-Analyse eingeschlossen.

---

---

**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:

---

---

Tabelle 4-27C (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Saad 2011

### 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: Saad 2011

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Saad F, Hotte S, North S, Eigl B, Chi K, Czaykowski P, Wood L. et al. Randomized Phase 2 Trial of Custirsen (OGX-011) with Docetaxel or Mitoxantrone in Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer Progressing after First-Line Docetaxel: CUOG Trial P06c. Clinical Cancer Research 2011;17:5765-5773	Saad, 2011

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

In der Studie wurden keine Angaben zu den Methoden der Randomisierung gemacht.

---

---

**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:

Die Randomisierung der Patienten erfolgte zentral, um Subjektivität bei der Auswahl des Arms vorzubeugen.

---

---

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie wurde unverblindet durchgeführt.

---

---

#### 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:

Randomisiert wurden 45 Patienten , aufgenommen in die Analyse 42 Patienten. Die Anzahl der Patienten, die die Studienbehandlung abgeschlossen haben, ist nicht angegeben.

---

---

## 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:

Die Studie wurde mit sehr wenigen Patienten unverblindet durchgeführt. Es fand keine Intention-to-treat-Analyse statt. Auch die Angaben zur Randomisierung fehlen in der vorliegenden Publikation, so daß eine relevante Verzerrung der Ergebnisse möglich erscheint.

---

---

**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: Sicherheit** \_\_\_\_\_

**69. 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

---

---

## 70. 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:

---

---

### 71. 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:

---

---

### 72. 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:

Aufgrund der endpunktübergreifenden Einstufung des Verzerrungspotentials als hoch, ist das endpunktspezifische Verzerrungspotential ebenfalls als hoch zu bewerten.

---

---

**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** \_\_\_\_\_

**73. 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

---

---

#### 74. 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:

---

---

### 75. 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:

---

---

### 76. 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:

Obwohl auf Studienebene das Verzerrungspotential insgesamt als hoch bewertet wurde, ist dieses für den Endpunkt Gesamtüberleben, der auch in einer unverblindeten Studie ein objektiv erfassbarer Endpunkt darstellt, als niedrig eingestuft.

**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: PSA-Ansprechrage****77. 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

---

---

## 78. 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 zugewiesene 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:

---

---

### 79. 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:

---

---

### 80. 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:

---

Aufgrund der endpunktübergreifenden Einstufung des Verzerrungspotentials als hoch, ist das endpunktspezifische Verzerrungspotential ebenfalls als hoch zu bewerten.

---

## **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: Fortschreiten der Erkrankung**\_\_\_

#### **81. 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

---

---

#### **82. 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:

---

---

**83. 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:

---

---

**84. 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:

Aufgrund der endpunktübergreifenden Einstufung des Verzerrungspotentials als hoch, ist das endpunktspezifische Verzerrungspotential ebenfalls als hoch zu bewerten.

---

---

## **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: Zeit bis zur Schmerzprogression**

#### **85. 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

---

---

#### **86. 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:

Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang nicht einschätzbar

---

---

## 87. 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:

Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

---

---

### 88. 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:

Es liegen nicht für alle Patienten Auswertungen vor.

---

---

**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: Schmerzansprechen** \_\_\_\_\_**89. 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

---

---

**90. 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:

Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit nicht einschätzbar.

---

---

## 91. 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:

---

---

**92. 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: