

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Radium-223-dichlorid (Xofigo<sup>®</sup>)*

Bayer Vital GmbH

## **Modul 4 A**

*Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem  
Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen  
ohne bekannte viszerale Metastasen  
nach mindestens zwei systemischen Therapien*

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

Stand: 02.04.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>15</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	16
4.2 Methodik .....	30
4.2.1 Fragestellung .....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern .....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien .....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	51
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.....	57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	60
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	62
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	64
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> — RCT .....	66
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	68
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	69
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	69
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	69

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	70
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	70
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	70
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	72
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	73
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	73
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	73
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	74
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	76
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	76
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	78
4.3.2.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	78
4.3.2.2.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	90
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	91
4.3.2.2.3.1	Mortalität (Gesamtüberleben) – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	91
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	95
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	102
4.3.2.3.1	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	103
4.3.2.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	103
4.3.2.3.1.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	114
4.3.2.3.2	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	115
4.3.2.3.2.1	Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen.....	115
4.3.2.3.2.2	Schmerz – weitere Untersuchungen .....	118
4.3.2.3.2.3	Frakturen – weitere Untersuchungen.....	120
4.3.2.3.2.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BP) – weitere Untersuchungen .....	122
4.3.2.3.2.5	Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	124
4.3.2.3.2.6	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	137
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	152
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	161
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	161
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	162
4.4.2.1	ST-Population .....	162
4.4.2.2	BSC-Population .....	164
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	166
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	167
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	167
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	167

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	168
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....	168
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	170
4.7 Referenzliste.....	173
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>179</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>191</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>196</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>197</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>239</b>
FLATIRON-Studie.....	239
PARABO-Studie .....	247
REASSURE-Studie .....	261
ALSYMPCA-Studie.....	276
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>296</b>
FLATIRON-Studie.....	297
ALSYMPCA-Studie.....	301

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223 .....	17
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie FLATIRON .....	21
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie PARABO und REASSURE.....	22
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie ALSYMPCA gemäß Beschluss des G-BA vom 19.06.2014.....	24
Tabelle 4-5: Prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223 .....	31
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	65
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	67
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	70
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	70
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	71

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	72
Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-26: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ im Beobachtungszeitraum; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline-Charakteristika der Subgruppe unter Drittlinientherapie im Beobachtungszeitraum (3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline-Charakteristika der Subgruppe unter Therapie nach der dritten Linie im Beobachtungszeitraum ( $>3L$ ; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	91
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für Mortalität – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	92
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose (FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	93
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie (FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	94
Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose (FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	95

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose stratifiziert nach Alter <75 vs. ≥75 Jahre (univariate Cox-Regressionsanalyse; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	97
Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie (FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	99
Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie stratifiziert nach Alter <75 vs. ≥75 Jahre (univariate Cox-Regressionsanalyse; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	101
Tabelle 4-42: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline Charakteristika (PARABO) der Gesamtpopulation (≥3L) und Subgruppen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline Charakteristika (REASSURE) der Gesamtpopulation (≥3L) und Subgruppen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-47: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	115
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen .....	115
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben der Studien PARABO und REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen .....	117
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt Schmerz – weitere Untersuchungen .....	118
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Schmerz anhand des BPI-SF gesamt der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen .....	120
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt Frakturen – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Frakturen der Studien PARABO und REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen .....	122
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen .....	122
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Lebensqualität anhand des FACT-BP der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen .....	124
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – weitere Untersuchungen.....	129

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie PARABO, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen .....	130
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie REASSURE, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen .....	132
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie PARABO, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen .....	134
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie REASSURE, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen .....	135
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben der Studien PARABO und REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen .....	137
Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppen für Schmerz anhand des BPI-SF gesamt der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen .....	139
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppen für Schmerz anhand des BPI-SF mit und ohne Opioidaufnahme der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen.....	140
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppen für Frakturen in den Studien PARABO und REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen .....	140
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppen für Lebensqualität anhand des FACT-BP der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen .....	141
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppen für Lebensqualität anhand des FACT-BP mit und ohne Opioidaufnahme der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen.....	141
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – weitere Untersuchungen.....	142
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse der Studie PARABO, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen .....	143
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse der Studie REASSURE, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen.....	145
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie PARABO, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen.....	148
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie REASSURE, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt CTCAE Grad $\geq 3$ in RCT mit anderen systemischen Therapien und in ALSYMPCA .....	155
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie FLATIRON .....	156
Tabelle 4-76: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie PARABO und REASSURE....	157
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie ALSYMPCA gemäß Beschluss des G-BA vom 19.06.2014.....	159
Tabelle 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	166
Tabelle 4-79 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLIN.....	180



Tabelle 4-80 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE .....	181
Tabelle 4-81 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Library .....	183
Tabelle 4-82 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE .....	185
Tabelle 4-83 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE .....	186
Tabelle 4-84 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Library .....	189
Tabelle 4-85 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov .....	191
Tabelle 4-86 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR .....	191
Tabelle 4-87 (Anhang): Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suchtabellen 1-3 .....	192
Tabelle 4-88 (Anhang): Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Plattform (WHO) .....	193
Tabelle 4-89 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov .....	193
Tabelle 4-90 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR .....	193
Tabelle 4-91 (Anhang): Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suchtabellen 1-3 .....	194
Tabelle 4-92 (Anhang): Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Plattform (WHO) .....	195
Tabelle 4-93 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	197
Tabelle 4-94 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund - nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	218
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie FLATIRON .....	239
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie PARABO .....	247
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie REASSURE .....	261
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie ALSYMPCA (RCT, Studie BC1-06) .....	276
Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Studie FLATIRON .....	297
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Studie ALSYMPCA .....	301

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	59
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	68
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Abbildung 4: Übersicht der ausgewerteten Patientenpopulationen in FLATIRON .....	89
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	93
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie für die Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	94
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose der Subgruppe Drittlinientherapie (3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	96
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose für die Subgruppe nach der dritten Linie ( $> 3L$ ; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	97
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie für die Subgruppe Drittlinientherapie (3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	100
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie für die Subgruppe nach der dritten Linie ( $> 3L$ ; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	100
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Monate) der Gesamtpopulation $\geq 3L$ der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen .....	117
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Monate) der Gesamtpopulation $\geq 3L$ der Studie REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen .....	118
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppen (Drittlinientherapie 3L, nach der dritten Linie $> 3L$ ) für Gesamtüberleben (Monate) der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen.....	138
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppen (1: Drittlinientherapie 3L, 2: nach der dritten Linie $> 3L$ ) für Gesamtüberleben (Monate) der Studie REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen.....	138
Abbildung 15: Flow-Chart zum Patientenfluss der FLATIRON-Studie .....	246
Abbildung 16: Flow-Chart zum Patientenfluss der PARABO-Studie.....	260
Abbildung 17: Flow-Chart zum Patientenfluss der REASSURE-Studie.....	275
Abbildung 18: Flow-Chart zum Patientenfluss der ALSYMPCA-Studie .....	295

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
1L	Erste Linie
2L	Zweite Linie
3L	Dritte Linie
>3L	Nach der dritten Linie
≥3L	Ab der dritten Linie
4L	Vierte Linie
≥5L	Ab der fünften Linie
Abs.	Absatz
AD	Absolute Differenz
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALP	Alkalische Phosphatase
ALSYMPCA	ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer
AMG	Arzneimittelgesetz
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
APS	Analysis Patients Set
BAYER	Bayer Vital GmbH
BFCR	Bayer/Flatiron Core Registry
BHA	Bone Health Agents (Präparate zur Behandlung von Knochenschwund)
BPI-SF	Brief Pain Inventory – Short Form (Fragebogen)
Bq	Becquerel
BSC	Best Supportive Care (beste unterstützende Behandlung)
BSI	Bone Scan Index
CMH-Test	Cochran-Mantel-Haenszel-Test
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form
CRPC	Castration-Resistant Prostate Cancer (kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee
E	Einschlusskriterium
EAIR	Exposure-Adjusted Incidence Rate (expositionadjustierte Inzidenzrate)
EBRT	External Beam Radiation Therapy (externe Strahlentherapie)
ECOG (PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
eCRF	Elektronic Case Report Form (elektronischer Datenerhebungsbogen)
EDC	Electronic Data Capture (elektronisches Datenerfassungssystem)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EMBASE®	Excerpta Medica dataBASE
EOD	Extent of Disease (Ausmaß der Erkrankung)
EPS	Enrolled Patients Set
EQ-5D	European Quality of Life Group Questionnaire 5D
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EuroQoL	European Quality of Life
FACT-BP	Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Pain
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (funktionelle Bewertung der Tumorthherapie – Prostata)
FAS	Full Analysis Set
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
i. v.	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
k. A.	Keine Angabe
Kap.	Kapitel
kBq	Kilobecquerel
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon (Luteinizing Hormone-Releasing-Hormone)
µm	Mikrometer
max.	Maximal
mCRPC	Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE®	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mITT	Modified Intention-to-treat
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis)
N	Gesamtzahl an Patienten
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NCT	National Clinical Trial (number)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n. e.	Nicht erreicht
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
Nr.	Nummer
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert)
PARABO	PAin evaluation in RAdium-223 treated mCRPC patients with BOne metastases – a non-interventional study in nuclear medicine centers
PP	Per Protokoll
PSA	Prostate-Specific Antigen (prostataspezifisches Antigen)
PT	Preferred Term
QLQ-BM22	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for patients with bone metastases
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
Ra-223	Radium-223-dichlorid
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REASSURE	Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety-Population (Sicherheitspopulation)
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SRE	Skeletal Related Event (skelettales Ereignis)
SSE	Symptomatic Skeletal Event (symptomatisches skelettbezogenes Ereignis)
ST	Systemische Therapie
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
	Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event (während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis)
TNM	Tumor, Nodus (Lymphknoten), Metastasen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Design
TTNT	Time To Next (tumor) Treatment
TTP	Time To Progression (Zeit bis zur Progression)
U/L	Unit per liter
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (internationale Vereinigung gegen Krebs)
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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



#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Die Europäische Kommission entschied mit Datum vom 28. September 2018 über eine Änderung der mit dem Beschluss C(2013)8087(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel „Xofigo - Radium-223-Dichlorid“ (1). Der Beschluss hatte eine Änderung des Anwendungsgebietes von Xofigo® zur Folge, die zu einer Einschränkung der Zielpopulation von der ursprünglich am 13. November 2013 zugelassenen führte. Mit Datum vom 1. November 2018 forderte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Bayer Vital GmbH (im Folgenden kurz BAYER) zur Einreichung eines neuen Dossiers für das geänderte Anwendungsgebiet auf (2).

##### Fragestellung

Xofigo® ist als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen (LHRH: Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*, mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen zugelassen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid (Ra-223; Xofigo®) anhand der besten verfügbaren Evidenz in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte zu bewerten. Die Bewertung erfolgt für die neue Zulassungspopulation unter Berücksichtigung zweier Teilpopulationen:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen,

- bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen (ST-Population); oder
- für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (BSC-Population; BSC: *Best Supportive Care*).

Für Patienten, „bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet“, wird eine patientenindividuell optimierte, medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der beiden vorangegangenen Therapielinien als Vergleichstherapie herangezogen. Dieses beinhaltet maßgeblich die Therapien **Abirateronacetat**, **Cabazitaxel**, **Docetaxel** und **Enzalutamid**.

Bei Patienten „für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist“ wird **Best Supportive Care (BSC)** als ZVT benannt.

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zum Erhalt der Lebensqualität gewährleistet (3).

### Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223 wurden umfassende systematische Suchen in Studienregistern und in bibliografischen Datenbanken nach randomisierten kontrollierten Studien sowie nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Des Weiteren wurden alle von der Bayer AG durchgeführten Studien sowie Studien, an welchen die Bayer AG finanziell beteiligt war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Der kurze Zeitraum zwischen der Spezifizierung der ursprünglichen Zulassungsindikation im Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 28.09.2018 (1) und der Einreichung des entsprechenden Dossiers zur frühen Nutzenbewertung war nicht ausreichend, um entsprechende Studien planen und durchführen zu können. Infolgedessen wurden im Rahmen der Suchen weder randomisierte noch nicht-randomisierte vergleichende Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ra-223 innerhalb der aktualisierten Zulassungsindikation identifiziert. Daher wurde ergänzend eine retrospektive vergleichende Datenanalyse in einer geschlossenen Datenbank (FLATIRON) beauftragt, um den Anforderungen des G-BA an vergleichende Evidenz Rechnung zu tragen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind in Tabelle 4-1 dargestellt.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223

Kategorie		Prädefinierte Einschlusskriterien
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.
E2	Intervention(en)	Ra-223 in Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon
E3	Vergleichsintervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateronacetat</li> <li>• Cabazitaxel</li> <li>• Docetaxel</li> <li>• Enzalutamid</li> </ul>

Kategorie		Prädefinierte Einschlusskriterien
		<ul style="list-style-type: none"> <li>weitere Therapieoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität bewirken sollen</li> </ul>
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte <b>Mortalität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <b>Morbidität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerz</li> <li>Frakturen</li> </ul> <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b> <b>Sicherheit und Verträglichkeit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jegliche UE (TEAE)</li> <li>Jegliche UE nach CTCAE Grad <math>\geq 3</math></li> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>Tod aufgrund UE</li> </ul>
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien Nicht randomisierte vergleichende Studien
E6	Publikationstyp	Keine Einschränkung
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
E8	Sprache	Keine Einschränkung
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse); E: Einschlusskriterium; HRQoL: <i>Health Related Quality of Life</i> (gesundheitsbezogene Lebensqualität); LHRH: Luteinisierendes- Hormon-freisetzendes Hormon; mCRPC: <i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); Ra-223: Radium-223-dichlorid; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> (während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis des Verzerrungspotenzials auf Studien- und auf Endpunktebene (vgl. Anhang 4-F).

Zur Bewertung der ST-Population wurden die Studien FLATIRON, PARABO und REASSURE herangezogen. Die Bezeichnung der Studien erfolgt in direktem Zusammenhang mit deren Datenquelle.

Bei der FLATIRON-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte vergleichende Registerstudie, sodass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch einzustufen ist. Einzelne Aspekte wurden dennoch, sofern sinnvoll, adressiert und auf Studien- bzw. Endpunktebene bewertet.

Da es sich bei den Studien PARABO (*Pain evaluation in Radium-223 treated mCRPC patients with bone metastases – a non-interventional study in nuclear medicine centers*) und REASSURE (*Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation*) um einarmige, nicht vergleichende Kohortenstudien handelt, ist auch bei diesen Studien das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen. Aufgrund des nicht vergleichenden Studiendesigns, wurden in Anhang 4-E keine Verzerrungsbögen für diese Studien ausgefüllt.

Daten der Zulassungsstudie ALSYMPCA (*ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer*) wurden herangezogen, um die Ereignisraten unter Therapie mit Radium-223 aus dem Versorgungsalltag mit denen unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen abzugleichen. Ferner wurden zur Bewertung der BSC-Population die Studienergebnisse der Studie ALSYMPCA herangezogen. Da es sich bei ALSYMPCA um eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) handelt, wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene.

Studiendesign und -methodik der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien FLATIRON, PARABO und REASSURE sind nach den zutreffenden Kriterien gemäß *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) dargestellt. Ferner wurde die Methodik der RCT ALSYMPCA gemäß *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) abgebildet (vgl. Anhang 4-E).

Grundlage für die Darstellung der Methodik der eingeschlossenen Studien sowie zur Bewertung des Verzerrungspotentials bildeten im Fall von FLATIRON die statistischen Analysepläne. Im Fall der Studie PARABO dienten der statistische Analyseplan und das Studienprotokoll als Grundlage sowie für die Studie REASSURE der statistische Analyseplan, das Studienprotokoll sowie der klinische Studienbericht. Für die Bewertung der RCT ALSYMPCA wurden die klinischen Studienberichte (CSR) herangezogen.

### **Studienbeschreibung**

Bei der Studie FLATIRON handelt es sich um eine retrospektive Registerstudie, basierend auf der *Bayer/Flatiron Core Registry* (BFCR)-Datenbank. Als Datengrundlage der BFCR-Datenbank diente die Längsschnittdatenbank *Flatiron Health*, welche Daten aus elektronischen Patientenakten von über 2 Millionen aktiven Krebspatienten aus über 265 onkologischen Kliniken (ca. 800 Standorte) in den USA enthält. Primäres Zielkriterium der FLATIRON-Studie war das Gesamtüberleben bei Patienten unter Monotherapie mit den systemischen Therapien Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid oder Ra-223 bzw. unter Kombinationstherapie mit mehreren systemischen Therapien.

Die zum Zeitpunkt der Berichterlegung des vorliegenden Dossiers noch laufende PARABO-Studie ist eine prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle, einarmige Kohortenstudie, welche primär zur Bewertung von Schmerzen sowie zur Untersuchung des Einflusses von Knochenschmerzen auf die Lebensqualität (*Quality of Life*, QoL) bei mCRPC-Patienten unter Behandlung mit Ra-223 in einem nuklearmedizinischen Praxissetting in Deutschland durchgeführt wird.

Bei der ebenfalls aktuell laufenden REASSURE-Studie handelt es sich um eine globale, prospektive, multizentrische, beobachtende, einarmige Kohortenstudie zur Bewertung der kurz- und langzeitigen Sicherheitsprofile von Ra-223 sowie zur Ermittlung der Inzidenz sekundärer Primärtumor-Entstehung bei Patienten mit Prostatakrebs unter Behandlung mit Ra-223 in einem realen klinischen Praxis-Setting.

Ferner wurde zur Bewertung der BSC-Population sowie zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit die Studie ALSYMPCA herangezogen. Bei der ALSYMPCA Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, welche in 173 Zentren weltweit durchgeführt wurde. Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie.

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

Für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens sind gemäß G-BA Verfo nach § 35a Absatz 1 SGB V vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, die für die übliche Behandlungssituation des jeweiligen Krankheitsbildes repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durchgeführt wurden (4).

Da im Rahmen systematischer Literaturrecherchen weder randomisierte noch nicht randomisierte vergleichende Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Ra-223 innerhalb der geänderten Zulassungsindikation identifiziert werden konnten, wurde eine retrospektive vergleichende Datenanalyse bei Patienten mit mCRPC und mindestens zwei systemischen Vortherapien in einer geschlossenen Datenbank beauftragt (FLATIRON), die Daten zum Gesamtüberleben unter anderen systemischen Therapien vs. Ra-223 liefert.

Um Anhaltspunkte zu Endpunkten wie Schmerz, Frakturen, Lebensqualität und Sicherheit zu erhalten, wurde die beste verfügbare weitere Evidenz zu Patienten mit Ra-223 in den Linien  $\geq 3L$  herangezogen. Die beiden einarmigen Studien PARABO und REASSURE liefern Anhaltspunkte zu Nutzen und Sicherheit von Ra-223 sowohl in der ST- als auch in der BSC-Population.

Ergänzend erfolgt eine Gegenüberstellung mit den Daten der Zulassungsstudie ALSYMPCA. Die ALSYMPCA-Studie führte zum Zeitpunkt der Erstbewertung zu einem beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC. Im Rahmen des Evidenztransfers dieser Daten für die betrachtete Zielpopulation werden die Endpunkte Gesamtüberleben, Schmerz und Lebensqualität untersucht.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zu den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health related Quality of Life, HRQoL*) sowie Sicherheit und Verträglichkeit dargestellt:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben (OS)
- Morbidität
  - Schmerz
  - Frakturen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit und Verträglichkeit

Die folgende Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 fassen die Ergebnisse der drei Studien FLATIRON, PARABO und REASSURE zusammen. Zusätzlich erfolgt eine Übersicht der Ergebnisse aus der ALSYMPCA-Studie in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie FLATIRON

<b>Endpunkt</b> <i>Population</i> Systemische Therapie	<b>Median</b> <b>[95%-KI] Monate</b>	<b>ZVT vs. Ra-223</b> <b>HR [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Gesamtüberleben (OS) ab Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose</b>		
<b><i>Gesamtpopulation ≥3L</i></b>		
Radium-223	30,4 [22,5; 40,5]	--
Abirateronacetat	29,2 [27,3; 34,5]	1,203 [0,684; 2,174]
Cabazitaxel	26,5 [23,2; 33,8]	1,346 [0,764; 2,432]
Docetaxel	28,2 [24,7; 32,6]	1,312 [0,803; 2,249]
Enzalutamid	34,4 [29,4; 41,8]	0,718 [0,409; 1,293]
Kombinationstherapie	26,0 [21,7; 34,6]	1,315 [0,78; 2,305]
<b><i>Subgruppe 3L</i></b>		
Radium-223	28,0 [20,6; 40,5]	--
Abirateronacetat	27,4 [24,9; 40,2]	0,855 [0,397; 1,942]
Cabazitaxel	26,5 [17,6; 34,5]	1,106 [0,514; 2,512]
Docetaxel	28,2 [24,7; 36,8]	0,786 [0,396; 1,698]
Enzalutamid	30,5 [23,7; n. e.]	0,527 [0,215; 1,289]
Kombinationstherapie	23,3 [17,7; 26,0]	1,269 [0,636; 2,752]
<b><i>Subgruppe &gt;3L</i></b>		
Radium-223	33,6 [24,8; n. e.]	--
Abirateronacetat	42,0 [21,3; 47,4]	0,99 [0,318; 2,99]

<b>Endpunkt</b> <i>Population</i> Systemische Therapie	<b>Median</b> <b>[95%-KI] Monate</b>	<b>ZVT vs. Ra-223</b> <b>HR [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Cabazitaxel	27,4 [23,3; 31,4]	1,735 [0,804; 4,311]
Docetaxel	39,0 [33,8; 51,9]	0,7 [0,315; 1,771]
Enzalutamid	38,2 [23,0; n. e.]	1,135 [0,433; 3,142]
Kombinationstherapie	34,6 [17,7; 41,5]	1,411 [0,592; 3,712]
<b>Gesamtüberleben (OS) ab Behandlungsbeginn 3L</b>		
<b><i>Gesamtpopulation ≥3L</i></b>		
Radium-223	11,1 [6,4; 13,7]	--
Abirateronacetat	12,3 [9,6; 15,4]	0,97 [0,553; 1,748]
Cabazitaxel	8,8 [6,3; 14,3]	1,182 [0,666; 2,148]
Docetaxel	9,1 [8,1; 11,1]	1,258 [0,77; 2,156]
Enzalutamid	16,2 [12,5; 21,1]	0,531 [0,3; 0,963]
Kombinationstherapie	9,8 [7,9; 13,2]	1,021 [0,605; 1,79]
<b><i>Subgruppe 3L</i></b>		
Radium-223	10,1 [3,1; 12,5]	--
Abirateronacetat	8,2 [5,0; 10,3]	0,846 [0,392; 1,924]
Cabazitaxel	5,5 [3,1; 7,5]	2,266 [1,04; 5,20]
Docetaxel	7,0 [6,3; 9,1]	1,045 [0,526; 2,261]
Enzalutamid	12,5 [4,9; n. e.]	0,506 [0,205; 1,247]
Kombinationstherapie	6,8 [5,8; 9,0]	1,102 [0,551; 2,394]
<b><i>Subgruppe &gt;3L</i></b>		
Radium-223	9,1 [4;9; n. e.]	--
Abirateronacetat	9,1 [3,7; 12,2]	1,273 [0,409; 3,848]
Cabazitaxel	7,0 [5,2; 9,0]	1,759 [0,817; 4,362]
Docetaxel	14,1 [9,7; 18,7]	0,62 [0,279; 1,569]
Enzalutamid	6,6 [2,7; 15,8]	1,085 [0,409; 3,03]
Kombinationstherapie	7,1 [6,1; 13,2]	1,357 [0,571; 3,557]

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie PARABO und REASSURE

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit</b>	
	<b>PARABO</b>	<b>REASSURE</b>
<b>Mortalität</b>		
<b><i>Gesamtüberleben (OS) (Ereignisanteil in %; Median in Monaten [95%-KI])</i></b>		
Gesamtpopulation ≥3L	60,0 10,9 [5,6; 14,1]	70,1 11,0 [10,1; 11,9]

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit	
	PARABO	REASSURE
Subgruppe 3L	60,0 11,3 [6,1; 18,9]	67,0 11,9 [10,8; 13,2]
Subgruppe >3L	60,0 6,9 [3,3; 15,2]	74,8 9,4 [8,0; 11,0]
<b>Morbidität</b>		
<i>Schmerz (BPI-SF, mittlere Veränderung zu Studienbeginn [SD])</i>		
<i>Mittlerer Schmerz</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	-1,08 (1,68)	Nicht zutreffend
Subgruppe 3L	-1,44 (1,81)	Nicht zutreffend
Subgruppe >3L	0,00 (0,00)	Nicht zutreffend
<i>Schlimmster Schmerz</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	-1,50 (2,07)	Nicht zutreffend
Subgruppe 3L	-1,67 (2,24)	Nicht zutreffend
Subgruppe >3L	-1,00 (1,73)	Nicht zutreffend
<i>Frakturen (Ereignisanteil in %)</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	2,4	2,6
Subgruppe 3L	4,8	2,9
Subgruppe >3L	0,0	2,2
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<i>FACT-BP Gesamtscore (mittlere Veränderung zu Studienbeginn [SD], [95%-KI])</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	5,63 (9,34) [-0,01; 11,28]	Nicht zutreffend
Subgruppe 3L	6,33 (9,97) [-1,34; 13,99]	Nicht zutreffend
Subgruppe >3L	4,08 (8,91) [-10,10; 18,25]	Nicht zutreffend
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
<i>Unerwünschte Ereignisse (Ereignisanteil in %)</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	25 (59,5)	246 (70,7)
Subgruppe 3L	12 (57,1)	146 (69,9)
Subgruppe >3L	13 (61,9)	100 (71,9)
<i>Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥3 (Ereignisanteil in %)</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	17 (40,5)	135 (38,8)
Subgruppe 3L	8 (38,1)	77 (36,8)



Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit	
	PARABO	REASSURE
Subgruppe >3L	9 (42,9)	58 (41,7)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, Ereignisanteil in %)</b>		
Gesamtpopulation ≥3L	16 (38,1)	98 (28,2)
Subgruppe 3L	6 (28,6)	56 (26,8)
Subgruppe >3L	10 (47,6)	42 (30,2)
<b>Tod aufgrund UE (CTCAE Grad 5, Ereignisanteil in %)</b>		
Gesamtpopulation ≥3L	6 (14,3)	34 (9,8)
Subgruppe 3L	1 (4,8)	17 (8,1)
Subgruppe >3L	5 (23,8)	17 (12,2)

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie ALSYMPCA gemäß Beschluss des G-BA vom 19.06.2014

Endpunkt <sup>a</sup>	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC / p-Wert / Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität (HR [95%-KI]; mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</b>	
Gesamtüberleben (OS)	0,70 [0,58; 0,83] 14,9 vs. 11,3 <0,001 AD: +3,6 Monate
<b>Morbidität (HR [95%-KI]; mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</b>	
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	0,66 [0,52; 0,83] 15,6 vs. 9,8 <0,001 AD: +5,8 Monate
Subgruppen nach Begleittherapie mit Bisphosphonaten	
Ja	0,49 [0,33; 0,74] 19,6 vs. 10,2 <0,001 AD: +9,4 Monate
Nein	0,77 [0,58; 1,02] 11,8 vs. 8,4 0,068
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (RR [95%-KI]; Anteil an Patienten mit Verbesserung<sup>c,d</sup> [%])</b>	
FACT-P Gesamtscore	1,77 [1,09; 2,86]

Endpunkt <sup>a</sup>	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC / p-Wert / Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Szenario 1	17,3 vs. 9,8 0,023 AD: +7,5%
Szenario 2	1,37 [0,94; 1,99] 22,1 vs. 16,3 0,099
<b>Verträglichkeit<sup>e</sup> (RR [95%-KI]; Ereignisanteil in %)</b>	
Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	k. A. <sup>f</sup> 92,7 vs. 94,7
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,84 [0,73; 0,96] 45,2 vs. 53,8 0,014 AD: -8,6%
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4	0,91 [0,81; 1,03] 54,0 vs. 59,1 0,146
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,83 [0,62; 1,12] 16,0 vs. 19,3 0,238
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse UE Diarrhoe	1,68 [1,24; 2,28] 25,2 vs. 15,0 <0,001 AD: +10,2%
<p>a: Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A14-02).  b: Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.  c: Patienten mit einer Verbesserung im FACT-P-Total Score um <math>\geq 10</math> Punkte.  d: Vom IQWiG in der Dossierbewertung vorgenommene Auswertung, in denen die Patienten, die aufgrund fehlender Werte nicht in den Analysen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthalten waren, anhand von zwei konservativen Sensitivitätsanalysen (Szenario 1 und 2) unterschiedlich berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse werden dargestellt, obwohl diese als nicht robust eingestuft werden.  e: Ereignisse im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis wurden ausgeschlossen.  f: Aufgrund des hohen Anteils in beiden Gruppen keine Angabe zu vergleichenden Effektmaßen.</p> <p>AD: Absolute Differenz; BSC: <i>Best Supportive Care</i> (beste unterstützende Behandlung); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-P: <i>Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate</i> (funktionelle Bewertung der Tumorthherapie - Prostata); HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); RR: Relatives Risiko; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>Quelle: G-BA-Beschluss zu Ra-223 vom 19.06.2014 (5)</p>	

Zusammenfassend ergaben sich folgende Ergebnisse in den vier Nutzendimensionen:

## **Mortalität**

### *ST-Population*

Die Patienten unter Ra-223-Behandlung hatten in der Studie FLATIRON ein vergleichbares medianes OS von 30,4 Monaten nach mCRPC-Diagnose (95%-KI [22,5; 40,51]) bzw. 11,1 Monaten ab Behandlungsbeginn 3L (95%-KI [6,4; 13,7]) wie Patienten unter den anderen systemischen Vergleichstherapien. Die Studien PARABO und REASSURE lieferten für die Gesamtpopulation vergleichbare mediane Überlebenszeiten ab Behandlungsbeginn 3L wie FLATIRON (10,9 Monate (95%-KI [5,6; 14,1]) bzw. 11,0 Monate (95%-KI [10,1; 11,9])). Die Subgruppenanalysen für 3L und >3L untermauern die Ergebnisse.

### *BSC-Population*

Die ALSYMPCA-Studie zeigte mit einer medianen Überlebenszeit von 14,9 Monaten vs. 11,3 Monaten einen signifikanten Überlebensvorteil von Ra-223+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR: 0,70 [0,58; 0,83];  $p < 0,001$ ; absolute Differenz: +3,6 Monate).

## **Morbidität**

### *ST-Population*

Der Endpunkt Schmerz wurde anhand des *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF)-Fragebogens in der PARABO-Studie erhoben. Unter Ra-223-Therapie ging die Schmerzintensität im Lauf der 20-wöchigen Beobachtungszeit kontinuierlich um über 30% zurück (mittlerer Schmerz: -1,08 [1,68]; schlimmster Schmerz: -1,50 [2,07]). Selbst bei Patienten, die keine Opioide eingenommen hatten, wurde ein Rückgang um 20% erreicht (mittlerer Schmerz: -0,67 [0,82]; schlimmster Schmerz: -0,67 [1,21]), allerdings waren die Patientenzahlen in den Subgruppen sehr gering.

Frakturen wurden sowohl in PARABO als auch REASSURE im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst und gemäß MedDRA als *High Level Group Term* „Frakturen“ klassifiziert. In beiden Studien fanden sich in den fünf- bzw. sechsmonatigen Beobachtungszeiträumen Ereignisraten von unter 3% (PARABO: 1/42, REASSURE: 9/348). Die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen waren vergleichbar.

Dies entspricht etwa der Häufigkeit pathologischer Frakturen in ALSYMPCA, wo sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko vs. Placebo fand (Ra-223: 3,7% vs. Placebo: 5,0%).

Die Häufigkeiten von Frakturen lagen unter den Raten pathologischer Frakturen, die z. B. in AFFIRM für Enzalutamid (3,9%; 8,3 Monate mediane Behandlungszeit) oder Placebo (4,0%; 3 Monate mediane Behandlungszeit) aufgetreten waren (6).

### *BSC-Population*

Hinsichtlich der Schmerzentwicklung demonstrierte der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ in der ALSYMPCA-Studie einen signifikanten Vorteil von Ra-223 (HR: 0,59; 95%-KI [0,44; 0,79];  $p = 0,0004$ ) (7). Dabei wurde der Median in der Ra-223+BSC-Gruppe nicht erreicht, während der Median der Placebo+BSC-Gruppe 5,8 Monate betrug.

Die Häufigkeit von Frakturen in ALSYMPCA (Ra-223: 3,7% vs. Placebo: 5,0%; OR: 0,726; 95%-KI [0,371; 1,420]; p=0,349) waren vergleichbar mit den Raten pathologischer Frakturen in PARABO und REASSURE (7). In der Zusammenschau deuten die Daten auf kein erhöhtes Frakturrisiko von Ra-223 gegenüber Placebo in der relevanten Zielpopulation hin.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

#### *ST-Population*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurde anhand des *Functional Assessment of Cancer Therapy Quality of Life Measurement in patients with bone pain* (FACT-BP)-Fragebogens in der PARABO-Studie erhoben. Bei Betrachtung der Veränderung der FACT-BP-Gesamtpunktzahl zeigte sich ein deutlicher Trend hin zu einer klinischen Verbesserung unter Ra-223 (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: 5,63 [SD 9,34]; 95%-KI [-0,01; 11,28]). Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch eingeschränkt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen konnten diesen positiven Trend bestätigen, allerdings waren die Subgruppen zu klein, um aussagekräftige Ergebnisse zu liefern.

#### *BSC-Population*

Eine günstige Beeinflussung der Lebensqualität durch Ra-223 wird durch die Ergebnisse von ALSYMPCA untermauert. Insgesamt zeigten die Patienten in der Ra-223+BSC-Gruppe in ALSYMPCA eine signifikant geringere Abnahme der HrQoL als Patienten der Placebo+BSC-Gruppe in allen herangezogenen Messinstrumenten (FACT-P Gesamtscore, EQ-5D *Utility Index* [*European Quality of Life Group Questionnaire 5D*] und EQ-VAS [*Visual Analogue Scale*]) (7).

### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

#### *ST-Population*

59,5% bzw. 70,7% der Patienten erlitten in den Studien PARABO bzw. REASSURE mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) im Verlauf der Behandlung. Dabei traten bei 40,5% (17/42) bzw. 38,8% (135/348) der Patienten unter Ra-223-Therapie UE nach CTCAE Grad  $\geq 3$  auf. Diese Daten bestätigen das gute Sicherheitsprofil aus ALSYMPCA (UE CTCAE Grad  $\geq 3$ : 56,5% für Ra-223 vs. 62,5% für Placebo).

Mindestens ein SUE erlitten 38,1% (PARABO) bzw. 28,2% (REASSURE) der Patienten aus der Gesamtpopulation.

#### *BSC-Population*

Die Daten deuten in der Zusammenschau mit den Ergebnissen der ALSYMPCA-Studie darauf hin, dass keine Nachteile von Ra-223 gegenüber BSC mit Blick auf die Sicherheit zu erwarten sind (8).

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

Mit Datum vom 28. September 2018 wurde in Folge des Beschlusses der Europäischen Kommission das Anwendungsgebiet von Xofigo® abgeändert, was zu einer Einschränkung der Zielpopulation von der ursprünglich am 13. November 2013 zugelassenen führte. Zu dieser neuen Zielpopulation sind bisher keine randomisierten oder nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt worden. Aus diesem Grund wurde zur Bewertung der ST-Population eine retrospektive vergleichende Datenanalyse in einer geschlossenen Datenbank beauftragt (FLATIRON), die Daten zum Gesamtüberleben von Ra-223 vs. der anderen systemischen Therapien liefert. Um Anhaltspunkte zu Endpunkten wie Schmerz, Frakturen, Lebensqualität und Sicherheit zu erhalten, wurde die beste verfügbare weitere Evidenz zu Patienten mit Ra-223 in den Linien  $\geq 3L$  herangezogen. Die beiden einarmigen Studien PARABO und REASSURE liefern Anhaltspunkte zu Nutzen und Sicherheit von Ra-223 in den Linien  $\geq 3L$ . Ergänzend erfolgt eine Gegenüberstellung mit den Daten der ALSYMPCA-Studie, die bereits im Rahmen der positiven Erstbewertung von Xofigo® berichtet wurde und welche die Wirksamkeit sowie Verträglichkeit von Ra-223+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bei erwachsenen Patienten mit einem CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen belegt hat. Aus Sicht von BAYER lassen sich die Ergebnisse aus der ALSYMPCA-Studie auf die hier definierte BSC-Population übertragen, denn die ALSYMPCA-Studie umfasst die Patientenpopulation, die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie „für keine andere systemische mCRPC-Therapie“ geeignet war.

Die dargestellten Studien besitzen bis auf die RCT ALSYMPCA aufgrund ihres Designs ein hohes Verzerrungspotential. Es wurden jedoch patientenrelevante Endpunkte betrachtet und diverse Subgruppenanalysen insbesondere zur Unterscheidung der Therapielinien  $\geq 3L$  durchgeführt, wie seitens des G-BA im Rahmen der Neubewertung gefordert (3). Die Operationalisierungen der Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte entsprechen den in klinischen Studien üblichen Standards. Ferner ermöglicht das Vorliegen mehrerer Studien zur gleichen Patientenpopulation darüber hinaus den Quervergleich der Zahlenwerte. Es wurden hierbei keine Implausibilitäten identifiziert.

### ***ST-Population***

Für die ST-Population zeigt sich in den Linien  $\geq 3L$  basierend auf den FLATIRON-Daten ein **vergleichbarer Nutzen** von Ra-223 gegenüber Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die verfügbaren Daten aus PARABO deuten auf eine günstige Beeinflussung der Schmerzsymptomatik hin. Die Ergebnisse aus PARABO und REASSURE zu Frakturen und Sicherheit sind vergleichbar mit denen aus ALSYMPCA und weisen daher auf ein unauffälliges Sicherheitsprofil hin. Insgesamt ist der Zusatznutzen von Ra-223 gegenüber Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid nicht belegbar.

***BSC-Population***

Die ALSYMPCA-Studie führte zum Zeitpunkt der Erstbewertung zu einem beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC. Im Rahmen des Evidenztransfers dieser Daten für die betrachtete Zielpopulation ergibt sich ein **Zusatznutzen** von Ra-223 im Vergleich zu BSC für die Endpunkte Gesamtüberleben, Schmerz und Lebensqualität, der sich aufgrund der damit einhergehenden Unsicherheit **nicht quantifizieren** lässt.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 (Xofigo®) in Monotherapie oder Kombination mit einem LHRH-Analoga zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen,

- bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen (ST-Population); oder
- für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (BSC-Population),

im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Im Hinblick auf die in diesem Dossier betrachteten zwei Teilpopulationen werden die Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, als „ST-Population“ bezeichnet und die zweite Population der Patienten, für die

keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, als „BSC-Population“ definiert.

Die Bewertung erfolgte bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität („Gesamtüberleben“), Morbidität („Schmerz“ gemessen mittels *Brief Pain Inventory Short Form* [BPI-SF], „Frakturen“), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels *Functional Assessment of Cancer Therapy Quality of Life Measurement in patients with bone pain* [FACT-BP]) sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Mangels randomisierter kontrollierter Studien wurden auch Register- und Kohortenstudien in die Bewertung einbezogen.

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

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

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

Tabelle 4-5: Prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223

Kategorie		Prädefinierte Einschlusskriterien
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.
E2	Intervention(en)	Ra-223 in Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon
E3	Vergleichsintervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateronacetat</li> <li>• Cabazitaxel</li> <li>• Docetaxel</li> </ul>



Kategorie		Prädefinierte Einschlusskriterien
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Enzalutamid</li> <li>weitere Therapieoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität bewirken sollen</li> </ul>
E4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte <b>Mortalität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gesamtüberleben (OS)</li> </ul> <b>Morbidität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schmerz</li> <li>Frakturen</li> </ul> <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b> <b>Sicherheit und Verträglichkeit</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jegliche UE (TEAE)</li> <li>Jegliche UE nach CTCAE Grad <math>\geq 3</math></li> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>Tod aufgrund UE</li> </ul>
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien Nicht randomisierte vergleichende Studien
E6	Publikationstyp	Keine Einschränkung
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
E8	Sprache	Keine Einschränkung
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse); E: Einschlusskriterium; HRQoL: <i>Health Related Quality of Life</i> (gesundheitsbezogene Lebensqualität); LHRH: Luteinisierendes- Hormon-freisetzendes Hormon; mCRPC: <i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); Ra-223: Radium-223-dichlorid; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> (während der Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis); UE: Unerwünschtes Ereignis		

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

### Patientenpopulation

Xofigo® wird gemäß Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (9).

**Intervention(en)**

Die zu prüfende Substanz ist Radium-223-dichlorid in einer Dosis von 55 kBq/kg Körpergewicht, die in 4-wöchigem Abstand sechsmal als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon injiziert wird.

**Vergleichstherapie**

Für Patienten, „*bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet*“ (ST-Population), wird eine patientenindividuell optimierte, medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der beiden vorangegangenen Therapielinien als Komparator herangezogen. Folgende Therapien kommen derzeit als Drittlinientherapie in Frage: **Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid.**

Bei Patienten, „*für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist*“ (BSC-Population), wird **Best Supportive Care (BSC)** als Komparator herangezogen.

Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (3).

**Endpunkte**

Im vorliegenden Dossier wurden die folgenden Endpunkte gemäß Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kap. § 5 Abs. 2 Verfo des G-BA (4) bewertet: Gesamtüberleben, Schmerz (gemessen mittels BPI-SF), Frakturen, gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels FACT-BP) sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Studien wurden auf das Vorhandensein mindestens eines dieser Endpunkte hin überprüft.

**Studientyp**

Für die hier untersuchte Indikation und Vergleichsintervention sind entsprechend 5. Kap. § 5 Abs. 3 Verfo (4) randomisierte kontrollierte Studien (RCT) grundsätzlich möglich und durchführbar. Der kurze Zeitraum zwischen der Spezifizierung der ursprünglichen Zulassungsindikation im Durchführungsbeschluss der Kommission vom 28.09.2018 (1) und der Dossiereinreichung war jedoch nicht ausreichend, um entsprechende Studien planen und durchführen zu können. Um dennoch Evidenz zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens vorlegen zu können, wurden auch Register- und Kohortenstudien für die Nutzenbewertung im vorliegenden Dossier berücksichtigt.

**Publikationstyp, Studiendauer, Sprache**

Bezüglich Publikationstyp, Studiendauer und Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Für das vorliegende Dossier wurde sowohl eine Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien als auch nach nicht randomisierten vergleichenden Studien im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche durchgeführt.

### **Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundeszuschusses (G-BA) wurde im Zeitraum vom 07.01.2019 bis 09.01.2019 eine bibliografische Literaturrecherche für Ra-223 in der Indikation metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapien durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung erfolgte systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library. Für die Datenbank EMBASE wurde die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet, die Recherche für die Datenbank MEDLINE erfolgte anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und die Recherche in der Cochrane Library im *Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials* (CENTRAL) mittels der Suchoption ‘Advanced Search‘.

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden randomisierte klinische Studien mittels validierter Suchfilter recherchiert (MEDLINE: validierter Filter von Robinson & Dickersin 2002 (10); EMBASE: validierter Filter des *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*: siehe unter <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>, aufgerufen am 05.07.2018; (11). Die Suche in der Cochrane-Datenbank erfolgte aufgrund der geringeren Variabilität und Differenziertheit der potenziellen Suchalgorithmen ohne Einschränkung nach dem Studientyp.

Generell wurden in Bezug auf die Sprache keine Einschränkungen vorgenommen. Bei der Sichtung der jeweiligen Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer wurden jedoch nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden oder für die ein englischer Titel und englischer Abstract vorhanden war, aus denen die Relevanz der Studie hervorging. Dies entspricht der vom IQWiG beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im aktuell gültigen Methodenpapier 5.0 (12). Zudem erfolgte keine Jahreseinschränkung der Recherchen. In Anhang 4-A, Tabelle 4-79 bis Tabelle 4-81 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Xofigo® dargestellt.

## **Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Gemäß den Vorgaben des G-BA wurde ebenfalls im Zeitraum vom 07.01.2019 bis 09.01.2019 eine bibliografische Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien für Xofigo® in der Indikation metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nach mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapien durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung erfolgte ebenfalls systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library. Für die Datenbank EMBASE wurde die Suchoberfläche des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet, die Recherche für die Datenbank MEDLINE erfolgte anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), und die Recherche für die Cochrane Library auf der Internetpräsenz der Cochrane Collaboration mittels der Suchoption ‘Advanced Search‘.

In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurden nicht randomisierte vergleichende Studien mittels validierter Suchfilter recherchiert (MEDLINE: validierter Filter von Robinson & Dickersin 2002 (10); EMBASE: validierter Filter des *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*: siehe unter <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random>, aufgerufen am 05.07.2018; (11). Die Suche in der Cochrane-Datenbank erfolgte aufgrund der geringeren Variabilität und Differenziertheit der potenziellen Suchalgorithmen ohne Einschränkung nach dem Studientyp.

Generell wurden in Bezug auf die Sprache keine Einschränkungen vorgenommen. Bei der Sichtung der jeweiligen Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer wurden jedoch nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher oder englischer Sprache publiziert wurden oder für die ein englischer Titel und englischer Abstract vorhanden war, aus denen die Relevanz der Studie hervorging. Dies entspricht der vom IQWiG beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im aktuell gültigen Methodenpapier 5.0 (12). Zudem erfolgte keine Jahreseinschränkung der Recherchen. In Anhang 4-A, Tabelle 4-82 bis Tabelle 4-84 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Xofigo® dargestellt.

### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

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

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

durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

### **Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Recherchen nach randomisierten kontrollierten Studien erfolgten am 08.01.2019 in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) und dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>). Die Suchstrategie richtete sich dabei nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Es erfolgte jeweils keine Jahreseinschränkung in den einzelnen Recherchen.

In Anhang 4-B, Tabelle 4-85 bis Tabelle 4-88 sind die Suchstrategien für das zu bewertende Arzneimittel Radium-223-dichlorid dargestellt. Die Suche in den Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (13-16).

### **Suche in Studienregistern nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Die Recherchen nach nicht randomisierten vergleichenden Studien erfolgten ebenfalls am 08.01.2019 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) und dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>). Die Suchstrategie richtete sich dabei nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche. Es erfolgte jeweils keine Jahreseinschränkung in den einzelnen Recherchen.

In Anhang 4-B, Tabelle 4-89 bis Tabelle 4-92 sind die Suchstrategien für das zu bewertende Arzneimittel Radium-223-dichlorid dargestellt. Die Suche in den Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (13-16).

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

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

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

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

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

Die Ausschlussgründe wurden pro Studie benannt und sind jeweils in Anhang 4-D in Tabelle 4-93 für die Suche nach RCT und in Tabelle 4-94 für die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien angeführt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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



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

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

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

#### **A - Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

#### **B - Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene**

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (d. h. auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder

hoch eingestuft. Falls bereits dieses als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

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

#### 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

Auf Basis der Angaben im jeweiligen Studienbericht wurden alle Detailinformationen zum Studiendesign und den Ergebnisdaten extrahiert und in den vorgegebenen Tabellen und Modulen des Dossiers dokumentiert. Die Tabelle (Item 3-13c) zu Design und Durchführung der Studie wurde im Anhang des Dossiers nach den Vorgaben gemäß STROBE für jede Studie separat ausgefüllt.

Alle Ergebnisdaten sind in Abschnitt 4.3 dargestellt. Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien sind ausführlich in Anhang 4-E dargestellt.

---

<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.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

#### **Patientencharakteristika**

Die Studienpopulation umfasst gemäß den definierten Einschlusskriterien zur Studienelektion erwachsene Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

Die Studienpopulation wurde anhand der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien und demografischen Daten (Alter, ethnische Herkunft, ECOG- und Tumorstatus bei Therapiebeginn, Zeitraum seit Diagnosestellung, Gleason-Score, Anzahl und Lage der Metastasen, Medikamente zur Behandlung von Knochenerkrankungen) beschrieben.

Darüber hinaus wurden die krankheitsspezifische Therapie, die Begleitmedikation sowie der Ort und Zeitraum der Behandlung in den eingeschlossenen Studien dargestellt.

#### **Patientenrelevante Endpunkte**

Gemäß G-BA VerfO 5. Kap., § 3 Abs. 2 und 1 werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE)/Verträglichkeit herangezogen.

Bei der Nutzenbewertung sollen entsprechend den Forderungen des § 35b des SGB V die folgenden Aspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheits-

zustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Überlebenszeit, Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität (4).

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

Daher werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität
  - Schmerz
  - Frakturen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Sicherheit und Verträglichkeit

### **Mortalität (Gesamtüberleben)**

Das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) ist aufgrund seiner klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit ein harter Studienendpunkt mit evidenter, unzweifelhafter Patientenrelevanz (17). Das Gesamtüberleben wird definiert als Zeitraum von Studienbeginn bzw. Randomisierung bis zum Tod aufgrund jedweder Ursache und erlaubt damit die Evaluation eines möglichen Einflusses der Studientherapie/des Studienmedikaments auf die Mortalität. Das Gesamtüberleben ist somit ein valider und patientenrelevanter Endpunkt in Übereinstimmung mit dem Methodenpapier 5.0 des IQWiG (12), der auch für die EMA den präferierten Endpunkt für onkologische Entwicklungsstudien repräsentiert (18).

### Operationalisierung

Das Gesamtüberleben (OS) als Maß für die Mortalität war definiert als Zeit ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose bzw. ab Behandlungsbeginn mit der dritten Linie (bzw. mit der vierten Linie in der Subgruppe an Patienten unter Therapie nach der dritten Linie) mit Ra-223 bzw. anderen systemischen Therapien bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die zum Studienende noch lebten, wurden zum letzten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgte, wie in Studien dieser Art üblich, über eine Gesamtüberlebenszeitanalyse sowie Kaplan-Meier-Kurven.

### **Morbidität**

Im Rahmen der berichteten Studien wurden die patientenrelevanten Morbiditätsendpunkte Schmerz und Frakturen untersucht, welche wichtige Erkrankungssymptome des ossär metastasierten Prostatakarzinom abbilden und damit eine Beurteilung der Beeinflussung durch die Therapie mit Radium-223 gestatten.

**Endpunkt: Schmerz**

Im vorliegenden Dossier wurde zur Bestimmung des Schmerzes der BPI-SF-Fragebogen (*Brief Pain Inventory - Short Form*) herangezogen (19). Wie andere Tumorerkrankungen ist auch das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom häufig mit ausgeprägten Schmerzen verbunden (20). Eine Schmerzlinderung bedeutet für den betroffenen Patienten eine erhebliche Reduktion der Krankheitslast. Das Ausmaß der Schmerzen bzw. die Schmerzlinderung ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz gemessen mittels BPI-SF waren zum Zeitpunkt der für das vorliegende Dossier verfügbaren Datenschnitte ausschließlich für die PARABO-Studie vorliegend. Während das primäre Ziel der noch laufenden PARABO-Studie die Bewertung von Schmerzen sowie die Untersuchung des Einflusses von Knochenschmerzen auf die Lebensqualität ist, liegt der Schwerpunkt der REASSURE-Studie auf der Inzidenz der sekundären Primärtumorentstehung sowie der Sicherheit und Verträglichkeit. In der noch laufenden REASSURE-Studie wird der BPI-SF zwar erhoben, es handelt sich jedoch lediglich um einen sekundären Endpunkt, dessen Daten zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht ausgewertet wurden.

Operationalisierung

Der BPI-SF ist ein aus 11 Items bestehender, validierter Fragebogen (19, 21, 22), der von den Patienten selbst ausgefüllt wird und zur Bewertung der Schmerzintensität sowie der Schmerzinterferenz dient. Sämtliche Items des BPI-SF werden anhand von Skalen bewertet. Die Schmerzstärke wird basierend auf 4 Items (aktueller Schmerz, mittlerer Schmerz, schlimmster Schmerz und geringster Schmerz) auf einer Skala von 0-10 (0: keine Schmerzen; 10: schlimmster vorstellbarer Schmerz) bewertet. Zudem besteht der Fragebogen aus 7 weiteren Items, welche als Maß für die Beeinträchtigung (Schmerzinterferenz) verschiedener Funktionen durch den Schmerz (allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung zu anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude) dienen und mittels einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständige Beeinträchtigung) bewertet werden.

Die Auswertung des Endpunktes Schmerz erfolgte anhand der *Safety*-Population, d. h. *Safety Analysis Set* [SAF], wobei für die Schmerzanalyse ausschließlich Patienten einbezogen wurden, für die mindestens ein auswertbarer Fragebogen zu Studienbeginn (*Baseline*) sowie nach Studienbeginn vorlag. Als Maß für den Endpunkt Schmerz diente in Anlehnung an die Nutzenbewertungen A13-33 und A17-64 (23, 24) der mittlere Score des Items „schlimmster Schmerz“ (Item 3). Ergänzend wird das Item „mittlerer Schmerz“ (Item 5) berichtet. Die Scores wurden bei jeder Visite erhoben und berechnet. Zur Bewertung der Schmerzentwicklung im Verlauf der Behandlung wurde die mittlere Veränderung der Scores gegenüber Studienbeginn (Delta) berechnet.

**Endpunkt: Frakturen**

Der Endpunkt Frakturen ist ein wesentlicher patientenrelevanter Morbiditätsparameter. Die Verhinderung von Frakturen gilt als valides Maß für die Wirkung der Therapie auf die Knochenmetastasen (25).

Frakturen sind bei Patienten mit einem vor allem ossär metastasierenden Tumor wie dem Prostatakarzinom ein wichtiges Maß für die Tumorlast sowie Tumorkomplikationen und die daraus folgenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen (26). Diese durch die Knochenmetastasen bedingten symptomatischen skelettbezogenen Ereignisse tragen wesentlich zum Beschwerdebild des Patienten mit mCRPC bei. Frakturen beeinträchtigen unmittelbar das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten (27, 28) und führen darüber hinaus in vielen Fällen zu weiteren indirekten Beeinträchtigungen sowie zusätzlich notwendigen Arztkontakten und Hospitalisierung. Eine Verhinderung oder zumindest ein verzögerter Eintritt besitzen für den Patienten eine hohe Relevanz. Frakturen wurden in den Studien PARABO und REASSURE als unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

**Operationalisierung**

Der Endpunkt ist hier definiert als Anteil an Patienten mit Frakturen, die im Rahmen der Studie als unerwünschtes Ereignis (UE bzw. unter der Behandlung aufgetretenes Ereignis [TEAE; +30 Tage nach der letzten Verabreichung von Ra-223]) berichtet wurden und gemäß MedDRA als *High Level Group Term* „Frakturen“ klassifiziert worden waren.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BP)**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem validierten Instrument FACT-BP ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt (29).

Die Auswirkungen des Tumorleidens und der eingesetzten Therapie auf die Lebensqualität des Patienten können durch die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität reflektiert werden. Damit erscheint die gesundheitsbezogene Lebensqualität als wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten.

In der palliativen Behandlungssituation des CRPC besitzt eine Therapie, die dem Patienten eine verbesserte oder möglichst langfristig erhaltene Lebensqualität gewährleistet, einen hohen Stellenwert. Somit ist dieser Endpunkt als patientenrelevanter Endpunkt zu werten. Dies deckt sich auch mit der Einschätzung des IQWiG (innerhalb des IQWiG-Berichts Nr. 80 [2011]: „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“) sowie gemäß des Methodenpapiers des IQWiG, in welchem die gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health related Quality of Life*, HRQoL) als direkt patientenrelevantes Maß des Patientennutzens erachtet wird (12, 30).

Der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for patients with bone metastases* (QLQ-BM22) und der *Functional Assessment of Cancer Therapy Quality of Life Measurement in patients with bone pain* (FACT-BP) sind die beiden einzigen palliativen Fragebögen zur Lebensqualität, die spezifisch für die Verwendung bei Patienten mit Knochenmetastasen validiert wurden (29).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BP wurde in der PARABO-Studie erhoben.

### Operationalisierung

Der FACT-BP besteht aus 16 Fragen und umfasst die Teilaspekte der Lebensqualität „allgemeine Funktionalität“ (*general functioning*), „körperliche Schmerzen“ (*physical pain*) und Knochenschmerzen (*bone pain*) und bezieht sich auf die vorangegangenen 7 Tage. Die Fragen wurden vom Patienten anhand einer 5-stufigen Likert-Skala (0 bis 4) beantwortet. Ein höherer Score auf dem FACT-BP bedeutet eine höhere Lebensqualität.

Die Auswertung des FACT-BP-Fragebogens erfolgte anhand der *Safety*-Population (SAF), wobei für die Lebensqualitäts-Analyse ausschließlich Patienten herangezogen wurden, für die mindestens ein auswertbarer Fragebogen zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach Studienbeginn vorlag. Für die Auswertung wurde der Gesamtscore des FACT-BP als quasi-kontinuierlich betrachtet und deskriptiv für die Visite zu Studienbeginn (Baseline) und zum Behandlungsende (Behandlung Nr. 6) dargestellt, um die Entwicklung des Gesamtscores im Studienverlauf zu zeigen. Ferner wurde die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn (Delta) dargestellt.

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

Der patientenrelevante Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit beinhaltet die Parameter: jegliche unerwünschte Ereignisse (jegliche UE; hier: *Treatment Emergent Adverse Event* [TEAE], d. h. während der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse), jegliche UE nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE; allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse) Grad  $\geq 3$ , schwerwiegende UE (SUE) und Tod aufgrund UE.

Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten. § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (31) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt.

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

So ist insbesondere bei UE höheren Schweregrades (z. B. nach CTCAE), bei SUE (Definition „schwerwiegend“ entsprechend § 4 Abs. 13 AMG (32) und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Dies deckt sich auch mit dem Vorgehen des IQWiG im Methodenpapier, welches die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (12).

### Operationalisierung

Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung auftretende UE dargestellt (hier: *Treatment Emergent Adverse Events* [TEAE]).

Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, welches unter Behandlung mit der Studienmedikation auftrat. Dieses musste nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Studienbehandlung stehen. Ein UE konnte demnach jegliches nachteiliges und unbeabsichtigtes Signal (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung sein, welches temporär mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert war, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.

Der Begriff schloss auch sämtliche Laborwerte oder –ergebnisse weiterer klinisch relevanter diagnostischer Verfahren ein (die z. B. ein ungeplantes diagnostisches Verfahren oder eine ungeplante Behandlung erforderlich machten oder zum Austritt des Patienten aus der Studie führten).

Ein UE konnte somit folgendes sein:

- neu auftretende Erkrankung,
- Verschlechterung eines Signals oder Symptoms des bestehenden medizinischen Zustands, welcher behandelt wurde, oder einer Begleiterkrankung,
- Effekt der Studienmedikation,
- *Off-Label*-Anwendung, berufsbedingte Exposition, mangelnden Wirkung des Arzneimittels, Medikationsfehler, Überdosierung, Arzneimittelmissbrauch, Arzneimittelfehlanwendung oder Arzneimittelabhängigkeit als eigenständiges Ereignis sowie jegliches daraus resultierendes Ereignis,
- Arzneimittelexposition über die Mutter/den Vater (Exposition während der Empfängnis, der Schwangerschaft, der Geburt und des Stillens).
- Effekt in Zusammenhang mit einer Verbesserung eines bestehenden Zustands (Beobachtung eines unerwarteten therapeutischen Nutzens) oder
- jegliche Kombination aus einem oder mehreren dieser Faktoren.

### *Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)*

Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es

- einen tödlichen Ausgang hatte,
- lebensbedrohlich war,
- zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führte,
- zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führte,
- zu einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler führte oder
- medizinisch signifikant war.



Eine Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung aufgrund von UE wurde automatisch als SUE gewertet, es sei denn eines der folgenden Ausnahmen traf zu:

- Die Aufnahme war geplant (z. B. elektiver Eingriff oder ein vor Studienbeginn bereits geplanter operativer Eingriff),
- es handelte sich um eine ambulante Behandlung (Hospitalisierung von weniger als 12 Stunden) oder
- sie war Bestandteil der normalen Behandlung oder Überwachung der untersuchten Erkrankung (d. h. sie erfolgten nicht aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung).

Allerdings konnte eine invasive Behandlung während jeglicher Hospitalisierung die Kriterien für „medizinisch signifikant“ erfüllen und somit gemäß klinischer Einschätzung möglicherweise als SUE berichtet werden. Zudem hatten lokale Vorschriften Vorrang, wenn lokale Zulassungsbehörden eine strengere Definition verlangten.

Eine Behinderung bedeutet eine substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen.

Eine kongenitale Anomalie (Geburtsfehler), d. h. jegliche kongenitale Anomalie, die bei einem Kleinkind oder später bei einem Kind beobachtet wurde, sollte in folgendem Fall als SUE eingestuft werden: Der Vater war dem Arzneimittel vor der Empfängnis ausgesetzt.

Jegliches UE konnte außerdem als schwerwiegend eingestuft werden, wenn es für den Patienten potentiell gefährdend war, und wenn es eine Intervention erforderte, um einen weiteren schwerwiegenden Zustand zu verhindern. Medizinisch signifikante Ereignisse können einen schwerwiegenden Krankheitsstatus anzeigen oder andeuten. Solche Berichte erforderten daher eine besondere Beachtung, da sie möglicherweise mit einem schwerwiegenden Krankheitsstatus assoziiert waren und daher zu entschlossenerem Handeln führten als die Berichterstattung anderer Termini.

Im Rahmen von onkologischen Studien ist die Krankheitsprogression ein natürlicher Teil der Erkrankung und sollte daher nicht als (S)UE berichtet werden. Krankheitsprogressionen werden üblicherweise als eigenständige Endpunkte (Behandlungsendpunkte/Tumoransprechen) berichtet. Führte die Krankheitsprogression zu Signalen und Symptomen, welche die Kriterien für ein SUE erfüllten (z. B. Hospitalisierung, Behinderung, Tod oder ein medizinisch signifikantes Ereignis), so wurden anstelle der zugrundeliegenden Krankheitsprogression die Signale und Symptome als SUE berichtet.

Die Dokumentation sämtlicher UE/SUE erfolgte im elektronischen Patientenerhebungsbogen (*electronic Case Report Form* [eCRF]), die ab der ersten Dosis von Ra-223 bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.

Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA; Version 21.0) und dem *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE; Version 4.03)-Kodierungssystem zusammengefasst sowie als Anzahl und prozentuaalem Anteil an Patienten mit UE bzw. SUE dargestellt.

Ferner erfolgte eine Darstellung der UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT). In diesem Zusammenhang wurden UE dargestellt, die eine Häufigkeit von  $\geq 5\%$  aufwiesen, sowie UE nach CTCAE Grad 3, 4 oder 5, die eine Häufigkeit von  $\geq 1\%$  aufwiesen. Schwerwiegende UE wurden nach SOC und CTCAE-Grad dargestellt, wenn diese bei mindestens 2 Patienten auftraten.

Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen (*Safety*-Population, d. h. SAF).

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt

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

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

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

werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Die vorliegenden Studien waren nicht dazu geeignet, die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammenzufassen.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

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

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

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

In der Studie REASSURE sind in der finalen Auswertung (erwartet für das Jahr 2023) Sensitivitätsanalysen für den primären Endpunkt bei Patienten geplant, die mit anderen Radiopharmazeutika als Radium-223-dichlorid starten. In der *Post Authorization Safety Study* PARABO sowie in der von BAYER im Zuge der Dossierneueinreichung ergänzend beauftragten, retrospektiven vergleichenden Datenanalyse FLATIRON waren keine Sensitivitätsanalysen geplant. Die Sensitivitätsanalysen in der ALSYMPCA-Studie, deren Ergebnisse ergänzend in Abschnitt 4.3.2.4 des vorliegenden Dossiers dargestellt werden, sind ausführlich im ursprünglichen Dossier zu Radium-223-dichlorid vom 13.12.2013 beschrieben (7). Auf eine Darstellung der Ergebnisse aus den Sensitivitätsanalysen der ALSYMPCA-Studie wird im Rahmen dieses Dossiers verzichtet.

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

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

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

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

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

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

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

Für alle dargestellten Endpunkte wurden Subgruppenanalysen für Patienten in einer Drittlinientherapie (3L) sowie in einer Therapie nach der dritten Linie (>3L) durchgeführt.

Weitere Subgruppenanalysen wurden durchgeführt

- für die Altersgruppen  $<75$  und  $\geq 75$  Jahre für den Endpunkt Gesamtüberleben in FLATIRON;
- für Patienten mit und ohne Opioidaufnahme im Studienverlauf für den Endpunkt Schmerz anhand des BPI-SF sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-BP in PARABO.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

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

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

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

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

- *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.*

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

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

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

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

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

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

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
15280 (BC1-02)	nein	ja	abgeschlossen	02/2004 – 05/2007	Ra-223 + BSC (n=33) Placebo + BSC (n=31)
15305 (BC1-03)	nein	ja	abgeschlossen	05/2005 – 06/2009	Ra-223 in 4 Dosierungen (n=100)
15304 (BC1-04)	nein	ja	abgeschlossen	05/2006 – 12/2008	Ra-223 in 3 Dosierungen (n=122)
15245 (BC1-06)	ja	ja	abgeschlossen	06/2008 - 02/2014	Ra-223 + BSC (n=614) Placebo + BSC (n=307)
15469 (BC1-10)	nein	ja	abgeschlossen	07/2010 – 06/2015	Ra-223 + Docetaxel Ra-223
16544	nein	ja	abgeschlossen	12/2013 – 06/2018	Ra-223 (n=22) Ra-223 + Abirateron-acetat + Prednison (n=24) Ra-223 + Enzalutamid (n=22)
15396	ja	ja	laufend	03/2014 – 12/2019	Ra-223 + Abirateron-acetat + Prednison/Prednisolon (n=401) Placebo + Abirateron-acetat + Prednison/Prednisolon (n=405)
16507	nein	ja	abgeschlossen	03/2014 – 08/2018	Ra-223 (Standard-dosis, 1x alle 4 Wochen; bis zu 6 Injektionen; n=130) Ra-223 (hohe Dosis, 1x alle 4 Wochen; bis zu 6 Injektionen; n=130) Ra-223 (Standard-dosis, 1x alle 4 Wochen; bis zu 12 Injektionen; n=131)
NCT02194842	nein	nein	laufend	10/2015 – voraussichtlich	Ra-223 + Enzalutamid



Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				04/2021	Enzalutamid
NCT02463799	nein	nein	laufend	02/2016 – voraussichtlich 12/2020	Ra-223 + Sipuleucel-T Sipuleucel-T
NCT03574571	nein	nein	laufend	06/2018 – voraussichtlich 06/2023	Ra-223 + Docetaxel Docetaxel
NCT02484339	nein	nein	abgebrochen	12/2014 – 04/2016	Ra-223 + EBRT EBRT
NCT03230734	nein	nein	laufend	09/2017 – voraussichtlich 08/2020	Ra-223 gefolgt von Docetaxel + Prednison Docetaxel + Prednison gefolgt von Ra-223
NCT02199197	nein	nein	laufend	06/2014 – 11/2019	Ra-223 + Enzalutamid Enzalutamid
NCT02582749	nein	nein	abgebrochen	04/2016 – 12/2017	Ra-223 + ADT ADT
NCT03317392	nein	nein	laufend	10/2018 – voraussichtlich 04/2020	Ra-223 Ra223 + Olaparib
NCT03344211	nein	nein	laufend	11/22	Enzalutamide +/- radium 223
NCT03093428	nein	nein	laufend	06/20	Radium-223 +/- pembrolizumab

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Information der Tabelle 4-6 bildet den Studienstatus mit Datum vom 04.03.2019 ab.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
15280 (BC1-02)	Unpassende Patientenpopulation (A1)
15305 (BC1-03)	Unpassende Patientenpopulation (A1), unpassender Studientyp (A5)
15304 (BC1-04)	Unpassende Patientenpopulation (A1), unpassender Studientyp (A5)
15245 (BC1-06)	Unpassende Patientenpopulation (A1)
15469 (BC1-10)	Unpassende Patientenpopulation (A1)
16544	Unpassende Patientenpopulation (A1)
15396	Unpassende Patientenpopulation (A1)
16507	Unpassende Patientenpopulation (A1)
NCT02194842	Unpassende Patientenpopulation (A1)
NCT02463799	Unpassende Patientenpopulation (A1)
NCT03574571	Unpassende Patientenpopulation (A1)
NCT02484339	Unpassende Patientenpopulation (A1), unpassender Studientyp (A5)
NCT03230734	Unpassende Patientenpopulation (A1)
NCT02199197	Unpassende Patientenpopulation (A1)
NCT02582749	Unpassende Patientenpopulation (A1)
NCT03317392	Unpassende Patientenpopulation (A1)
NCT03344211	Unpassende Patientenpopulation (A1)
NCT03093428	Unpassende Patientenpopulation (A1)

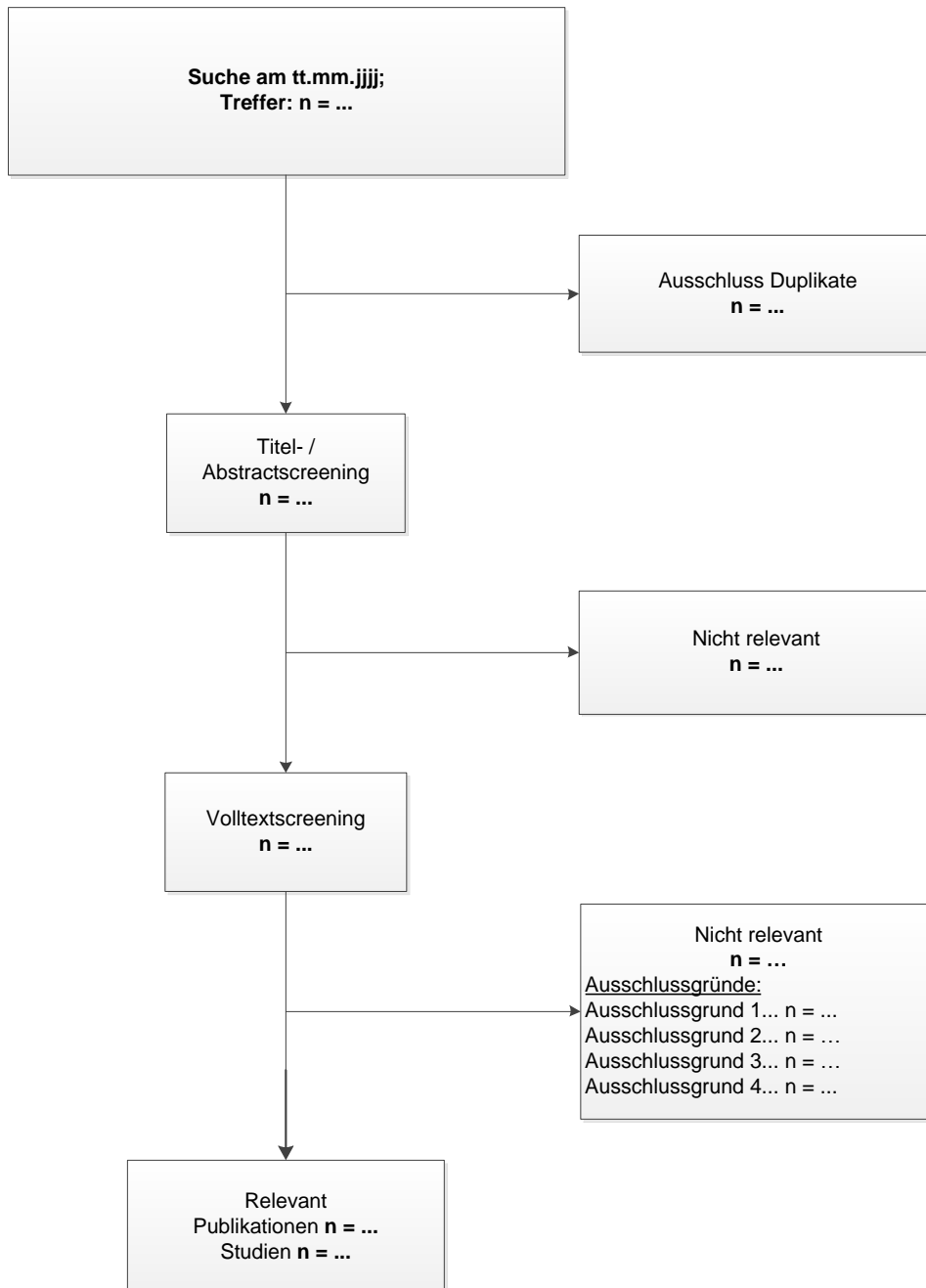
#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



Für das vorliegende Nutzendossier wurde eine bibliografische Literaturrecherche zwischen dem 07.01.2019 und 09.01.2019 durchgeführt. In Abbildung 1 ist das Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.

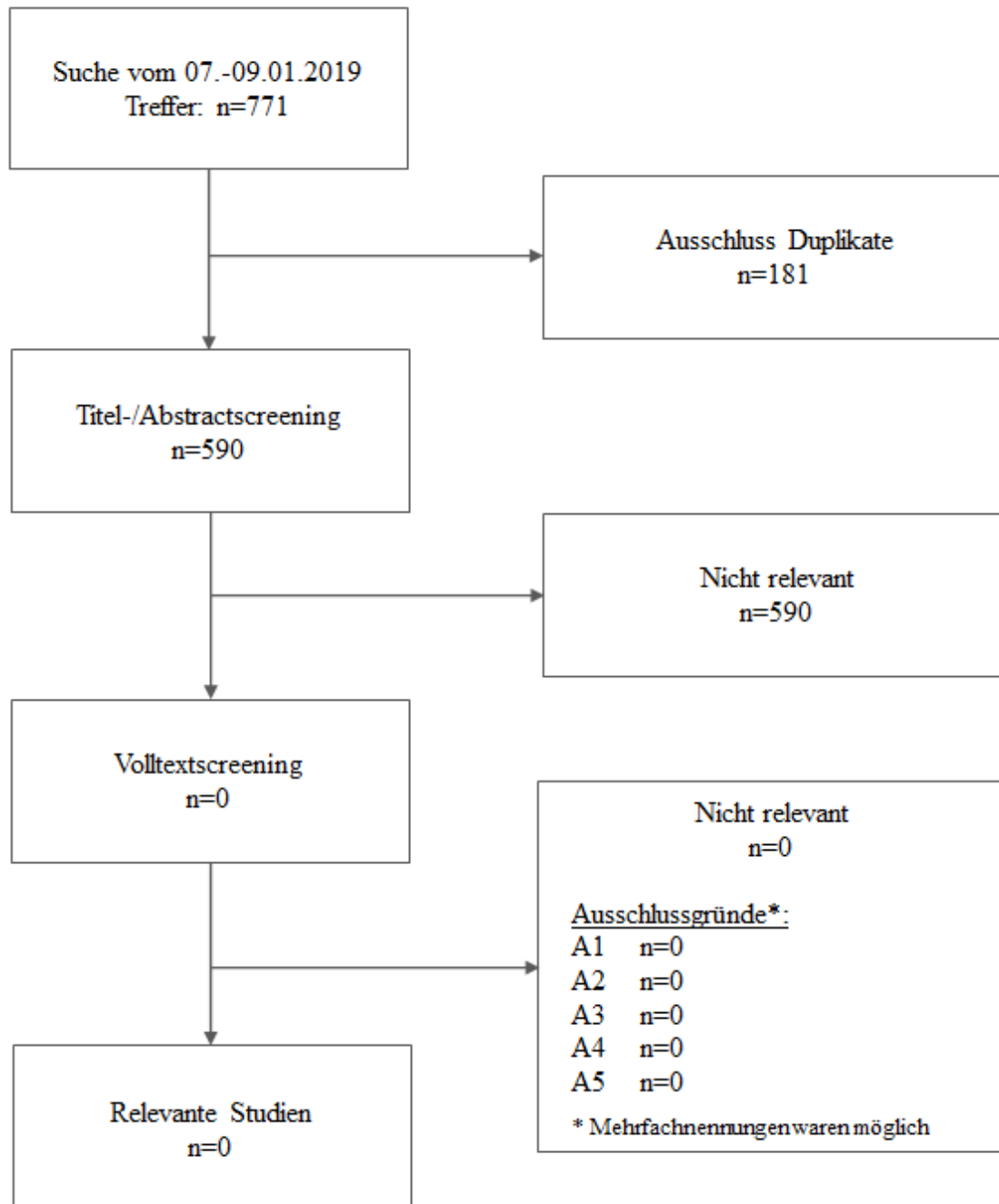


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ra-223 (Xofigo®) ergab insgesamt 771 Treffer (MEDLINE: 224; EMBASE: 407 und Cochrane Library: 140); siehe Screenshots (33-35). Die Recherche lieferte 181 Duplikate, so dass 590 Literaturstellen verblieben. Diese wurden nachfolgend anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5) auf Ebene von Titel und Abstract selektiert. Hierbei wurden alle 590 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Daher erfolgte kein Volltextscreening (siehe auch Anhang 4-C). Letztlich konnte über die bibliografische Literaturrecherche keine relevante Volltextpublikation für die Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 identifiziert werden.

#### 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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Es konnte keine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert werden, die den in Tabelle 4-5 beschriebenen Einschlusskriterien entspricht.

Die Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern zu Radium-223-dichlorid (Xofigo®) findet sich in Anhang 4-D1 in Tabelle 4-93.

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

Die Angaben in Tabelle 4-8 aus der Suche in Studienregistern beruhen auf dem Stand der Informationen vom 08.01.2019.

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

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

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<Studie1>	Ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Es konnte anhand der umfassend durchgeführten Recherchen keine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert werden, die den in Tabelle 4-5 beschriebenen Einschlusskriterien entspricht.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> ( <b>Zahl der randomisierten Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Nicht zutreffend.



Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid  + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid  + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn  Bedarfsmedikation: aaa

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es konnte keine randomisierte kontrollierte Studie identifiziert werden, die den in Tabelle 4-5 beschriebenen Einschlusskriterien entspricht.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> — RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Es konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden, da keine RCT vorlagen, die den in Tabelle 4-5 beschriebenen Einschlusskriterien entsprechen.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **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.*

Nicht zutreffend.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

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

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

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

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt. Gemäß der durchgeführten Literaturrecherchen konnten keine RCT identifiziert werden, die den in Tabelle 4-5 beschriebenen Einschlusskriterien entsprechen.

#### 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.**

Nicht zutreffend.

#### 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	

1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.



*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

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

##### 4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	Ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Nicht zutreffend.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-23 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-23 bilden den Studienstatus mit Datum vom 04.03.2019 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-23 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

Für das vorliegende Nutzendossier wurde eine bibliografische Literaturrecherche zwischen dem 07.01.2019 und 09.01.2019 durchgeführt. In Abbildung 3 ist das Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche zur Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.

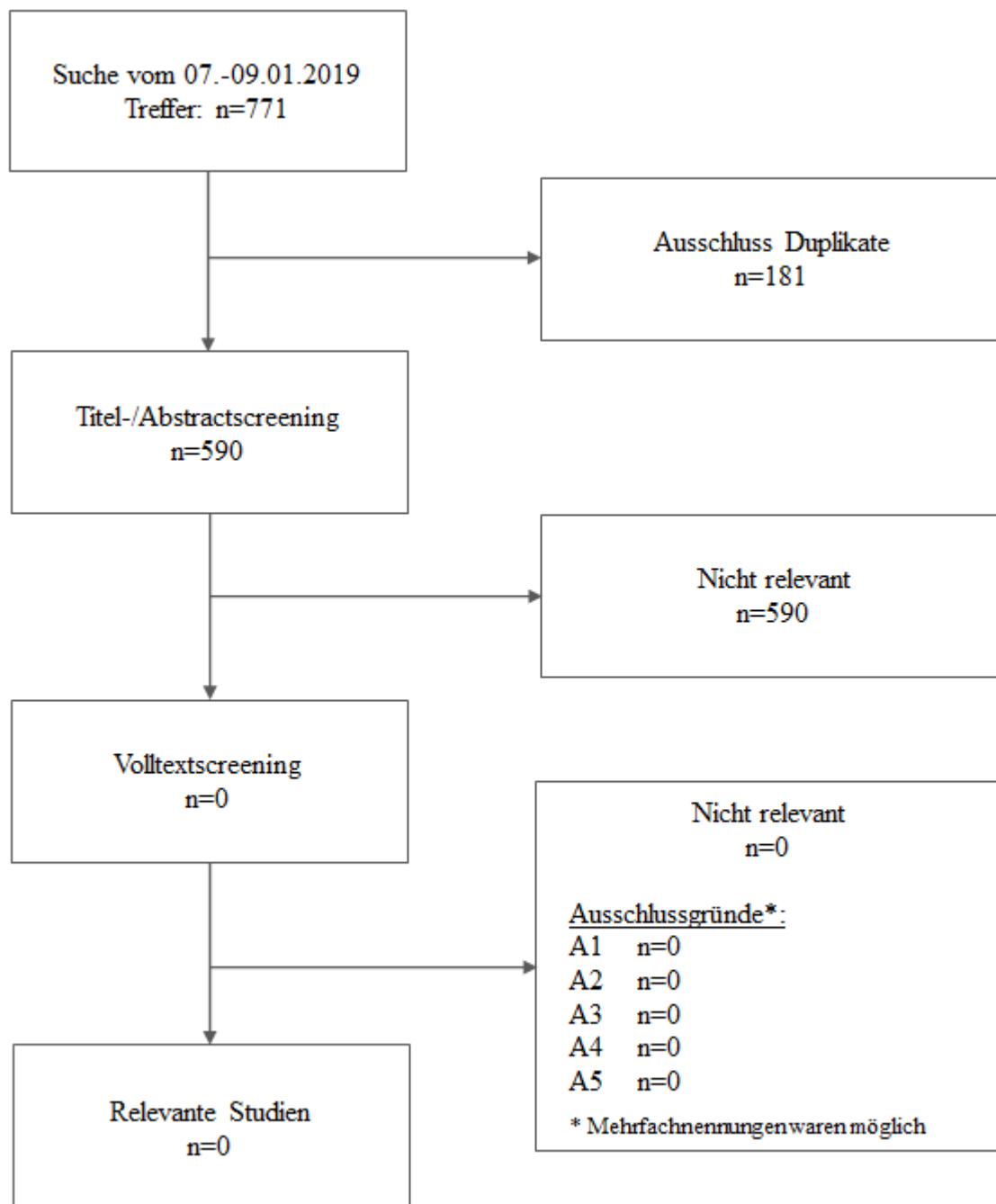


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ra-223 (Xofigo®) ergab insgesamt 771 Treffer (MEDLINE: 224; EMBASE: 407 und Cochrane Library: 140); siehe Screenshots (33-35). Die Recherche lieferte 181 Duplikate, so dass 590 Literaturstellen verblieben. Diese wurden nachfolgend anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5) auf Ebene von Titel und Abstract selektiert. Hierbei wurden alle

590 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Daher erfolgte kein Volltextscreening (siehe auch Anhang 4-C). Letztlich konnte anhand der bibliografischen Literaturrecherche keine relevante Volltextpublikation für die Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 identifiziert werden.

#### 4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Es konnte keine nicht randomisierte vergleichende Studie identifiziert werden, die den in Tabelle 4-5 beschriebenen Einschlusskriterien entspricht.

Die Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern zu Radium-223-dichlorid (Xofigo<sup>®</sup>) findet sich in Anhang 4-D in Tabelle 4-94.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Der Stand der Information in Tabelle 4-25 aus der Suche in Studienregistern beruht auf dem Stand der Informationen vom 08.01.2019.

#### 4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften*

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-26: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register eintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
FLATIRON <sup>d</sup>	nein	ja	nein	ja (36, 37)	nein	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: seitens BAYER beauftragte retrospektive vergleichende Datenanalyse der Registerstudie FLATIRON auf Basis der geschlossenen Längsschnittdatenbank <i>Flatiron Health</i> (38)</p>						

Im Ergebnis konnte trotz umfassender systematischer Suchen in Studienregistern und bibliografischen Datenbanken nach randomisierten kontrollierten Studien sowie nicht randomisierten vergleichenden Studien keine relevante Studie für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223 identifiziert werden, die den in Tabelle 4-5 beschriebenen Einschlusskriterien entspricht. Auch eine Überprüfung aller seitens der Bayer AG durchgeführten Studien hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung und auch von Studien, an denen die Bayer AG finanziell beteiligt war, ergab weder randomisierte noch nicht randomisierte vergleichende Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Ra-223 innerhalb der Zulassungsindikation.

Um den Anforderungen des G-BA an vergleichender Evidenz Rechnung zu tragen, wurde daher ergänzend eine retrospektive vergleichende Datenanalyse eines Registers beauftragt, in welchem die Patientenpopulation gemäß Indikation von Ra-223 eingeschlossen ist (siehe Tabelle 4-26). Als Datengrundlage diente hierzu die FLATIRON-Studie aus der Längsschnittdatenbank *Flatiron Health* (38). Die *Flatiron Health*-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von über 2 Millionen aktiven Krebspatienten aus über 265 onkologischen Kliniken (ca. 800 Standorte) in den USA.

Im Rahmen der retrospektiven Registerstudie FLATIRON wurden erwachsene, männliche Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom unter Therapie ab der dritten Linie untersucht. Aus der *Flatiron Health*-Datenbank wurde für die Auswertung die *Bayer/Flatiron Core Registry* (BFCR)-Datenbank (Stand 01/2018; Datenschnitt: 09/2017) generiert (39, 40).

Die Charakteristika und Ergebnisse aus der Auswertung der retrospektiven Registerstudie FLATIRON werden in den folgenden Abschnitten berichtet.

#### **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.*

##### **4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
FLATIRON	Retrospektiv, nicht randomisiert, open-label, Registerstudie	Patienten mit metastasiertem, kastrations- resistentem Prostatakarzinom ( <i>metastatic Castration Resistant Prostate Cancer</i> , mCRPC) unter Therapie $\geq 3L$	Ra-223 (n=33) Abirateronacetat (n=59) Cabazitaxel (n=46) Docetaxel (n=101) Enzalutamid (n=68) Kombinationstherapie (n=74) Sipuleucel-T (n=14) Sonstige Therapie (n=19)  Gesamtzahl eingeschlossener Patienten: N=414	<u>Beobachtungs- zeitraum:</u> ab Therapiebeginn mit 3L <sup>a</sup> bis zum Tod oder dem letzten Eintrag in die Datenbank.	USA (ca. 800 Standorte) 01/2013 – 09/2017	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben
<p>a: Die Therapielinie wurde ab dem Datum der mCRPC-Diagnose gezählt. Quellen: (36, 37, 39, 40)</p>						



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

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Ra-223	Abirateronacetat	Cabazitaxel	Docetaxel	Enzalutamid	Kombinations- therapie	<i>Vorangegangene Therapien, Begleitmedikation</i>
FLATIRON	Ra-223 <sup>a</sup>	Abirateronacetat <sup>a</sup>	Cabazitaxel <sup>a</sup>	Docetaxel <sup>a</sup>	Enzalutamid <sup>a</sup>	Kombinations- therapie <sup>a</sup>	<p><u>Vorangegangene Therapien:</u> Alle Patienten hatten vor Studienbeginn mindestens zwei Therapielinien ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose erhalten (Therapiezeiträume nicht näher definiert) und befanden sich zu Studienbeginn unter Therapie <math>\geq 3L</math>.</p> <p><u>Begleitmedikationen:</u> Da es sich um eine Registerstudie basierend auf Daten aus elektronischen Patientenakten handelt, konnten die Patienten jegliche Begleitmedikationen erhalten, u. a. Präparate zur Behandlung von Knochenschwund (<i>Bone Health Agents</i>, BHA).</p>
<p>a: Dosierung gemäß Zulassung Quellen: (39, 40)</p>							

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

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline-Charakteristika der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$  im Beobachtungszeitraum; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie FLATIRON	Wirkstoff in 3L						Gesamt N=381
	Ra-223 N=33	Abirateronacetat N=59	Cabazitaxel N=46	Docetaxel N=101	Enzalutamid N=68	Kombinations- therapie N=74	
<b>Altersgruppen, n (%)</b>							
<65 Jahre	3 (9,1)	8 (13,6)	8 (17,4)	21 (20,8)	13 (19,1)	25 (33,8)	78 (20,5)
$\geq 65$ - $\leq 74$ Jahre	9 (27,3)	23 (39,0)	24 (52,2)	33 (32,7)	30 (44,1)	27 (36,5)	146 (38,3)
$\geq 75$ Jahre	21 (63,6)	28 (47,5)	14 (30,4)	47 (46,5)	25 (36,8)	22 (29,7)	157 (41,2)
<b>Ethnie, n (%)</b>							
Kaukasier	21 (63,6)	36 (61,0)	28 (60,9)	63 (62,4)	46 (67,7)	49 (66,2)	243 (63,8)
Schwarz/Afro- amerikanisch	4 (12,1)	7 (11,9)	10 (21,7)	11 (10,9)	7 (10,3)	6 (8,1)	45 (11,8)
Asiatisch	1 (3,0)	2 (3,4)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,7)	7 (1,8)
Andere	2 (6,1)	9 (15,3)	5 (10,9)	11 (10,9)	4 (5,9)	10 (13,5)	41 (10,8)
Fehlend	5 (15,2)	5 (8,5)	3 (6,5)	14 (13,9)	11 (16,2)	7 (9,5)	45 (11,8)
<b>Ort der Behandlung, n (%)</b>							
Arztpraxis (niedergelassener Arzt)	27 (81,8)	55 (93,2)	42 (91,3)	95 (94,1)	63 (92,7)	69 (93,2)	351 (92,1)
Akademische Institutionen	6 (18,2)	4 (6,8)	4 (8,7)	6 (5,9)	5 (7,4)	5 (6,8)	30 (7,9)
<b>Begleitbehandlung mit BHA (Bone Health Agents) während 3L, n (%)</b>							
Ja	3 (9,1)	11 (18,6)	8 (17,4)	21 (20,8)	10 (14,7)	18 (24,3)	71 (18,6)

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

Studie FLATIRON	Wirkstoff in 3L						Gesamt N=381
	Ra-223 N=33	Abirateronacetat N=59	Cabazitaxel N=46	Docetaxel N=101	Enzalutamid N=68	Kombinations- therapie N=74	
<b>Gleason-Score zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose, n (%)</b>							
≤6	6 (18,2)	5 (8,5)	3 (6,5)	12 (11,9)	7 (10,3)	7 (9,5)	40 (10,5)
7	3 (9,1)	13 (22,0)	10 (21,7)	13 (12,9)	19 (27,9)	14 (18,9)	72 (18,9)
8	2 (6,1)	16 (27,1)	2 (4,4)	10 (9,9)	9 (13,2)	13 (17,6)	52 (13,7)
9	12 (36,4)	11 (18,6)	9 (19,6)	32 (31,7)	13 (19,1)	26 (35,1)	103 (27,0)
10	0 (0,0)	6 (10,2)	4 (8,7)	9 (8,9)	2 (2,9)	3 (4,1)	24 (6,3)
Unbekannt	10 (30,3)	8 (13,6)	18 (39,1)	25 (24,8)	18 (26,5)	11 (14,9)	90 (23,6)
<b>ECOG-PS zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose, n (%)</b>							
0	1 (3,0)	11 (18,6)	8 (17,4)	18 (17,8)	14 (20,6)	10 (13,5)	62 (16,3)
1	5 (15,2)	7 (11,9)	2 (4,4)	13 (12,9)	7 (10,3)	3 (4,1)	37 (9,7)
2	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (2,2)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (2,7)	6 (1,6)
Fehlend	27 (81,8)	40 (67,8)	35 (76,1)	68 (67,3)	47 (69,1)	59 (79,7)	276 (72,4)
Quelle: Studiaauswertung (36)							

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline-Charakteristika der Subgruppe unter Drittlinientherapie im Beobachtungszeitraum (3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie FLATIRON	Wirkstoff in 3L						Gesamt N=208
	Ra-223 N=18	Abirateronacetat N=33	Cabazitaxel N=26	Docetaxel N=55	Enzalutamid N=32	Kombinations- therapie N=44	
<b>Altersgruppen, n (%)</b>							
<65 Jahre	1 (5,6)	3 (9,1)	5 (19,2)	6 (10,9)	5 (15,6)	12 (27,3)	32 (15,4)
≥65 - ≤74 Jahre	2 (11,1)	9 (27,3)	13 (50,0)	16 (29,1)	13 (40,6)	14 (31,8)	67 (32,2)
≥75 Jahre	15 (83,3)	21 (63,6)	8 (30,8)	33 (60,0)	14 (43,8)	18 (40,9)	109 (52,4)
<b>Ethnie, n (%)</b>							
Kaukasier	11 (61,1)	18 (54,6)	16 (61,5)	40 (72,7)	20 (62,5)	33 (75,0)	138 (66,4)
Schwarz/Afro-amerikansich	2 (11,1)	5 (15,2)	6 (23,1)	3 (5,5)	5 (15,6)	1 (2,3)	22 (10,6)
Asiatisch	0 (0,0)	2 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Andere	2 (11,1)	4 (12,1)	3 (11,5)	7 (12,7)	1 (3,1)	6 (13,6)	23 (11,1)
Fehlend	3 (16,7)	4 (12,1)	1 (3,9)	5 (9,1)	6 (18,8)	4 (9,1)	23 (11,1)
<b>Ort der Behandlung, n (%)</b>							
Arztpraxis (niedergelassener Arzt)	15 (83,3)	31 (93,9)	26 (100,0)	55 (100,0)	30 (93,8)	41 (93,2)	198 (95,2)
Akademische Institutionen	3 (16,7)	2 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,3)	3 (6,8)	10 (4,8)
<b>Begleitbehandlung mit BHA (Bone Health Agents) während 3L, n (%)</b>							

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

Studie FLATIRON	Wirkstoff in 3L						Gesamt N=208
	Ra-223 N=18	Abirateronacetat N=33	Cabazitaxel N=26	Docetaxel N=55	Enzalutamid N=32	Kombinations- therapie N=44	
Ja	0 (0,0)	3 (9,1)	5 (19,2)	14 (25,5)	8 (25,0)	13 (29,6)	43 (20,7)
<b>Gleason-Score zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose, n (%)</b>							
≤6	4 (22,2)	4 (12,1)	2 (7,7)	7 (12,7)	3 (9,4)	4 (9,1)	24 (11,5)
7	2 (11,1)	6 (18,2)	6 (23,1)	7 (12,7)	11 (34,4)	7 (15,9)	39 (18,8)
8	1 (5,6)	11 (33,3)	1 (3,9)	7 (12,7)	1 (3,1)	9 (20,5)	30 (14,4)
9	4 (22,2)	4 (12,1)	7 (26,9)	16 (29,1)	7 (21,9)	14 (31,8)	52 (25,0)
10	0 (0,0)	3 (9,1)	2 (7,7)	5 (9,1)	2 (6,3)	1 (2,3)	13 (6,3)
Unbekannt	7 (38,9)	5 (15,2)	8 (30,8)	13 (23,6)	8 (25,0)	9 (20,5)	50 (24,0)
<b>ECOG-PS zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose, n (%)</b>							
0	0 (0,0)	5 (15,2)	3 (11,5)	8 (14,6)	5 (15,6)	6 (13,6)	27 (13,0)
1	2 (11,1)	4 (12,1)	1 (3,9)	7 (12,7)	4 (12,5)	2 (4,6)	20 (9,6)
2	0 (0,0)	1 (3,0)	1 (3,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,6)	4 (1,9)
Fehlend	16 (88,9)	23 (69,7)	21 (80,8)	40 (72,7)	23 (71,9)	34 (77,3)	157 (75,5)
Quelle: Studiaauswertung (36)							

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

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline-Charakteristika der Subgruppe unter Therapie nach der dritten Linie im Beobachtungszeitraum (>3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie FLATIRON	Wirkstoff in 4L						Gesamt N=163
	Ra-223 N=16	Abirateronacetat N=12	Cabazitaxel N=43	Docetaxel N=48	Enzalutamid N=17	Kombinations- therapie N=27	
<b>Altersgruppen, n (%)</b>							
<65 Jahre	4 (25,0)	6 (50,0)	13 (30,2)	8 (16,7)	4 (23,5)	9 (33,3)	44 (27,0)
≥65 - ≤74 Jahre	6 (37,5)	4 (33,3)	21 (48,8)	25 (52,1)	7 (41,2)	14 (51,9)	77 (47,2)
≥75 Jahre	6 (37,5)	2 (16,7)	9 (20,9)	15 (31,3)	6 (35,3)	4 (14,8)	42 (25,8)
<b>Ethnie, n (%)</b>							
Kaukasier	10 (62,5)	8 (66,7)	27 (62,8)	34 (70,8)	13 (76,5)	12 (44,4)	104 (63,8)
Schwarz/Afro- amerikansich	3 (18,8)	1 (8,3)	6 (14,0)	5 (10,4)	1 (5,9)	4 (14,8)	20 (12,3)
Asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,1)	5 (3,1)
Andere	2 (12,5)	2 (16,7)	4 (9,3)	2 (4,2)	2 (11,8)	2 (7,4)	14 (8,6)
Fehlend	1 (6,3)	1 (8,3)	4 (9,3)	7 (14,6)	1 (5,9)	6 (22,2)	20 (12,3)
<b>Art des Behandlungszentrum, n (%)</b>							
Arztpraxis (niedergelassener Arzt)	13 (81,3)	11 (91,7)	39 (90,7)	43 (89,6)	14 (82,4)	25 (92,6)	145 (89,0)
Akademische Institutionen	3 (18,8)	1 (8,3)	4 (9,3)	5 (10,4)	3 (17,7)	2 (7,4)	18 (11,0)
<b>Begleitbehandlung mit BHA (Bone Health Agents), n (%)</b>							
Ja	10 (62,5)	7 (58,3)	25 (58,1)	32 (66,7)	10 (58,8)	17 (63,0)	101 (62,0)

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

Studie FLATIRON	Wirkstoff in 4L						Gesamt N=163
	Ra-223 N=16	Abirateronacetat N=12	Cabazitaxel N=43	Docetaxel N=48	Enzalutamid N=17	Kombinations- therapie N=27	
<b>Gleason-Score zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose, n (%)</b>							
≤6	1 (6,3)	2 (16,7)	2 (4,7)	4 (8,3)	3 (17,7)	5 (18,5)	17 (10,4)
7	3 (18,8)	2 (16,7)	7 (16,3)	9 (18,8)	4 (23,5)	7 (25,9)	32 (19,6)
8	1 (6,3)	3 (25,0)	5 (11,6)	7 (14,6)	1 (5,9)	3 (11,1)	20 (12,3)
9	6 (37,5)	3 (25,0)	16 (37,2)	16 (33,3)	3 (17,7)	8 (29,6)	52 (31,9)
10	1 (6,3)	0 (0,0)	5 (11,6)	3 (6,3)	1 (5,9)	1 (3,7)	11 (6,8)
Unbekannt	4 (25,0)	2 (16,7)	8 (18,6)	9 (18,8)	5 (29,4)	3 (11,1)	31 (19,0)
<b>ECOG-PS zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose, n (%)</b>							
0	5 (31,3)	2 (16,7)	10 (23,3)	8 (16,7)	2 (11,8)	4 (14,8)	31 (19,0)
1	1 (6,3)	1 (8,3)	7 (16,3)	3 (6,3)	1 (5,9)	2 (7,4)	15 (9,2)
2	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
Fehlend	8 (50,0)	9 (75,0)	26 (60,5)	37 (77,1)	14 (82,4)	21 (77,8)	115 (70,6)
Quelle: Studiaauswertung (37)							

### **Demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika der Gesamtpopulation unter Therapie ab der dritten Linie ( $\geq 3L$ ) im Beobachtungszeitraum**

Generell konnten hinsichtlich der demografischen und klinischen Charakteristika von mCRPC-Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum unter Therapie ab der dritten Linie befanden, Abweichungen zwischen den verschiedenen 3L-Therapiegruppen beobachtet werden, wobei der Stichprobenumfang in den einzelnen Gruppen zum Teil relativ gering war (Tabelle 4-29). Patienten, die sich in der dritten Linie unter Ra-223-Therapie befanden, waren tendenziell älter als Patienten unter Behandlung mit anderen systemischen Therapien in der dritten Linie: Ein größerer Anteil an Patienten mit Ra-223-Therapie war  $\geq 75$  Jahre alt (63,6%) versus Patienten mit anderen systemischen Therapien (29,7% bis 47,5%). Ferner wurden Patienten unter Ra-223-Therapie (18,2%) häufiger in akademischen Institutionen behandelt, als Patienten unter Behandlung mit den Vergleichstherapien (5,9% bis 8,7%). Patienten unter Ra-223-Therapie erhielten seltener eine begleitende Behandlung mit *Bone Health Agents* (BHA), als Patienten unter Behandlung mit anderen systemischen Therapien (9,1% für Ra-223 vs. 14,7% bis 24,3%).

### **Demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika der Patienten unter Drittlinientherapie (3L) im Beobachtungszeitraum**

Auch bei Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum ausschließlich unter Drittlinientherapie befanden, konnten Abweichungen zwischen den einzelnen Therapiegruppen hinsichtlich der demografischen und klinischen Charakteristika beobachtet werden, wobei auch hier der Stichprobenumfang einzelner Gruppen relativ gering war (Tabelle 4-30). Patienten unter Drittlinientherapie mit Ra-223 waren tendenziell älter als Patienten unter Drittlinientherapie mit anderen systemischen Therapien: Ein größerer Anteil an Patienten mit Ra-223-Therapie war  $\geq 75$  Jahre alt (83,3%) versus Patienten mit anderen systemischen Therapien (30,8% bis 63,6%). Auch in dieser Subgruppe wurden Patienten unter Ra-223-Therapie häufiger in akademischen Institutionen behandelt als bei niedergelassenen Ärzten im Vergleich zu Patienten unter Behandlung mit anderen systemischen Therapien (16,7% vs. 0,0% bis 6,8%). Ferner erhielten Patienten unter Ra-223-Therapie in der dritten Linie keine begleitende Therapie mit BHA, während dies in 9,1% (Abirateronacetat) bis 29,6% (Kombinationstherapie) der Patienten unter anderen systemischen Therapien erfolgte.

### **Demografische Charakteristika und Baseline-Krankheitscharakteristika der Patienten unter Therapie nach der dritten Linie ( $> 3L$ ) im Beobachtungszeitraum**

Ebenso wie bei den bereits beschriebenen Studienpopulationen konnten auch bei Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum unter Therapie nach der dritten Linie befanden, Abweichungen zwischen den einzelnen Therapiegruppen hinsichtlich der demografischen und klinischen Charakteristika beobachtet werden. Der Stichprobenumfang einzelner Gruppen war dabei teilweise gering (Tabelle 4-31). Bei Patienten unter Viertlinientherapie mit Ra-223 war der Anteil an Patienten  $\geq 75$  Jahre etwas höher (37,5%) als bei Patienten mit anderen systemischen Therapien (14,8% bis 35,3%). Ferner wurden Patienten dieser Subgruppe häufiger in akademischen Institutionen behandelt (18,8% vs. 7,4% bis 11,0%).



*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

Im Rahmen der retrospektiven Registerstudie FLATIRON wurden erwachsene, männliche Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die sich im Beobachtungszeitraum unter Therapie ab der dritten Linie befanden, untersucht.

Als Datengrundlage für die FLATIRON-Studie diente die Längsschnittdatenbank *Flatiron Health* (38). Die *Flatiron Health*-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von über 2 Millionen aktiven Krebspatienten aus über 265 onkologischen Kliniken (ca. 800 Standorte) in den USA. Zu den Patientendaten zählen sowohl strukturierte Daten (z. B. Laborwerte und verschriebene Medikamente), als auch unstrukturierte Daten, wie Extraktionen von Arztnotizen aus Patientenakten oder weitere unstrukturierte Dokumente (z. B. Biomarker-Daten). Aus der *Flatiron Health*-Datenbank wurde für die Auswertung die *Bayer/Flatiron Core Registry* (BFCR)-Datenbank (Stand 01/2018; Datenschnitt: 09/2017) generiert (39, 40). Für das vorliegende Dossier war die Auswertung der Datenbank auf systemische Therapien mit Ra-223, Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid oder einer Kombinationstherapie begrenzt. Patienten unter Behandlung mit Sipuleucel-T und mit sonstigen Therapien wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die BFCR-Datenbank umfasst sämtliche erwachsene Patienten, die ab 01.01.2013 mit metastasiertem Prostatakarzinom diagnostiziert worden waren und für die mindestens zwei dokumentierte klinische Visiten ab diesem Zeitpunkt vorlagen. Demnach wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die sich zwischen 01/2013 und 09/2017 unter Behandlung ab der dritten Therapielinie nach mCRPC-Diagnose befanden, d. h. die Patienten mussten mindestens zwei vorangegangene systemische Therapie erhalten haben. Patienten, die an einer klinischen Studie teilnahmen, wurden ausgeschlossen. Die Diagnose mCRPC lag vor, wenn ein metastasiertes Prostatakarzinom sowie die Kastrationsresistenz diagnostiziert worden waren. Das Indexdatum war definiert als Anfangsdatum der Drittlinietherapie (Anmerkung: Die Therapielinie wurde ab dem Datum der mCRPC-Diagnose gezählt). Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Tod oder dem letzten Eintrag in die Datenbank. Primäres Zielkriterium der FLATIRON-Studie war das Gesamtüberleben bei Patienten unter Monotherapie mit den systemischen Therapien Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid oder Ra-223 bzw. unter Kombinationstherapie mit mehreren systemischen Therapien. Die Kombinationstherapie umfasste jegliche Kombination bestehend aus Docetaxel, Enzalutamid, Abirateronacetat, Cabazitaxel, Ra-223 oder Sipuleucel-T.

Die nachfolgende Abbildung 4 gibt einen Überblick zu den unterschiedlichen Szenarien, welche für die im vorliegenden Dossier ausgewerteten Patientenpopulationen relevant sind.

					Einschlusszeitraum (Patienten, die sich nach der mCRPC-Diagnose zwischen 01/2013-06/2017 unter Therapie ab der 3. Linie befanden )				
Szenarien									
a	1L	2L	3L	4L	≥5L				
b		1L	2L	3L	4L				
c		1L	2L	3L	4L	≥5L			
d			1L	2L	3L				
e			1L	2L	3L	4L			
f			1L	2L	3L	4L	≥5L		
g				1L	2L	3L			
h				1L	2L	3L	4L		
i				1L	2L	3L	4L	≥5L	
j					1L	2L	3L		
k	1L: erste Linie 2L: zweite Linie 3L: dritte Linie 4L: vierte Linie ≥5L: ab der fünften Linie				1L	2L	3L	4L	
l					1L	2L	3L	4L	≥5L
m						1L	2L	3L	
n						1L	2L	3L	4L
o					1L	2L	3L	4L	≥5L

Abbildung 4: Übersicht der ausgewerteten Patientenpopulationen in FLATIRON

Insgesamt wurden 414 Patienten mit mCRCP unter jeglicher systemischer Therapie (d. h. eine Therapie mit Ra-223, Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid, Kombinationstherapie, Sipuleucel-T oder eine sonstige Therapie) ab der dritten Linie in die Studie eingeschlossen. (Szenarien a bis o). Für die Auswertung im vorliegenden Dossier wurden Patienten unter Behandlung mit Sipuleucel-T oder sonstigen Therapien nicht berücksichtigt, sodass die Studienpopulationen wie folgt definiert waren:

- **Gesamtpopulation (≥3L; N=381):** Sämtliche Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum unter Therapie ab der dritten Linie befanden und in der dritten Linie mit Ra-223, Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid oder einer Kombinationstherapie behandelt worden waren (Szenarien a bis o, mit Ausnahme von Patienten unter Therapie mit Sipuleucel-T und sonstigen Therapien in der dritten Linie).
- **Subgruppe unter Drittlinientherapie (3L; N=208):** Sämtliche Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum unter Drittlinientherapie befanden und in der dritten Linie mit mit Ra-223, Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid oder einer Kombinationstherapie behandelt worden waren (Szenarien d bis o, mit Ausnahme von Patienten unter Therapie mit Sipuleucel-T und sonstigen Therapien in der dritten Linie).
- **Subgruppe unter Therapie nach der dritten Linie (>3L; N=163):** Sämtliche Patienten, die sich im Beobachtungszeitraum unter Therapie nach der dritten Linie befanden und in der vierten Linie mit Ra-223, Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid oder einer Kombinationstherapie behandelt worden waren (Szenarien b bis l, mit Ausnahme von Patienten unter Therapie mit Sipuleucel-T und sonstigen Therapien in der vierten Linie).

Bei der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) konnte das Anfangsdatum der Drittlinietherapie auch vor dem 01.01.2013 und somit vor Beginn des Beobachtungszeitraumes liegen, sofern sich der Patient im Beobachtungszeitraum unter Therapie ab der dritten Linie befand und in der dritten Linie eine der hier relevanten Therapien erhalten hatte. Aus diesem Grund entspricht die Anzahl an Patienten in den einzelnen Subgruppen (3L [N=208]; >3L [N=163]) numerisch nicht der Gesamtpopulation (N=381).

#### 4.3.2.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FLATIRON	nein	nein	nein	nein	ja	ja	hoch

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Bei der FLATIRON-Studie handelt es sich um eine nicht randomisierte vergleichende Studie. Diese gilt aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
	Gesamtüberleben (OS)	Schmerz	Frakturen	FACT-BP	Unerwünschte Ereignisse <sup>a</sup>
FLATIRON	ja	nein	nein	nein	nein

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 Mortalität (Gesamtüberleben) – 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 4-34: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Operationalisierung
FLATIRON	<p>Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgte über eine Gesamtüberlebenszeitanalyse sowie Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) als Maß für die Mortalität wurde ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose sowie ab Behandlungsbeginn mit Ra-223 bzw. einer systemischen Therapie ab der dritten Linie (für die Subgruppenanalyse von Patienten <math>&gt;3L</math> entsprechend gemessen ab der vierten Linie) bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache gemessen. Die Auswertung erfolgte sowohl für Patienten unter Therapie ab der dritten Linie (<math>\geq 3L</math>) als auch für Patienten, die sich ausschließlich unter Drittlinientherapie (3L) bzw. unter Therapie nach der dritten Linie (<math>&gt;3L</math>) befanden.</p> <p>Patienten, die nicht verstarben, wurden zum Datum der letzten Aktivität in der FLATIRON-Datenbank zensiert.</p> <p>Die Auswertung des OS erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode. In diesem Zusammenhang wurde das OS grafisch und tabellarisch unter Angabe der medianen Überlebenszeit (Monate) und des korrespondierenden 95% Konfidenzintervalls (KI) dargestellt.</p> <p>Komparative OS-Analysen wurden mittels univariatem Cox-Regressionsmodell für die Kohorte Ra-223 <math>\geq 3L</math> vs. Kohorten mit anderen systemischen Therapien <math>\geq 3L</math> sowie für die Subgruppen (Ra-223 3L vs. andere systemische Therapie 3L und Ra-223 <math>&gt;3L</math> vs. andere systemische Therapien <math>&gt;3L</math>) durchgeführt. Da in dieser Analyse ein Vergleich von Ra-223 mit mehreren anderen Therapien erfolgte, wurde abweichend vom üblichen Vorgehen in diesem Fall Ra-223 als Referenz verwendet, um aus einem Modell alle Vergleiche zu berechnen.</p>

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für Mortalität – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
FLATIRON	nein	nicht anwendbar	ja	ja

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Bei der FLATIRON-Studie handelt es sich um eine retrospektive, nicht randomisierte vergleichende Studie. Diese gilt aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Als Berichtsstandard für die FLATIRON-Kohorten wurde das STROBE-Statement angewandt. Das STROBE-Statement wurde gezielt für die Berichterstattung von Beobachtungsstudien entwickelt. Laut STROBE-Statement soll bei der Darstellung von Ergebnisdaten über die Anzahl der Zielereignisse oder über statistische Maßzahlen, wie Mittelwert und Standardabweichung, im zeitlichen Verlauf berichtet werden (41). Ferner sind für die Darstellung der Hauptergebnisse die unadjustierten Schätzwerte und gegebenenfalls auch die Schätzwerte, in denen Adjustierungen für die Confounder vorgenommen wurden, sowie deren Konfidenzintervalle zu berichten. Bei der Kategorisierung von stetigen Variablen sollen die oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien angegeben werden.

### Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose (FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Endpunkt Population Systemische Therapie	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	ZVT vs. Ra-223 HR [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>				
<i>Gesamtpopulation ≥3L</i>				
Radium-223	33	19 (57,6)	30,4 [22,5; 40,5]	--
Abirateronacetat	59	31 (52,5)	29,2 [27,3; 34,5]	1,203 [0,684; 2,174]
Cabazitaxel	46	30 (65,2)	26,5 [23,2; 33,8]	1,346 [0,764; 2,432]
Docetaxel	101	65 (64,4)	28,2 [24,7; 32,6]	1,312 [0,803; 2,249]
Enzalutamid	68	31 (45,6)	34,4 [29,4; 41,8]	0,718 [0,409; 1,293]
Kombinationstherapie	74	44 (59,5)	26,0 [21,7; 34,6]	1,315 [0,78; 2,305]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung; b: Anmerkung: Die Cox-Regression wurde für jede der Therapielinien mit Radium-223 als Referenztherapie berechnet.  
Quelle: Studiauswertung (36)

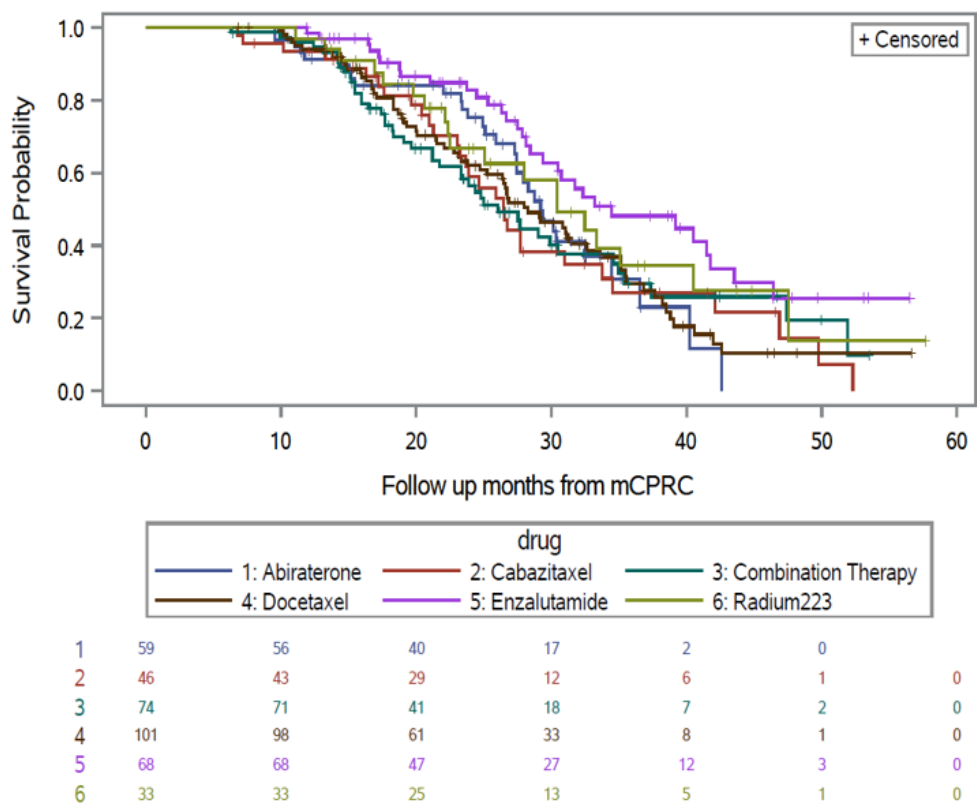


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose der Gesamtpopulation (≥3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

### Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie (FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Endpunkt Population Systemische Therapie	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	ZVT vs. Ra-223 HR [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>				
<i>Gesamtpopulation <math>\geq 3L</math></i>				
Radium-223	33	19 (57,6)	11,1 [6,4; 13,7]	--
Abirateronacetat	59	31 (52,5)	12,3 [9,6; 15,4]	0,97 [0,553; 1,748]
Cabazitaxel	46	30 (65,2)	8,8 [6,3; 14,3]	1,182 [0,666; 2,148]
Docetaxel	101	65 (64,4)	9,1 [8,1; 11,1]	1,258 [0,77; 2,156]
Enzalutamid	68	31 (45,6)	16,2 [12,5; 21,1]	0,531 [0,3; 0,963]
Kombinationstherapie	74	44 (59,5)	9,8 [7,9; 13,2]	1,021 [0,605; 1,79]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung; b: Anmerkung: Die Cox-Regression wurde für jede der Therapielinien mit Radium-223 als Referenztherapie berechnet.  
Quelle: Studienauswertung (36)

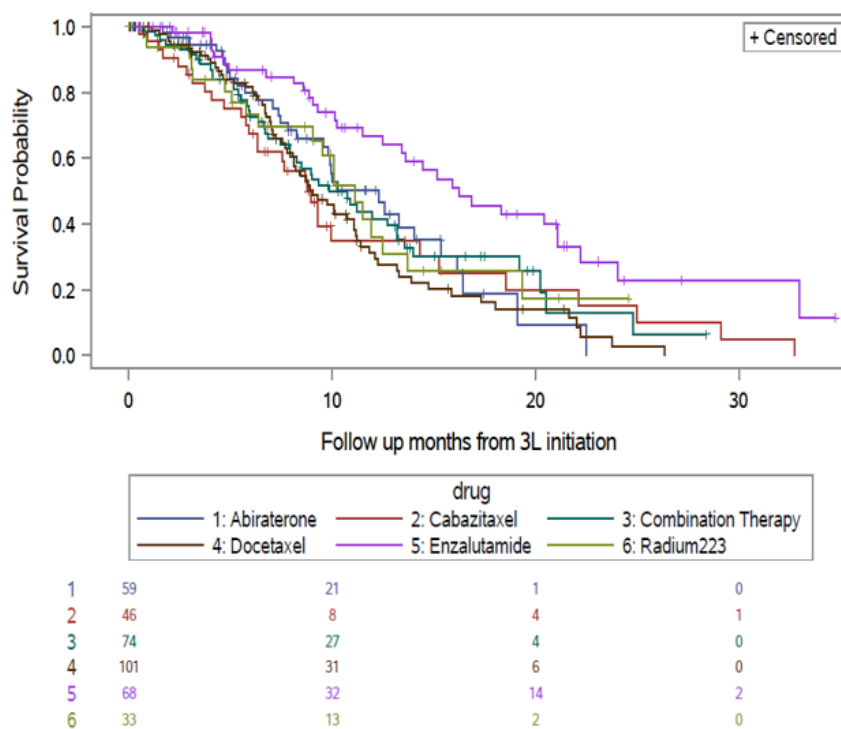


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie für die Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

In der nicht randomisierten vergleichenden Studie FLATIRON wurde das Gesamtüberleben (OS) ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose sowie ab Behandlungsbeginn mit der Drittlinientherapie bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache erhoben.

Im Auswertungszeitraum ab mCRPC-Diagnose verstarben in der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) unter den systemischen Therapien 45,6% bis 65,2% der Patienten. Unter Therapie mit Ra-223 verstarben 57,6% der Patienten (Tabelle 4-36), sodass dieser Anteil ähnlich zu dem unter den anderen systemischen Therapien war. Das mediane Gesamtüberleben betrug unter Therapie mit Ra-223 30,4 Monate (95%-KI [22,5; 40,5]) und war damit ähnlich mit dem der anderen systemischen Therapien (26,0 Monate bis 34,4 Monate).

Im Auswertungszeitraum ab Behandlungsbeginn mit der Drittlinientherapie verstarben in der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) 45,6% bis 65,2% der Patienten unter den systemischen Therapien (Tabelle 4-37). Unter Therapie mit Ra-223 verstarben 57,6% der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Gruppe unter Therapie mit Ra-223 11,1 Monate (95%-KI [6,4; 13,7.]) und war somit größtenteils vergleichbar zu den Ergebnissen der anderen systemischen Therapien (8,8 Monate bis 12,3 Monate). Lediglich im Vergleich zu Enzalutamid (Patienten mit Ereignis: 45,6%; medianes Gesamtüberleben 16,2 Monate) zeigte sich ein signifikanter Unterschied (HR 0,531; 95%-KI [0,3; 0,963]).

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

#### Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose (FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Endpunkt Population Systemische Therapie	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	ZVT vs. Ra-223 HR [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>				
<i>Subgruppe 3L</i>				
Radium-223	18	10 (55,6)	28,0 [20,6; 40,5]	--
Abirateronacetat	33	17 (51,5)	27,4 [24,9; 40,2]	0,855 [0,397; 1,942]
Cabazitaxel	26	17 (65,4)	26,5 [17,6; 34,5]	1,106 [0,514; 2,512]
Docetaxel	55	30 (54,5)	28,2 [24,7; 36,8]	0,786 [0,396; 1,698]
Enzalutamid	32	10 (31,3)	30,5 [23,7; n. e.]	0,527 [0,215; 1,289]
Kombinationstherapie	44	28 (63,6)	23,3 [17,7; 26,0]	1,269 [0,636; 2,752]
<i>Subgruppe &gt;3L</i>				
Radium-223	16	7 (43,8)	33,6 [24,8; n. e.]	--
Abirateronacetat	12	6 (50,0)	42,0 [21,3; 47,4]	0,99 [0,318; 2,99]
Cabazitaxel	43	30 (69,8)	27,4 [23,3; 31,4]	1,735 [0,804; 4,311]



Endpunkt Population Systemische Therapie	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate	ZVT vs. Ra-223 HR [95%-KI] <sup>b</sup>
Docetaxel	48	25 (52,1)	39,0 [33,8; 51,9]	0,7 [0,315; 1,771]
Enzalutamid	17	10 (58,8)	38,2 [23,0; n. e.]	1,135 [0,433; 3,142]
Kombinationstherapie	27	15 (55,6)	34,6 [17,7; 41,5]	1,411 [0,592; 3,712]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung; b: Anmerkung: Die Cox-Regression wurde für jede der Therapielinien mit Radium-223 als Referenztherapie berechnet.  
n. e.: nicht erreicht  
Quellen: Studienauswertungen (36, 37)

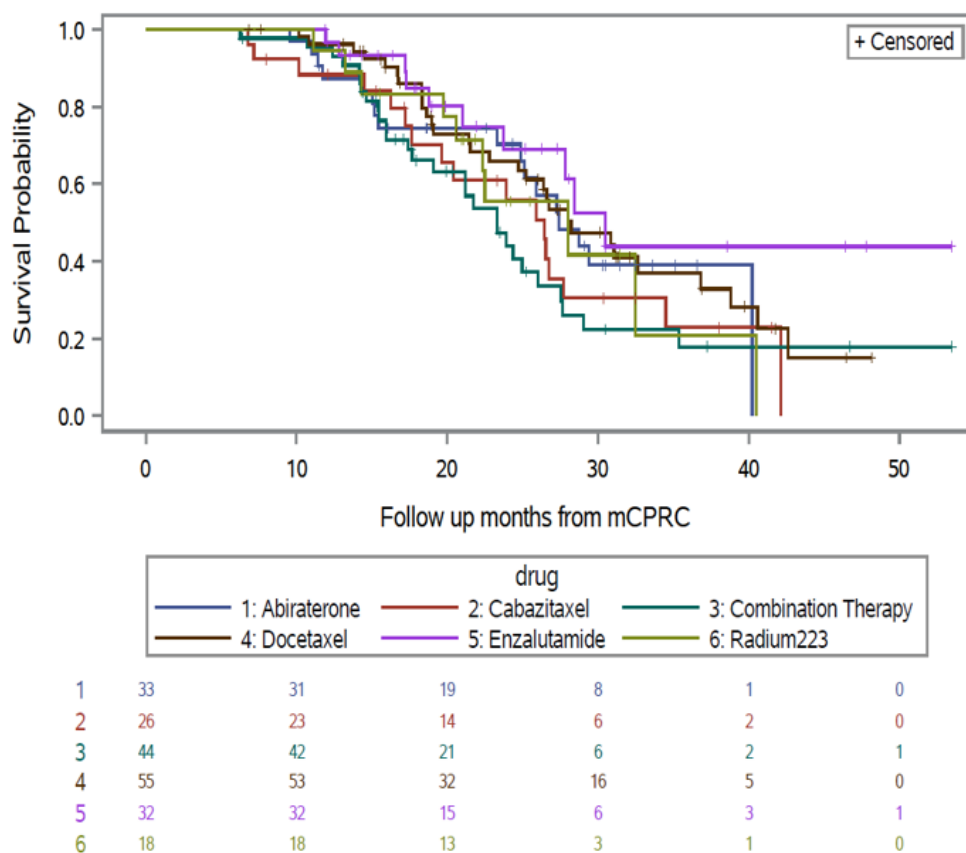


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose der Subgruppe Drittlinientherapie (3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

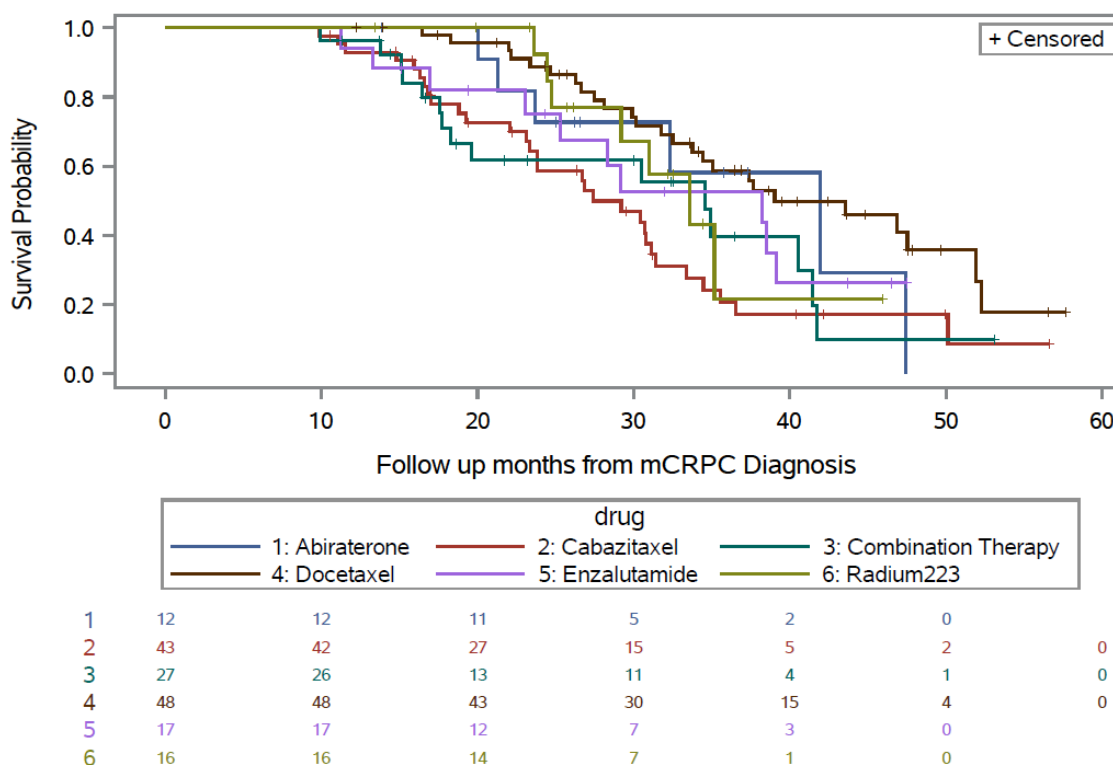


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose für die Subgruppe nach der dritten Linie (>3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-39: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben ab mCRPC-Diagnose stratifiziert nach Alter <75 vs. ≥75 Jahre (univariate Cox-Regressionsanalyse; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Endpunkt Population Systemische Therapie	<75 Jahre			≥75 Jahre		
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	ZVT vs. Ra-223 HR [95%-KI] <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	ZVT vs. Ra-223 HR [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>						
<b>Gesamtpopulation ≥3L</b>						
Radium-223	12	5 (41,7)	--	21	14 (66,7)	--
Abirateronacetat	31	16 (51,6)	1,904 [0,739; 5,859]	28	15 (53,6)	0,975 [0,465; 2,055]
Cabazitaxel	32	21 (65,6)	1,97 [0,802; 5,907]	14	9 (64,3)	1,502 [0,62; 3,462]
Docetaxel	54	35 (64,8)	2,222 [0,95; 6,493]	47	30 (63,8)	0,976 [0,525; 1,905]
Enzalutamid	43	19 (44,2)	1,087 [0,437; 3,283]	25	12 (48,0)	0,63 [0,285; 1,371]
Kombinationstherapie	52	28 (53,8)	1,659 [0,697; 4,894]	22	16 (72,7)	2,165 [1,047; 4,53]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung; b: Anmerkung: Die Cox-Regression wurde für jede der Therapielinien mit Radium-223 als Referenztherapie berechnet.  
Quelle: Studienauswertung (36)

In der Subgruppe 3L verstarben 31,3% bis 65,4% der Patienten unter Therapie mit den systemischen Therapien (Tabelle 4-38). Unter Therapie mit Ra-223 verstarben 55,6% der Patienten, sodass dieser Anteil ähnlich mit dem der anderen systemischen Therapien war. Das mediane Gesamtüberleben betrug unter Therapie mit Ra-223 28,0 Monate (95%-KI [20,6; 40,5]). Dieses Ergebnis war ebenfalls ähnlich zu den Ergebnissen der anderen systemischen Therapien (23,3 Monate bis 30,5 Monate).

In der Subgruppe >3L lag der Anteil an verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum zwischen 43,8% und 69,8%. Ra-223 wies mit 43,8% den geringsten Anteil an verstorbenen Patienten auf (Tabelle 4-38). Das mediane Gesamtüberleben unter Ra-223-Therapie betrug 33,6 Monate. Die Ergebnisse bezüglich des medianen Gesamtüberlebens aller systemischen Therapien waren auch bei dieser Subgruppe ähnlich (27,4 Monate bis 42,0 Monate).

Das Gesamtüberleben wurde stratifiziert nach Alter <75 vs. ≥75 Jahre untersucht.

Für das Gesamtüberleben ab Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose in der Subgruppe <75 Jahre der Gesamtpopulation (≥3L) waren die Daten für Ra-223 und die ZVT Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid sowie Kombinationstherapie grundsätzlich ähnlich, wie die Bestimmung des HR ergab (Tabelle 4-39). Ebenso zeigten die Ergebnisse der Subgruppe ≥75 Jahre vergleichbare Daten für alle systemischen Therapien. Im Vergleich mit der kombinierten Therapie zeigte sich ein Unterschied. Unter Behandlung mit Ra-223 verstarben 66,7% der Patienten ≥75 Jahre, während unter kombinierter Therapie 72,7% der Patienten verstarben (HR 2,165; 95%-KI [1,047; 4,53]).

**Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie**

Tabelle 4-40: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie (FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

<b>Endpunkt Population</b> Systemische Therapie	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Median [95%-KI] Monate</b>	<b>ZVT vs. Ra-223 HR [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>				
<i>Subgruppe 3L</i>				
Radium-223	18	10 (55,6)	10,1 [3,1; 12,5]	--
Abirateronacetat	33	17 (51,5)	8,2 [5,0; 10,3]	0,846 [0,392; 1,924]
Cabazitaxel	26	17 (65,4)	5,5 [3,1; 7,5]	2,266 [1,04; 5,20]
Docetaxel	55	30 (54,5)	7,0 [6,3; 9,1]	1,045 [0,526; 2,261]
Enzalutamid	32	10 (31,3)	12,5 [4,9; n. e.]	0,506 [0,205; 1,247]
Kombinationstherapie	44	28 (63,6)	6,8 [5,8; 9,0]	1,102 [0,551; 2,394]
<i>Subgruppe &gt;3L</i>				
Radium-223	16	7 (43,8)	9,1 [4,9; n. e.]	--
Abirateronacetat	12	6 (50,0)	9,1 [3,7; 12,2]	1,273 [0,409; 3,848]
Cabazitaxel	43	30 (69,8)	7,0 [5,2; 9,0]	1,759 [0,817; 4,362]
Docetaxel	48	25 (52,1)	14,1 [9,7; 18,7]	0,62 [0,279; 1,569]
Enzalutamid	17	10 (58,8)	6,6 [2,7; 15,8]	1,085 [0,409; 3,03]
Kombinationstherapie	27	15 (55,6)	7,1 [6,1; 13,2]	1,357 [0,571; 3,557]
a: Anzahl Patienten in der Auswertung; b: Anmerkung: Die Cox-Regression wurde für jede der Therapielinien mit Radium-223 als Referenztherapie berechnet.				
Quellen: Studienauswertungen (36, 37)				

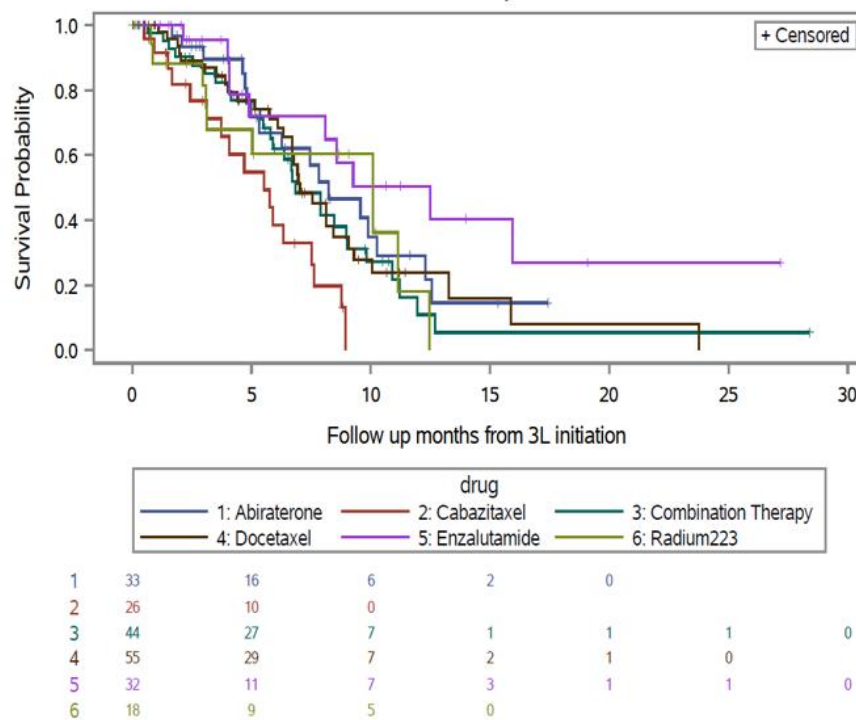


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie für die Subgruppe Drittlinientherapie (3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

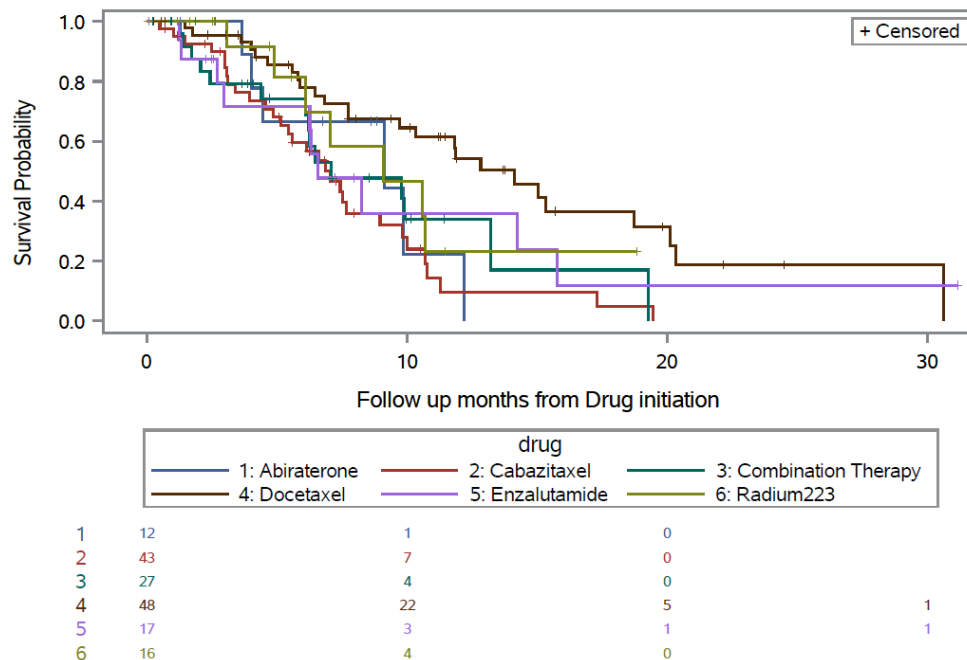


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinientherapie für die Subgruppe nach der dritten Linie (>3L; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Tabelle 4-41: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben ab Behandlungsbeginn der Drittlinietherapie stratifiziert nach Alter <75 vs. ≥75 Jahre (univariate Cox-Regressionsanalyse; FLATIRON) – nicht randomisierte vergleichende Studien

Endpunkt <i>Population</i> Systemische Therapie	<75 Jahre			≥75 Jahre		
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	ZVT vs. Ra-223 HR [95%-KI] <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	ZVT vs. Ra-223 HR [95%-KI] <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>						
<i>Gesamtpopulation ≥3L</i>						
Radium-223	12	5 (41,7)	--	21	14 (66,7)	--
Abirateronacetat	31	16 (51,6)	1,099 [0,43;3,364]	28	15 (53,6)	1,142 [0,545; 2,409]
Cabazitaxel	32	21 (65,6)	1,368 [0,546; 4,149]	14	9 (64,3)	1,33 [0,55; 3,058]
Docetaxel	54	35 (64,8)	1,647 [0,706; 4,804]	47	30 (63,8)	1,173 [0,631; 2,289]
Enzalutamid	43	19 (44,2)	0,625 [0,247; 1,905]	25	12 (48,0)	0,559 [0,253; 1,217]
Kombinationstherapie	52	28 (53,8)	1,019 [0,428; 3,006]	22	16 (72,7)	2,507 [1,204; 5,278]
a: Anzahl Patienten in der Auswertung; b: Anmerkung: Die Cox-Regression wurde für jede der Therapielinien mit Radium-223 als Referenztherapie berechnet. Quelle: Studienauswertung (36)						

Im Auswertungszeitraum ab Behandlungsbeginn mit der Drittlinietherapie verstarben in der Subgruppe 3L im Beobachtungszeitraum 55,6% der Patienten unter Therapie mit Ra-223 (Tabelle 4-40). Insgesamt verstarben unter den systemischen Therapien 31,3% bis 65,4% der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug unter Therapie mit Ra-223 10,1 Monate (95%-KI [3,1; 12,5]) und war damit vergleichbar zu den Ergebnissen der meisten anderen systemischen Therapien. Verglichen mit Cabazitaxel (Patienten mit Ereignis: 65,4%; medianes Gesamtüberleben 5,5 Monate) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HR 2,266; 95%-KI [1,04; 5,20]).

Für die Subgruppe >3L waren die Ergebnisse ähnlich (Tabelle 4-40). Es verstarben 43,8% bis 69,8% der Patienten unter den systemischen Therapien (bei Ra-223 43,8%). Das mediane Gesamtüberleben unter Ra-223 betrug 9,1 Monate. Damit war das Ergebnis vergleichbar zu den Ergebnissen der anderen systemischen Therapien (medianes Gesamtüberleben 6,6 Monate bis 14,1 Monate).

In der Analyse des Gesamtüberlebens ab Behandlungsbeginn der Drittlinietherapie stratifiziert nach Alter <75 vs. ≥75 Jahre ergaben sich ähnliche Ergebnisse, wie für die Untersuchung ab Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose (Tabelle 4-41). In der Gesamtpopulation (≥3L) konnte für beide Subgruppen (Alter <75 vs. ≥75 Jahre) ein vergleichbarer Effekt auf das Gesamtüberleben für alle untersuchten Therapien festgestellt werden.

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Der Beschluss der Europäischen Kommission vom 28. September 2018 über die Änderung der ursprünglich erteilten Zulassung des Humanarzneimittels „Xofigo - Radium-223-Dichlorid“ [siehe Beschluss C(2013)8087(final)] hatte eine Änderung des Anwendungsgebietes von Xofigo® zur Folge, die zu einer Einschränkung der Zielpopulation von der ursprünglich am 13. November 2013 zugelassenen Zielpopulation führte (1). Für diese eingeschränkte Zielpopulation liegt bis dato keine prospektive direkt vergleichende Evidenz vor, denn die Fokussierung der Behörden auf diese Patientengruppe resultierte aus Sicherheitsüberlegungen und ist nicht Resultat des üblichen Zulassungsprozesses. Dieser basierte auf der randomisierten kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie BC1-06 mit Ra-223 (*ALpharadin in SYMptomatic Prostate Cancer, ALSYMPCA*), deren Ergebnisse bereits im Rahmen der Zulassung im Dossier vom 13.12.2013 von BAYER dem G-BA dargestellt wurde und auf Basis derer Ra-223 ein beträchtlicher Zusatznutzen bescheinigt wurde (7, 42-44).

Aufgrund der Datenlage zur genannten Patientengruppe (*„erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom [mCRPC] und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC [außer LHRH-Analoga] fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist“*) wurde daher die retrospektive Auswertung vergleichender Daten aus der FLATIRON-Datenbank seitens BAYER beauftragt. Die Ergebnisse aus dieser Studie sind im vorherigen Abschnitt 4.3.2.2 dargestellt.

Zur Validierung und Ergänzung der dargestellten Ergebnisse aus der FLATIRON-Studie werden zusätzlich in den folgenden Abschnitten die Daten aus den zwei laufenden einarmigen Kohortenstudien PARABO (*Pain evaluation in Radium-223 treated mCRPC patients with bone metastases – a non-interventional study in nuclear medicine centers*) und REASSURE (*Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation*) präsentiert. Beide Studien wurden sowohl in der seitens BAYER durchgeführten Literaturrecherche nach RCT als auch nach nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert, aufgrund des einarmigen Studiendesigns dort jedoch ausgeschlossen.

Tabelle 4-42: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Prospektiv, einarmig</b>						
PARABO	nein	ja	nein	ja (45)	ja (46)	nein
REASSURE	nein	ja	nein	ja (47, 48)	ja (49)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### 4.3.2.3.1 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

##### 4.3.2.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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



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

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PARABO	Kohortenstudie, prospektiv, nicht- interventionell, multizentrisch, einarmig	Erwachsene männliche Patienten mit diagnostizierter CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.	Anzahl eingeschlossener Patienten (N=346)  <u>Hier relevante Populationen:</u> Ra-223 ≥3L (n=42) 3L (n=21) >3L (n=21)	<u>Beobachtungsdauer:</u> Zeitraum ab der 1. Dosis Ra-223 bis zum Tod, Rückzug der Einwilligungs- erklärung, <i>Lost-to- Follow-up</i> oder Studienende (max. 5 Jahre nach der letzten Dosis Ra-223).  <u>Behandlung:</u> 6 Injektionen in 4-wöchigem Abstand (gemäß Zulassung)  <u>Follow-up-Visite:</u> etwa 1 Monat nach Behandlungsende (sofern dies der klinischen Routine entsprach).  <u>Nachbeobachtung:</u> maximal 5 Jahre pro Patient	Deutschland  3/2015 – (geplant) 06/2023  d. h. Studie derzeit laufend  Zwischenanalyse zum Datenschnitt vom 29.06.2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> Schmerzensprechen (anhand des BPI-SF)  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Schmerzentwicklung und Veränderung der Lebensqualität (u. a. anhand des BPI-SF und FACT-BP), OS, unerwünschte Ereignisse ( <i>Treatment-emergent Adverse Events</i> , TEAE), Entwicklung des Blutbildes, Frakturen

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
REASSURE	Kohortenstudie, prospektiv, nicht- interventionell, multizentrisch, einarmig	Erwachsene männliche Patienten mit kastrations- resistentem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen	Anzahl eingeschlossener Patienten (N=1.476) <u>Hier relevante Populationen:</u> Ra-223 ≥3L (n=348) 3L (n=209) >3L (n=139)	<u>Beobachtungsdauer:</u> Zeit ab der 1. Dosis Ra-223 bis zum Tod, Rückzug der Einwilligung, <i>Lost- to-follow-up</i> oder Studienende (max. 7 Jahre nach der letzten Dosis Ra-223).  <u>Behandlung:</u> 6 Monate (gemäß Zulassung)  <u>Nachbeobachtung:</u> Gemäß lokaler Behandlungs- standards (nach etwa 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84 Monaten). Maximal 7 Jahre nach der letzten Dosis Ra-223.	Zum Zeitpunkt der 1. Interimsanalyse (22.09.2016) wurde die Studie in 153 Zentren in folgenden 18 Ländern durchgeführt:  Argentinien (1), Belgien (11), Dänemark (1), Deutschland (18), Frankreich (4), Griechenland (1), Israel (5), Italien (16), Kanada (3), Luxemburg (3), Niederlande (4), Österreich (8), Portugal (1), Schweden (2), Spanien (12), Tschechien (3), USA (52) Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland (8)  08/2014 - (geplant) 12/2023  d. h. Studie derzeit laufend	<u>Primäre Endpunkte:</u> Inzidenz der sekundären Primärtumor- entstehung, UE/SUE, Knochenmarks- suppression  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, Schmerz (anhand des BPI-SF)

---

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> ( <b>Zahl der</b> <b>eingeschlossenen</b> <b>Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum</b> <b>der Durchführung</b>	<b>Primärer</b> <b>Endpunkt;</b> <b>patientenrelevante</b> <b>sekundäre</b> <b>Endpunkte</b>
Quellen: PARABO (45, 50); REASSURE (47, 48, 51)						

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PARABO	Gemäß Zulassung: Ra-223 alle 4 Wochen, insgesamt 6 Zyklen (55 kBq/kg KG; i. v.)	<u>Vorangegangene Therapien:</u> Die für das vorliegende Dossier relevante Patientenpopulation hatte vor Studienbeginn mindestens zwei Therapielinien ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose erhalten (Therapiezeiträume nicht näher definiert) und befanden sich zu Studienbeginn unter Therapie $\geq 3L$ .  <u>Begleitmedikationen:</u> Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, war die Einnahme von Begleitmedikation möglich (diese wurde im eCRF dokumentiert).
REASSURE	Gemäß Zulassung: Ra-223 alle 4 Wochen, insgesamt 6 Zyklen (55 kBq/kg KG; i. v.)	<u>Vorangegangene Therapien:</u> Die für das vorliegende Dossier relevante Patientenpopulation hatte vor Studienbeginn mindestens zwei Therapielinien ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose erhalten (Therapiezeiträume nicht näher definiert) und befanden sich zu Studienbeginn unter Therapie $\geq 3L$ .  <u>Begleitmedikationen:</u> Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelt, war die Einnahme von Begleitmedikation möglich (diese wurde im eCRF dokumentiert).
Quellen: PARABO (50); REASSURE (51)		

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline Charakteristika (PARABO) der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) und Subgruppen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	PARABO		
	$\geq 3L$ Gesamtpopulation N=42 <sup>a</sup>	3L Subgruppe N=21	>3L Subgruppe N=21 <sup>b</sup>
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert (SD)	72,7 (7,7)	73,3 (7,4)	72,1 (8,2)

	<b>PARABO</b>		
	<b>≥3L Gesamtpopulation N=42<sup>a</sup></b>	<b>3L Subgruppe N=21</b>	<b>&gt;3L Subgruppe N=21<sup>b</sup></b>
Median	75,0	75,0	75,0
Min-Max	52-85	52-85	57-84
<b>Altersgruppen, n (%)</b>			
<65 Jahre	8 (19,1)	1 (4,8)	7 (33,3)
≥65 - ≤74 Jahre	12 (28,6)	9 (42,9)	3 (14,3)
≥75 Jahre	22 (52,4)	11 (52,4)	11 (52,4)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
Kaukasier	42 (100,0)	21 (100,0)	21 (100,0)
<b>Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn (Monate)</b>			
<i>Prostatakrebs</i>			
Mittelwert (SD)	102,3 (67,8)	106,6 (76,6)	97,7 (59,3)
Median	92,6	92,7	92,6
Min-Max	19,1-268,8	19,1-268,8	26,0-244,6
Fehlend	11	5	6
<i>Knochenmetastasen</i>			
Mittelwert (SD)	40,7 (21,9)	31,5 (13,7)	48,8 (24,8)
Median	34,9	26,7	43,5
Min-Max	15,5-99,5	16,1-61,3	15,5-99,5
Fehlend	10	6	4
<b>Gleason-Score bei Erstdiagnose, n (%)</b>			
6	3 (7,1)	0 (0,0)	3 (14,3)
7	13 (31,0)	6 (28,6)	7 (33,3)
8	6 (14,3)	4 (19,1)	2 (9,5)
9	13 (31,0)	7 (33,3)	6 (28,6)
Unbekannt	7 (16,7)	4 (19,1)	3 (14,3)
<b>Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn (<i>Extent of Disease, EOD</i>), n (%)</b>			
EOD 1 (<6 Metastasenlokalisationen)	3 (7,3)	2 (9,5)	1 (5,0)
EOD 2 (6-20 Metastasenlokalisationen)	9 (22,0)	5 (23,8)	4 (20,0)
EOD 3 (>20 Metastasenlokalisationen, kein Superscan)	16 (39,0)	10 (47,6)	6 (30,0)
EOD 4 (fortgeschrittene diffuse Metastasierung [Superscan])	12 (29,3)	4 (19,1)	8 (40,0)

	<b>PARABO</b>		
	<b>≥3L Gesamtpopulation N=42<sup>a</sup></b>	<b>3L Subgruppe N=21</b>	<b>&gt;3L Subgruppe N=21<sup>b</sup></b>
Fehlend	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (5,0)
<b>Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (TNM-Klassifikation gemäß AJCC), n (%)</b>			
Stadium I	1 (2,4)	1 (4,8)	0 (0,0)
Stadium IIA	2 (4,8)	2 (9,5)	0 (0,0)
Stadium III	11 (26,2)	5 (23,8)	6 (28,6)
Stadium IV	15 (35,7)	7 (33,3)	8 (38,1)
Unbekannt	13 (31,0)	6 (28,6)	7 (33,3)
<b>ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)</b>			
0	3 (7,1)	1 (4,8)	2 (9,5)
1	27 (64,3)	16 (76,2)	11 (52,4)
2	6 (14,3)	3 (14,3)	3 (14,3)
3	5 (11,9)	1 (4,8)	4 (19,1)
Nicht bestimmt	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (4,8)
<b>Behandlungszentrum, n (%)</b>			
Klinik	15 (35,7)	8 (38,1)	7 (33,3)
Arztpraxis	27 (64,3)	13 (61,9)	14 (66,7)
a: N=41 bei Baseline-Charakteristikum „Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn“			
b: N=20 bei Baseline-Charakteristikum „Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn“			
Quelle: Studienauswertung (45)			

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen: Demografische und Baseline Charakteristika (REASSURE) der Gesamtpopulation (≥3L) und Subgruppen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	<b>REASSURE</b>		
	<b>≥3L Gesamtpopulation N=348</b>	<b>3L Subgruppe N=209</b>	<b>&gt;3L Subgruppe N=139</b>
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert (SD)	71,7 (7,9)	71,9 (8,0)	71,4 (7,7)
Median	72,0	72,0	72,0
Min-Max	47-92	48-92	47-90
<b>Altersgruppen, n (%)</b>			

	<b>REASSURE</b>		
	<b>≥3L Gesamtpopulation N=348</b>	<b>3L Subgruppe N=209</b>	<b>&gt;3L Subgruppe N=139</b>
<65 Jahre	59 (17,0)	36 (17,2)	23 (16,5)
≥65 - <70 Jahre	159 (45,7)	95 (45,5)	64 (46,0)
≥70 - <75 Jahre	130 (37,4)	78 (37,3)	52 (37,4)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
Asiatisch	1 (0,3)	1 (0,5)	0 (0)
Schwarz/Afroamerikanisch	7 (2,0)	2 (1,0)	5 (3,6)
Kaukasier	307 (88,2)	188 (90,0)	119 (85,6)
Nicht berichtet	14 (4,0)	9 (4,3)	5 (3,6)
Fehlend	19 (5,5)	9 (4,3)	10 (7,2)
<b>Zeitraum zwischen Erstdiagnose und Studienbeginn (Monate, 1. Dosis Ra-223)</b>			
<i>Erstdiagnose des Prostatakrebses</i>			
Mittelwert (SD)	82,8 (55,0)	82,9 (60,6)	82,6 (46,4)
Median	65,2	63,6	68,9
Min-Max	5,3-262,9	5,3-262,9	20,8-245,7
Fehlend	136	85	51
<i>Erstdiagnose der Kastrationsresistenz</i>			
Mittelwert (SD)	30,9 (23,6)	26,6 (20,5)	37,9 (26,5)
Median	25,6	22,6	32,4
Min-Max	0,5-118,7	0,5-106,5	3,7-118,7
Fehlend	187	110	77
<b>Gleason-Score bei Erstdiagnose, n (%)</b>			
≤6	40 (11,5)	21 (10,0)	19 (13,7)
7	93 (26,7)	57 (27,3)	36 (25,9)
8-10	165 (47,4)	100 (47,8)	65 (46,8)
Unbekannt	47 (13,5)	29 (13,9)	18 (12,9)
Fehlend	3 (0,9)	2 (1,0)	1 (0,7)
<b>Gleason-Score zu Studienbeginn, n (%)</b>			
≤6	13 (3,7)	7 (3,3)	6 (4,3)
7	34 (9,8)	21 (10,0)	13 (9,4)
8-10	81 (23,3)	50 (23,9)	31 (22,3)
Unbekannt	196 (56,3)	115 (55,0)	81 (58,3)

	<b>REASSURE</b>		
	<b>≥3L Gesamtpopulation N=348</b>	<b>3L Subgruppe N=209</b>	<b>&gt;3L Subgruppe N=139</b>
Fehlend	24 (6,9)	16 (7,7)	8 (5,8)
<b>Vorliegen weiterer Metastasen außer Knochenmetastasen zu Studienbeginn, n (%)</b>			
Nein	279 (80,2)	170 (81,3)	109 (78,4)
Ja	69 (19,8)	39 (18,7)	30 (21,6)
<b>Krankheitsstadium bei Erstdiagnose (TNM-Klassifikation gemäß AJCC), n (%)</b>			
Stadium I	20 (5,7)	11 (5,3)	9 (6,5)
Stadium IIA	32 (9,2)	19 (9,1)	13 (9,4)
Stadium IIB	39 (11,2)	19 (9,1)	20 (14,4)
Stadium III	77 (22,1)	46 (22,0)	31 (22,3)
Stadium IV	134 (38,5)	86 (41,1)	48 (34,5)
Fehlend	46 (13,2)	28 (13,4)	18 (12,9)
<b>ECOG-PS zu Studienbeginn, n (%)</b>			
0	80 (23,0)	50 (23,9)	30 (21,6)
1	179 (51,4)	111 (53,1)	68 (48,9)
2	62 (17,8)	30 (14,4)	32 (23,0)
3	10 (2,9)	7 (3,3)	3 (2,2)
Fehlend	17 (4,9)	11 (5,3)	6 (4,3)
Quelle: Studienauswertung (48)			

Generell sind die Subgruppen in der PARABO-Studie mit jeweils 21 Patienten sehr klein, woraus sich Schwankungen in einzelnen Baseline-Charakteristika ergeben können.

Sowohl in der PARABO- als auch in der REASSURE-Studie waren die Patienten im Durchschnitt über 70 Jahre alt. In beiden Studien waren die meisten bzw. alle Patienten Kaukasier (PARABO: n=42 [100%] vs. REASSURE: n=307 [88,2%]).

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Diagnose des Prostatakrebses und der 1. Dosis Ra-223 war in der REASSURE-Studie mit 82,8 (SD 55,0) Monaten etwa 20 Monate kürzer als bei Patienten der PARABO-Studie mit 102,3 (67,8) Monaten. Seit dem Zeitpunkt der Diagnose von Knochenmetastasen und der Behandlung mit Ra-223 waren in der PARABO-Studie im Durchschnitt 40,7 (21,9) Monate vergangen. In der REASSURE-Studie wurden Daten zum Zeitraum seit der Kastrationsresistenz erhoben. Hier lag der durchschnittliche Zeitraum bei 30,9 (23,6) Monaten.



In beiden Studien wies die Mehrheit der Patienten zu Studienbeginn einen ECOG-PS-Status von 0 oder 1 auf (PARABO: n=30 [71,4%]; REASSURE: n=259 [74,4%]). Die Patienten waren somit im Allgemeinen entweder ohne Einschränkung (ECOG-Status 0) oder ausschließlich im Rahmen körperlich anstrengender Arbeit eingeschränkt.

In der PARABO-Studie wurde zudem das Ausmaß der Knochenmetastasierung zu Studienbeginn erhoben. Etwa zwei Drittel der Patienten wiesen ein Ausmaß von 3 oder 4 auf (n=28). Dies bedeutete, dass die Patienten mehr als 20 Metastasenlokalisationen hatten (Extent of Disease, EOD 3) oder sie eine extrem fortgeschrittene Metastasierung (Superscan) aufwiesen (EOD 4). In der REASSURE-Studie hatten 80,2% (n=279) der Patienten zu Studienbeginn neben Knochenmetastasen keine weiteren Metastasen.

Die Patienten der PARABO-Studie wurden zu zwei Dritteln (n=27 [64,3%]) bei spezialisierten niedergelassenen Ärzten, zu einem Drittel in Kliniken für Nuklearmedizin behandelt.

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

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

### **Studiendesign PARABO**

Bei der PARABO-Studie handelt es sich um eine aktuell laufende prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle, einarmige Kohortenstudie, welche primär zur Bewertung von Schmerzen sowie zur Untersuchung des Einflusses von Knochenschmerzen auf die Lebensqualität (*Quality of Life*, QoL) bei mCRPC-Patienten unter Behandlung mit Ra-223 in einem nuklearmedizinischen Praxissetting in Deutschland durchgeführt wird.

In die Studie wurden erwachsene, männliche Patienten mit diagnostiziertem CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen eingeschlossen, für die gemäß der üblichen medizinischen Vorgehensweise des behandelnden Arztes eine Behandlung mit Ra-223 geplant war. Patienten, die an einem anderen Studienprogramm mit Interventionen außerhalb der routinemäßigen klinischen Praxis oder an einer anderen Beobachtungsstudie mit Ra-223 teilnahmen, wurden ausgeschlossen. Das Arzneimittel wird im Rahmen des klinischen Praxis-Settings angewendet. Es werden ausschließlich kommerziell erhältliche Präparate zur Behandlung der Patienten eingesetzt.

Der Beobachtungszeitraum für jeden rekrutierten Patienten entspricht der Zeit ab Behandlungsbeginn mit Ra-223 bis zum Tod, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, *Lost-to-Follow-up* oder dem Studienende (maximal 5 Jahre nach der letzten Verabreichung von Ra-223), je nachdem was sich zuerst ereignet. Etwa einen Monat nach Behandlungsende werden Daten im Rahmen einer *Follow up*-Visite erhoben, insofern dies der jeweiligen routinemäßigen klinischen Praxis entsprach. Die Nachbeobachtung eines Patienten dauert maximal 5 Jahre.

Das primäre Studienziel ist die Bewertung des Schmerzansprechens anhand des *Brief Pain Inventory – Short Form* (BPI-SF)-Fragebogens. Die sekundären Studienziele umfassen die Schmerzentwicklung und Veränderung der Lebensqualität anhand verschiedener schmerzbezogener Bewertungen (u. a. BPI-SF und FACT-BP) gegenüber Studienbeginn (Baseline), Beschreibung weiterer klinischer Bewertungen (u. a. Gesamtüberleben), unerwünschte Ereignisse (TEAE), die Entwicklung des Blutbildes sowie die Inzidenz von Frakturen und knochenassoziierten Ereignissen.

Die Datenerfassung erfolgt seit 03/2015 und wird voraussichtlich bis 06/2023 andauern.

Neben der finalen Auswertung, die für 2024 geplant ist, sieht das Studienprotokoll zwei Interimsanalysen vor: die erste, nachdem etwa 200 Patienten die Behandlung mit Ra-223 abgeschlossen haben; die zweite sechs Monate nach Rekrutierungsende. Die Rekrutierungsphase endete am 31. Dezember 2017. Die in diesem Dossier präsentierten Daten basieren auf den Ergebnissen der zweiten Interimsanalyse.

Zum 29.06.2018 waren insgesamt 346 Patienten in die Studie eingeschlossen. Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der relevanten Zielpopulation unter Therapie ab der dritten Linie ( $\geq 3L$ ) dargestellt. Diese Population umfasst in der PARABO-Studie 42 Patienten, wobei sich 21 Patienten unter Therapie in der dritten Linie (3L) und 21 Patienten unter Therapie nach der dritten Linie ( $>3L$ ) befanden.

### **Studiendesign REASSURE**

Die aktuell laufende REASSURE-Studie ist eine globale, prospektive, multizentrische, beobachtende, einarmige Kohortenstudie zur Bewertung der kurz- und langzeitigen Sicherheitsprofile von Ra-223.

In die Studie wurden erwachsene, männliche Patienten mit mCRPC mit Knochenmetastasen eingeschlossen, die mit Ra-223 behandelt werden sollten. Die Entscheidung für eine Behandlung mit Ra-223 musste studienunabhängig und vor Studieneinschluss des Patienten erfolgt sein. Patienten, die bereits in der Vergangenheit mit Ra-223 behandelt worden waren, sowie im Rahmen anderer klinischer Studien behandelte Patienten (einschließlich Studien mit Ra-223) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Das Arzneimittel wird im Rahmen eines realen klinischen Praxis-Settings angewendet. Es werden ausschließlich kommerziell erhältliche Präparate zur Behandlung der Patienten eingesetzt.

Der Beobachtungszeitraum der jeweiligen in die Studie eingeschlossenen Patienten umfasst die Zeit ab Therapiebeginn mit Ra-223 bis zum Tod, dem Rückzug der Einwilligung, *Lost-to-follow-up* oder dem Studienende (maximal 7 Jahre nach der letzten Verabreichung von Ra-223), je nachdem was sich zuerst ereignet. Bis Studienende werden für jeden Patienten Daten zu sekundären Primärtumoren und mit Ra-223 assoziierten SUE erhoben, um die Entstehung von sekundären Primärtumoren und die Entwicklung potentieller Kurz- und Langzeit-Toxizität zu überwachen. Eine Nachbeobachtung zur Erhebung von Informationen in Zusammenhang mit den Endpunkten von Interesse (sekundäre Primärtumore, weitere Sicherheitsinformation, Gesamtüberleben und Progression) soll nach etwa 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84 Monaten erfolgen und dauert maximal 7 Jahre. Die Häufigkeit der Visiten ist in

diesem Zusammenhang abhängig von den lokalen Behandlungsstandards des entsprechenden Zentrums.

Die primären Studienziele umfassen die Bewertung der Inzidenz sekundärer Primärtumore, die Bewertung der Inzidenz von UE/SUE sowie die Bewertung von Knochenmarkssuppression. Zu den sekundären Studienzielen zählen die Ermittlung des Gesamtüberlebens und die Bewertung der Schmerzentwicklung anhand des BPI-SF-Fragebogens.

Die Datenerfassung erfolgt seit 08/2014 und wird voraussichtlich bis 12/2023 andauern, wobei die Rekrutierungsphase im 1. Quartal 2017 endete (51). Derzeit wird die Studie in 153 Zentren in 18 Ländern weltweit durchgeführt (siehe Tabelle 4-43). Der Bericht der ersten Interimsanalyse wurde am 11.05.2017 basierend auf dem Datenschnitt vom 22.09.2016 erstellt. Der Bericht für die zweite Interimsanalyse ist im September 2019 vorgesehen. Die im Folgenden präsentierte Auswertung basiert auf einem zusätzlichen Datenschnitt zum 03. Dezember 2018, der eigens für dieses Dossier durchgeführt wurde, um einen möglichst aktuellen Datenstand zu gewährleisten.

Im vorliegenden Dossier werden ausschließlich die Daten der relevanten Zielpopulation unter Therapie ab der dritten Linie ( $\geq 3L$ ) dargestellt. Diese Population umfasst 348 der insgesamt 1.476 rekrutierten Patienten, wobei sich 209 Patienten unter Therapie in der dritten Linie (3L) und 139 Patienten unter Therapie nach der dritten Linie ( $>3L$ ) befanden (48).

#### 4.3.2.3.1.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-47: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PARABO	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch
REASSURE	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial für die beiden Studien wird insgesamt als hoch bewertet, da es sich um einarmige, nicht vergleichende Kohortenstudien handelt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns entfällt daher eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Weder Patienten noch behandelnde Personen waren verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit	
	Gesamtüberleben (OS)	Schmerz	Frakturen	FACT-BP	Unerwünschte Ereignisse
PARABO	ja	ja	ja	ja	ja
REASSURE	ja	nein	ja	nein	ja

#### 4.3.2.3.2 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

##### 4.3.2.3.2.1 Mortalität (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 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PARABO	<p>Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgte über eine Gesamtüberlebenszeitanalyse sowie Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) als Maß für die Mortalität war definiert als Zeit ab Behandlungsbeginn mit Ra-223 ab der dritten Linie bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die zum Studienende noch lebten, wurden zum letzten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum für jeden rekrutierten Patienten entsprach der Zeit ab Behandlungsbeginn mit Ra-223 bis zum Tod, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, <i>Loss-to-Follow-up</i> oder dem Studienende (maximal 5 Jahre nach der letzten Verabreichung von Ra-223), je nachdem was sich zuerst ereignete.</p> <p>Die Auswertung des OS erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode. In diesem Zusammenhang wurde das OS grafisch und tabellarisch unter Angabe der medianen Überlebenszeit (Monate) und des korrespondierenden 95% Konfidenzintervalls (KI) dargestellt.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Safety</i>-Population (<i>Safety Analysis Set</i>, SAF). Die <i>Safety</i>-Population umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>
REASSURE	<p>Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgte über eine Gesamtüberlebenszeitanalyse sowie Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) als Maß für die Mortalität war definiert als</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zeit ab Behandlungsbeginn mit Ra-223 ab der dritten Linie bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache. Patienten, die zum Studienende bzw. zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten, wurden zum letzten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum der jeweiligen in die Studie eingeschlossenen Patienten umfasste die Zeit ab Therapiebeginn mit Ra-223 bis zum Tod, dem Rückzug der Einwilligung, <i>Lost-to-follow-up</i> oder dem Studienende (maximal 7 Jahre nach der letzten Verabreichung von Ra-223), je nachdem was sich zuerst ereignete.</p> <p>Die Auswertung des OS erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode. In diesem Zusammenhang wurde das OS grafisch und tabellarisch unter Angabe der medianen Überlebenszeit (Monate) und des korrespondierenden 95% Konfidenzintervalls (KI) dargestellt.</p> <p>Die Analyse basierte auf der <i>Safety</i>-Population (<i>Safety Analysis Set</i>, SAF). Die <i>Safety</i>-Population umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten.</p>

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

Bei PARABO und REASSURE handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wurde das STROBE-Statement als Berichtsstandard für die Beobachtungsstudien PARABO und REASSURE angewandt. Laut STROBE-Statement soll bei der Darstellung von Ergebnisdaten über die Anzahl der Zielereignisse oder über statistische Maßzahlen, wie Mittelwert und Standardabweichung, im zeitlichen Verlauf berichtet werden (41). Ferner sind für die Darstellung der Hauptergebnisse die unadjustierten Schätzwerte und gegebenenfalls auch die Schätzwerte, in denen Adjustierungen für die Confounder erfolgten, sowie deren Konfidenzintervalle zu berichten. Bei der Kategorisierung von stetigen Variablen sollen die oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien angegeben werden. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.1.1.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben der Studien PARABO und REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie Therapielinie	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
<b>PARABO</b>			
≥3L Gesamtpopulation	40	24 (60,0)	10,9 [5,6; 14,1]
<b>REASSURE<sup>b</sup></b>			
≥3L Gesamtpopulation	348	244 (70,1)	11,0 [10,1; 11,9]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung; b: Das Gesamtüberleben (in Monaten) wurde berechnet als (Todesdatum – Startdatum vom Beginn der Therapie mit Ra-223 + 1) geteilt durch 30.  
 Quellen: Studienauswertungen PARABO (45), REASSURE (48)

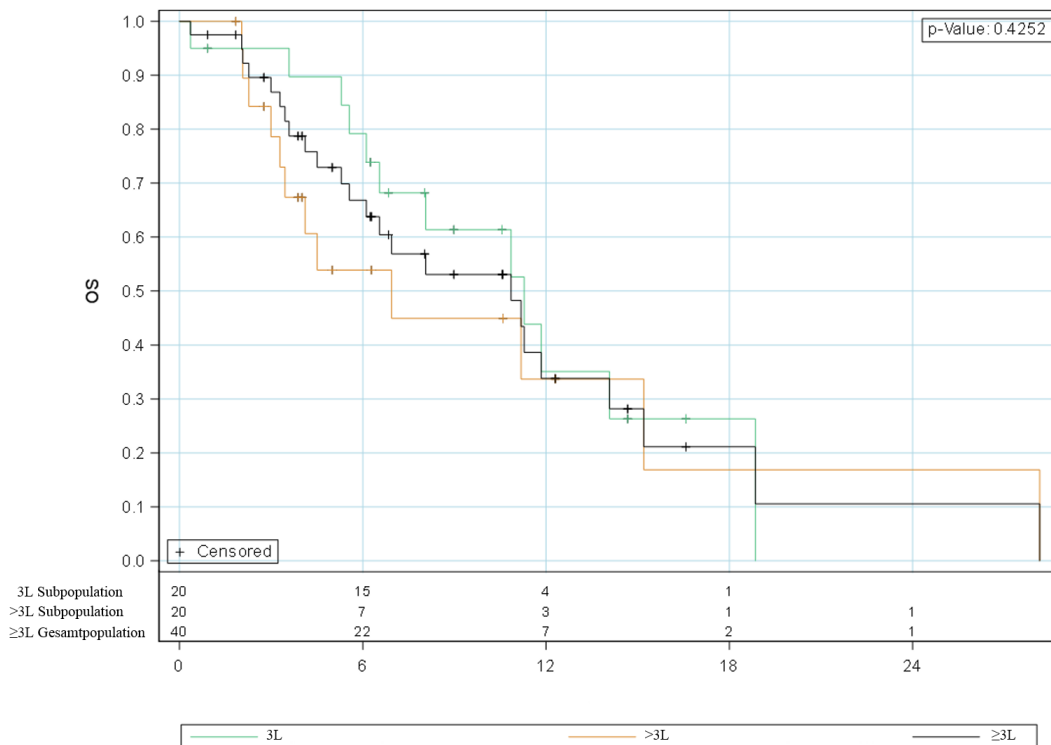


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Monate) der Gesamtpopulation ≥3L der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen

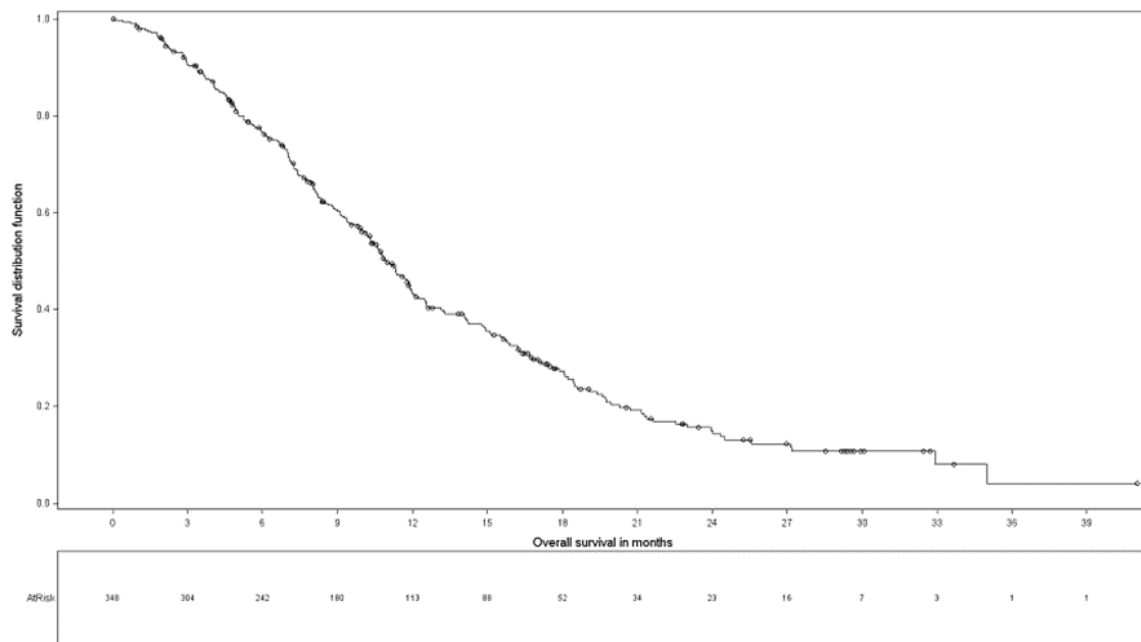


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben (Monate) der Gesamtpopulation  $\geq 3L$  der Studie REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen

In den einarmigen Studien PARABO und REASSURE wurde das Gesamtüberleben (OS) ab Behandlungsbeginn mit der Drittlinientherapie bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache erhoben (Tabelle 4-50).

In der Studie PARABO verstarben in der Gesamtpopulation 60,0% der Patienten unter Therapie mit Ra-223 (Tabelle 4-50). Das mediane Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation betrug 10,9 Monate (95%-KI [5,6; 14,1]).

In der Studie REASSURE waren die Ergebnisse bezüglich des Gesamtüberlebens vergleichbar mit den Ergebnissen der PARABO-Studie. Der Anteil an verstorbenen Patienten unter Therapie mit Ra-223 lag in der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) bei 70,1% und war insgesamt etwas höher als in der Studie PARABO. Das mediane Gesamtüberleben war für die Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) mit 11,0 Monaten ähnlich zu den Ergebnissen aus der Studie PARABO (Tabelle 4-50).

#### 4.3.2.3.2 Schmerz – 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 4-51: Operationalisierung von Endpunkt Schmerz – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PARABO	Der Endpunkt Schmerz wurde anhand des <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF)-Fragebogens erhoben.  Der BPI-SF ist ein aus 11 Items bestehender Fragebogen, der von den Patienten selbst

Studie	Operationalisierung
	<p>ausgefüllt wird und zur Bewertung der Schmerzintensität sowie der Schmerzinterferenz dient. Sämtliche Items des BPI-SF werden anhand von Skalen bewertet.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus 4 Items zur Beurteilung der Schmerzstärke (aktueller Schmerz, mittlerer Schmerz, schlimmster Schmerz und geringster Schmerz). Diese wird anhand einer Skala von 0-10 bewertet (0: keine Schmerzen; 10: schlimmster vorstellbarer Schmerz). Zudem besteht der Fragebogen aus 7 weiteren Items zur Erhebung der Beeinträchtigung (Schmerzinterferenz) verschiedener Funktionen durch den Schmerz (allgemeine Aktivität, Stimmung, Gehvermögen, normale Arbeit, Beziehung mit anderen Menschen, Schlaf und Lebensfreude) mittels einer Skala von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 10 (vollständige Beeinträchtigung).</p> <p><u>Erhebung:</u></p> <p>Der BPI-SF-Fragebogen wurde vor jeder Ra-223-Injektion durch den Patienten selbst ausgefüllt. Ferner wurde der BPI-SF etwa einen Monat nach der letzten Ra-223-Injektion im Rahmen einer <i>Follow up</i>-Visite ausgefüllt, sofern dies der jeweiligen routinemäßigen klinischen Praxis entsprach.</p> <p><u>Auswertung:</u></p> <p>Die Auswertung des Endpunktes Schmerz erfolgte anhand des <i>Safety Analysis Set</i> (SAF). Das SAF umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis Ra-223 erhalten hatten, wobei für die Schmerz-Analyse ausschließlich Patienten einbezogen wurden, für die mindestens ein auswertbarer Fragebogen zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach Studienbeginn vorlag.</p> <p>Der BPI-SF wurde für die Gesamtpopulation (<math>\geq 3L</math>) sowie stratifiziert nach Opioidaufnahme und Therapielinie (<math>3L</math>, <math>&gt;3L</math>) ausgewertet. Patienten mit Opioidaufnahme hatten mindestens einmal während der Beobachtungszeit ein Opioid eingenommen.</p> <p>Der mittlere Score für die Items „mittlerer Schmerz“ und „schlimmster Schmerz“ wurde je Visite berechnet. Dargestellt wurden die Anzahl an Patienten, der mittlere Score mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn (Baseline) und zum Behandlungsende (Behandlung Nr. 6) sowie die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn (Delta), inklusive Standardabweichung.</p>
REASSURE	Nicht zutreffend.

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

Bei PARABO und REASSURE handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wurde das STROBE-Statement als Berichtsstandard für die Beobachtungsstudien PARABO und REASSURE angewandt. Laut STROBE-Statement soll bei der Darstellung von Ergebnisdaten über die Anzahl der Zielereignisse oder über



statistische Maßzahlen, wie Mittelwert und Standardabweichung, im zeitlichen Verlauf berichtet werden (41). Ferner sind für die Darstellung der Hauptergebnisse die unadjustierten Schätzwerte und gegebenenfalls auch die Schätzwerte, in denen Adjustierungen für die Confounder erfolgten, sowie deren Konfidenzintervalle zu berichten. Bei der Kategorisierung von stetigen Variablen sollen die oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien angegeben werden. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.1.1.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Schmerz anhand des BPI-SF gesamt der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen

<b>Endpunkt</b> <i>Stärke des Schmerzes</i> Population	<b>MW (SD) zu Studienbeginn</b>		<b>MW (SD) zum Behandlungsende</b>		<b>Mittlere Veränderung zu Studienbeginn (Delta, SD)</b>	
<b>BPI-SF: gesamt<sup>a</sup></b>						
<i>Mittlerer Schmerz</i>						
≥3L Gesamtpopulation	3,35 (2,01)	N=31	2,33 (1,56)	N=12	-1,08 (1,68)	N=12
<i>Schlimmster Schmerz</i>						
≥3L Gesamtpopulation	4,26 (2,62)	N=31	3,00 (1,76)	N=12	-1,50 (2,07)	N=12
a: Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens eine Opioid-Dosis eingenommen haben sowie Patienten, die in diesem Zeitraum keine Opioide eingenommen haben. Quelle: Studienauswertung PARABO (45)						

Bei der Schmerzentwicklung anhand des BPI-SF-Fragebogens konnte generell ein positiver Trend bzw. eine klinisch relevante Verbesserung im Verlauf der Behandlung mit Ra-223 beobachtet werden (Tabelle 4-52). Der Score des Items „mittlerer Schmerz“ verbesserte sich in der Gesamtpopulation gegenüber Studienbeginn im Mittel um 1,08 (1,68) Punkte.

Hinsichtlich des Items „schlimmster Schmerz“ war der positive Trend der Schmerzentwicklung unter Therapie mit Ra-223 stärker ausgeprägt, als beim Item „mittlerer Schmerz“. Hier wies die Gesamtpopulation eine Verbesserung des mittleren Scores gegenüber Studienbeginn um 1,50 (2,07) Punkte auf (Tabelle 4-52).

#### 4.3.2.3.2.3 Frakturen – 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 4-53: Operationalisierung von Endpunkt Frakturen – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
PARABO	Zur Erfassung von umfangreichen Sicherheitsinformationen wurden in der PARABO-Studie unter anderem Frakturen erhoben.

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Erhebung:</u> Erhebung von Frakturen, die im Rahmen der Studie als unerwünschtes Ereignis (UE bzw. TEAE [+30 Tage nach der letzten Verabreichung von Ra-223]) berichtet wurden und gemäß MedDRA als <i>High Level Group Term</i> „Frakturen“ klassifiziert worden waren.</p> <p><u>Auswertung:</u> Als UE gemeldete Frakturen wurden durch den MedDRA <i>High Level Group Term</i> „Frakturen“ gekennzeichnet. Der Anteil an Patienten mit Frakturen, die während der Behandlung auftraten, wurde in Frequenztabellen unter Angabe der absoluten (n) und relativen (%) Frequenzen dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes Frakturen erfolgte anhand des <i>Safety Analysis Set</i> (SAF). Das SAF umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis Ra-223 erhalten hatten.</p>
REASSURE	<p>Zur Erfassung von umfangreichen Sicherheitsinformationen wurden in der REASSURE-Studie Frakturen erhoben.</p> <p><u>Erhebung:</u> Erhebung von Frakturen, die im Rahmen der Studie als unerwünschtes Ereignis (UE bzw. TEAE (+30 Tage nach der letzten Verabreichung von Ra-223)) berichtet wurden und gemäß MedDRA als <i>High Level Group Term</i> „Frakturen“ klassifiziert worden waren.</p> <p><u>Auswertung:</u> Als UE gemeldete Frakturen wurden durch den MedDRA (Version 21.0) <i>High Level Group Term</i> „Frakturen“ gekennzeichnet. Trat bei einem Patienten mehr als ein UE auf, so wurde das UE mit dem schlimmsten Schweregrad gezählt. Der Anteil an Patienten mit Frakturen, die während der Behandlung auftraten, wurden in Frequenztabellen unter Angabe der absoluten (n) und relativen (%) Frequenzen dargestellt.</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes Frakturen erfolgte anhand des <i>Safety Analysis Set</i> (SAF). Das SAF umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis Ra-223 erhalten hatten.</p>

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

Bei PARABO und REASSURE handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wurde das STROBE-Statement als Berichtsstandard für die Beobachtungsstudien PARABO und REASSURE angewandt. Laut STROBE-Statement soll bei der Darstellung von Ergebnisdaten über die Anzahl der Zielereignisse oder über statistische Maßzahlen, wie Mittelwert und Standardabweichung, im zeitlichen Verlauf berichtet werden (41). Ferner sind für die Darstellung der Hauptergebnisse die unadjustierten

Schätzwerte und gegebenenfalls auch die Schätzwerte, in denen Adjustierungen für die Confounder erfolgten, sowie deren Konfidenzintervalle zu berichten. Bei der Kategorisierung von stetigen Variablen sollen die oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien angegeben werden. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.1.1.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Frakturen der Studien PARABO und REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie Therapielinie	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Frakturen</b>		
<b>PARABO</b>		
≥3L Gesamtpopulation	42	1 (2,4)
<b>REASSURE</b>		
≥3L Gesamtpopulation	348	9 (2,6)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung; Quellen: Studienauswertungen PARABO (45), REASSURE (48)		

Sowohl in der PARABO- als auch der REASSURE-Studie wurden Frakturen erhoben, die während der Behandlungsphase (+30 Tage nach der letzten Verabreichung von Ra-223; als UE berichtet) auftraten (Tabelle 4-54). Die Auswertung des Endpunktes Frakturen erfolgte anhand der *Safety*-Population (SAF).

Generell traten in beiden Studien nur sehr wenige Frakturen auf. Der Anteil an Patienten, die Frakturen erlitten, war in beiden Gesamtpopulationen (≥3L) mit 2,4% (PARABO-Studie) bzw. 2,6% (REASSURE-Studie) der Patienten vergleichbar.

#### 4.3.2.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-BP) – 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 4-55: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PARABO	Die Lebensqualität wurde anhand des <i>Functional Assessment of Cancer Therapy Quality of Life Measurement in patients with bone pain</i> (FACT-BP)-Fragebogens erhoben.  Der FACT-BP dient zur Messung der Lebensqualität von Patienten mit Knochenschmerzen. Der FACT-BP besteht aus 16 Fragen und umfasst die Teilaspekte der Lebensqualität „allgemeine Funktionalität“ ( <i>general functioning</i> ), „körperliche Schmerzen“ ( <i>physical pain</i> ) und Knochenschmerzen ( <i>bone pain</i> ) und bezieht sich auf die vorangegangenen 7 Tage. Die Fragen wurden vom Patienten anhand einer 5-stufigen Likert-Skala (0 bis 4) beantwortet. Ein höherer Score auf dem FACT-BP bedeutete eine höhere Lebensqualität.

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Erhebung:</u> Der FACT-BP-Fragebogen wurde vor jeder Ra-223-Injektion durch den Patienten selbst ausgefüllt. Ferner wurde der FACT-BP etwa einen Monat nach der letzten Ra-223-Injektion im Rahmen einer <i>Follow up</i>-Visite ausgefüllt, sofern dies der jeweiligen routinemäßigen klinischen Praxis entsprach.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Auswertung des FACT-BP-Fragebogens erfolgte anhand des <i>Safety Analysis Sets</i> (SAF). Das SAF umfasste sämtliche Patienten, die mindestens eine Dosis Ra-223 erhalten hatten, wobei für die Lebensqualitäts-Analyse ausschließlich Patienten einbezogen wurden, für die mindestens ein auswertbarer Fragebogen zu Studienbeginn (Baseline) sowie nach Studienbeginn vorlag.</p> <p>Der FACT-BP wurde für die Gesamtpopulation (<math>\geq 3L</math>) sowie stratifiziert nach Opioidaufnahme und Therapielinie (<math>3L</math>, <math>&gt;3L</math>) ausgewertet. Patienten mit Opioidaufnahme hatten mindestens einmal in der Beobachtungszeit ein Opioid eingenommen.</p> <p>Der Gesamtscore des FACT-BP wurde für die statistische Auswertung als quasi-kontinuierlich betrachtet und deskriptiv je Visite dargestellt, um die Entwicklung des Gesamtscores im Studienverlauf zu zeigen.</p> <p>Im vorliegenden Dossier dargestellt sind die Anzahl an Patienten, der mittlere Score mit Standardabweichung (SD) zu Studienbeginn (Baseline) und zum Behandlungsende (Behandlung Nr. 6), die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn (Delta), inklusive SD, sowie die entsprechenden 95%-KI.</p>
REASSURE	Nicht zutreffend.

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

Bei PARABO und REASSURE handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wurde das STROBE-Statement als Berichtsstandard für die Beobachtungsstudien PARABO und REASSURE angewandt. Laut STROBE-Statement soll bei der Darstellung von Ergebnisdaten über die Anzahl der Zielereignisse oder über statistische Maßzahlen, wie Mittelwert und Standardabweichung, im zeitlichen Verlauf berichtet werden (41). Ferner sind für die Darstellung der Hauptergebnisse die unadjustierten Schätzwerte und gegebenenfalls auch die Schätzwerte, in denen Adjustierungen für die Confounder erfolgten, sowie deren Konfidenzintervalle zu berichten. Bei der Kategorisierung von stetigen Variablen sollen die oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien

angegeben werden. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.1.1.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Lebensqualität anhand des FACT-BP der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Population Subgruppe	N	MW (SD) zu Studien- beginn	95%-KI	MW (SD) zum Behand- lungsende	95%-KI	Mittlere Verände- rung zu Studien- beginn (Delta, SD)	95%-KI
<b>FACT-BP: Gesamt<sup>a</sup></b>							
≥3L Gesamtpopulation	13 <sup>b</sup>	32,91 (15,82) <sup>c</sup>	[27,01; 38,82]	37,41 (11,86)	[30,25; 44,57]	5,63 (9,34)	[-0,01; 11,28]
a: Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens eine Opioid-Dosis eingenommen haben sowie Patienten, die in diesem Zeitraum keine Opioide eingenommen haben. b: Anzahl Patienten in der Auswertung, für die Werte sowohl zu Studienbeginn als auch Visite 6 vorlagen. c: N=30 Patienten in der Auswertung zu Studienbeginn Quelle: Studienauswertung PARABO (45)							

Bei der Lebensqualität, welche anhand des FACT-BP-Fragebogens erhoben wurde, konnte generell ein positiver Trend im Verlauf der Behandlung mit Ra-223 beobachtet werden (Tabelle 4-56). Der mittlere Score verbesserte sich in der Gesamtpopulation (≥3L) gegenüber Studienbeginn im Mittel um 5,63 (9,34) Punkte.

#### 4.3.2.3.2.5 Sicherheit und Verträglichkeit – 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 4-57: Operationalisierung von Endpunkt Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PARABO	Folgende Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE (TEAE)</li> <li>• Jegliche UE nach CTCAE Grad ≥3</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• Tod aufgrund UE</li> </ul> <b>Unerwünschtes Ereignis (UE)</b> Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung auftretende UE dargestellt (hier: <i>Treatment Emergent Adverse Events</i> [TEAE]). Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, welches unter Behandlung mit der Studienmedikation auftrat. Dieses musste nicht in einem kausalen Zusammenhang zur Studienbehandlung stehen. Ein UE konnte demnach jegliches nachteiliges und unbeabsichtigtes Signal (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung sein, welches temporär mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert war,

Studie	Operationalisierung
	<p>unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.</p> <p>Der Begriff schloss auch sämtliche Laborwerte oder –ergebnisse weiterer klinisch relevanter diagnostischer Verfahren ein (die z. B. ein ungeplantes diagnostisches Verfahren oder eine ungeplante Behandlung erforderlich machten oder zum Austritt des Patienten aus der Studie führten).</p> <p>Ein UE konnte folgendes sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neu auftretende Erkrankung,</li> <li>• Verschlechterung eines Signals oder Symptoms des bestehenden medizinischen Zustands, welcher behandelt wurde oder einer Begleiterkrankung,</li> <li>• Effekt der Studienmedikation,</li> <li>• Off-Label-Anwendung, berufsbedingte Exposition, mangelnden Wirkung des Arzneimittels, Medikationsfehler, Überdosierung, Arzneimittelmisbrauch, Arzneimittelfehlwendung oder Arzneimittelabhängigkeit als eigenständiges Ereignis sowie jegliches daraus resultierendes Ereignis,</li> <li>• Arzneimittelexposition über die Mutter/dem Vater (Exposition während der Empfängnis, der Schwangerschaft, der Geburt und des Stillens).</li> <li>• Effekt in Zusammenhang mit einer Verbesserung eines bestehenden Zustands (Beobachtung eines unerwarteten therapeutischen Nutzens) oder</li> <li>• jegliche Kombination aus einem oder mehreren dieser Faktoren.</li> </ul> <p><b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b></p> <p>Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen tödlichen Ausgang hatte,</li> <li>• lebensbedrohlich war,</li> <li>• zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führte,</li> <li>• zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führte,</li> <li>• zu einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler führte oder</li> <li>• medizinisch signifikant war.</li> </ul> <p><u>Tod</u> ist meistens das Ergebnis eines zugrundeliegenden klinischen Ereignisses, welches diesen verursacht hat. Aus diesem Grund wurde die Todesursache als SUE betrachtet. Ein „plötzlicher Tod“ stellte in diesem Zusammenhang eine Ausnahme dar, denn in diesem Fall konnte keine Ursache ermittelt werden. Der „plötzliche Tod“ wurde daher als UE betrachtet und der Ausgang „tödlich“ war in diesem Fall der Grund für die Einstufung als „schwerwiegend“.</p> <p><u>Lebensbedrohliches Ereignis</u> – der Begriff „lebensbedrohlich“ bedeutet, dass sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr befand. Dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können.</p> <p><u>Hospitalisierung</u> - eine Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung aufgrund von UE wurde automatisch als SUE gewertet, es sei denn eines der folgenden Ausnahmen traf zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Aufnahme war geplant (z. B. elektiver Eingriff oder ein vor Studienbeginn bereits geplanter operativer Eingriff),</li> <li>• es handelte sich um eine ambulante Behandlung (Hospitalisierung von weniger als 12 Stunden) oder</li> <li>• sie war Bestandteil der normalen Behandlung oder Überwachung der untersuchten Erkrankung (d. h. sie erfolgten nicht aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung).</li> </ul> <p>Allerdings konnte eine invasive Behandlung während jeglicher Hospitalisierung die Kriterien für „medizinisch signifikant“ erfüllen und somit gemäß klinischer Einschätzung möglicherweise als SUE berichtet werden. Zudem hatten lokale Vorschriften Vorrang, wenn</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>lokale Zulassungsbehörden eine strengere Definition verlangten.</p> <p>Eine <u>Behinderung</u> bedeutet eine substantielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen.</p> <p>Eine <u>kongenitale Anomalie (Geburtsfehler)</u>, d. h. jegliche kongenitale Anomalie, die bei einem Kleinkind oder später bei einem Kind beobachtet wurde, sollte in folgendem Fall als SUE eingestuft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Vater war dem Arzneimittel vor der Empfängnis ausgesetzt.</li> </ul> <p><u>Anderes medizinisch signifikantes schwerwiegendes Ereignis</u> – jegliches UE konnte als schwerwiegend eingestuft werden, wenn es für den Patienten potentiell gefährdend war und wenn es eine Intervention erforderte, um einen weiteren schwerwiegenden Zustand zu verhindern. Medizinisch signifikante Ereignisse können einen schwerwiegenden Krankheitsstatus anzeigen oder andeuten. Solche Berichte erforderten daher eine besondere Beachtung, da sie möglicherweise mit einem schwerwiegenden Krankheitsstatus assoziiert waren und daher zu entschlossenerem Handeln führten als die Berichterstattung anderer Termini.</p> <p>Im Rahmen von onkologischen Studien ist die Krankheitsprogression ein natürlicher Teil der Erkrankung und sollte daher nicht als (S)UE berichtet werden. Sämtliche Krankheitsprogressionen wurden als zusätzliche Endpunkte (Behandlungsendpunkte/Tumoransprechen) berichtet. Führte die Krankheitsprogression zu Signalen und Symptomen, welche die Kriterien für ein SUE erfüllten (z. B. Hospitalisierung, Behinderung, Tod oder ein medizinisch signifikantes Ereignis), so wurden anstelle der zugrundeliegenden Krankheitsprogression die Signale und Symptome als SUE berichtet.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Dokumentation sämtlicher UE/SUE im elektronischen Patientenerhebungsbogen (<i>electronic Case Report Form [eCRF]</i>), die ab der ersten Dosis von Ra-223 bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p><b><u>Auswertung</u></b></p> <p>UE wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA; Version 21.0)</i> und <i>National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE; Version 4.03)</i>-Kodierungssystem zusammengefasst. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat.</p> <p>Ferner erfolgte eine Darstellung der UE nach Systemorganklasse (<i>System Organ Class, SOC</i>) und <i>Preferred Term (PT)</i>. In diesem Zusammenhang wurden UE dargestellt, die eine Häufigkeit von <math>\geq 5\%</math> aufwiesen, sowie UE nach CTCAE Grad 3, 4 oder 5, die eine Häufigkeit von <math>\geq 1\%</math> aufwiesen. Schwerwiegende UE wurden nach SOC und CTCAE-Grad dargestellt, wenn diese bei mindestens 2 Patienten auftraten.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen (<i>Safety-Population</i>, d. h. <i>Safety Analysis Set [SAF]</i>).</p>
REASSURE	<p>Folgende Unerwünschte Ereignisse (UE) wurden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche UE (TEAE)</li> <li>• Jegliche UE nach CTCAE Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</li> <li>• Tod aufgrund UE</li> </ul> <p><b><u>Unerwünschtes Ereignis (UE)</u></b></p> <p>Der Erhebungszeitraum für UE begann ab dem Zeitpunkt des Screenings. Im vorliegenden Dossier wurden unter der Behandlung auftretende UE dargestellt (hier: <i>Treatment Emergent Adverse Events [TEAE]</i>).</p> <p>Ein UE war definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Ereignis, welches unter Behandlung mit der Studienmedikation auftrat. Dieses musste nicht in einem kausalen</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Zusammenhang zur Studienbehandlung stehen. Ein UE konnte demnach jegliches nachteiliges und unbeabsichtigtes Signal (einschließlich abnormaler Laborwerte), Symptom oder Erkrankung sein, welches temporär mit der Einnahme der Studienmedikation assoziiert war, unabhängig davon, ob ein direkter Zusammenhang mit der Studienmedikation oder –behandlung bestand.</p> <p>Der Begriff schloss auch sämtliche Laborwerte oder -ergebnisse weiterer klinisch relevanter diagnostischer Verfahren ein (die z. B. ein ungeplantes diagnostisches Verfahren oder eine ungeplante Behandlung erforderlich machten oder zum Austritt des Patienten aus der Studie führten).</p> <p>Ein UE konnte folgendes sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• neu auftretende Erkrankung,</li> <li>• Verschlechterung eines Signals oder Symptoms des bestehenden medizinischen Zustands, welcher behandelt wurde oder einer Begleiterkrankung,</li> <li>• Effekt der Studienmedikation,</li> <li>• jegliche Kombination aus einem oder mehreren dieser Faktoren,</li> <li>• Effekt in Zusammenhang mit einer mangelnden Wirkung des Arzneimittels</li> <li>• Effekt in Zusammenhang mit Medikationsfehlern,</li> <li>• Medikationsfehler, Überdosierung, Arzneimittelmisbrauch, Arzneimittelfehlverordnung oder Arzneimittelabhängigkeit als eigenständiges Ereignis sowie jegliches daraus resultierendes Ereignis,</li> <li>• Effekt in Zusammenhang mit einer Off-Label-Anwendung oder einer berufsbedingten Exposition,</li> <li>• Effekt in Zusammenhang mit einer Verbesserung eines bestehenden Zustands (Beobachtung eines unerwarteten therapeutischen Nutzens) oder</li> <li>• Arzneimittelexposition über die Mutter/dem Vater (Exposition während der Empfängnis, der Schwangerschaft, der Geburt und des Stillens).</li> </ul> <p>Hospitalisierungen wurden nicht als UE betrachtet, wenn sie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vor Studieneinschluss geplant waren,</li> <li>• ambulant waren (Hospitalisierung von weniger als 12 Stunden) oder</li> <li>• Bestandteil der normalen Behandlung oder Überwachung der untersuchten Erkrankung waren, d. h. sie erfolgten nicht aufgrund einer Verschlechterung der Erkrankung.</li> </ul> <p><b>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)</b></p> <p>Ein UE wurde als schwerwiegend eingestuft, wenn es</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen tödlichen Ausgang hatte,</li> <li>• lebensbedrohlich war,</li> <li>• zur Hospitalisierung oder zur Verlängerung einer Hospitalisierung führte,</li> <li>• zu einer dauerhaften oder signifikanten Behinderung bzw. Handlungsunfähigkeit führte,</li> <li>• zu einer kongenitalen Anomalie/einem Geburtsfehler führte oder</li> <li>• medizinisch signifikant war.</li> </ul> <p><u>Tod</u> ist meistens das Ergebnis eines zugrundeliegenden klinischen Ereignisses, welches diesen verursacht hat. Aus diesem Grund wurde die Todesursache als SUE betrachtet. Ein „plötzlicher Tod“ stellt in diesem Zusammenhang eine Ausnahme dar, denn in diesem Fall konnte keine Ursache ermittelt werden. Der „plötzliche Tod“ wurde daher als UE betrachtet und der Ausgang „tödlich“ war in diesem Fall der Grund für die Einstufung als</p>



Studie	Operationalisierung
	<p>„schwerwiegend“.</p> <p><u>Lebensbedrohliches Ereignis</u> – der Begriff „lebensbedrohlich“ bedeutet, dass sich der Patient zum Zeitpunkt des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr befand. Dies betraf keine UE, die bei stärkerem Schweregrad zum Tode hätten führen können.</p> <p><u>Hospitalisierung</u> - eine Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung aufgrund von UE wurde automatisch als SUE gewertet, es sei denn eine der folgenden Ausnahmen trafen zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Aufnahme führte zu einer Hospitalisierung von &lt;12 Stunden.</li> <li>• Die Aufnahme war geplant (z. B. elektiver Eingriff oder ein vor Studienbeginn bereits geplanter operativer Eingriff).</li> <li>• Die Aufnahme stand nicht im Zusammenhang mit einem UE (z. B. Hospitalisierung aus sozialer Indikation zur Kurzzeitpflege).</li> </ul> <p>Allerdings konnte eine invasive Behandlung während jeglicher Hospitalisierung die Kriterien für „medizinisch signifikant“ erfüllen und somit gemäß klinischer Einschätzung möglicherweise als SUE berichtet werden. Zudem hatten lokale Vorschriften Vorrang, wenn lokale Zulassungsbehörden eine strengere Definition verlangten.</p> <p>Eine <u>Behinderung</u> bedeutet eine substanzielle Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen.</p> <p>Eine <u>kongenitale Anomalie (Geburtsfehler)</u>, d. h. jegliche kongenitale Anomalie, die bei einem Kleinkind oder später bei einem Kind beobachtet wurde, sollte in folgendem Fall als SUE eingestuft werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Vater war dem Arzneimittel vor der Empfängnis ausgesetzt.</li> </ul> <p><u>Anderes medizinisch signifikantes schwerwiegendes Ereignis</u> – jegliches UE konnte als schwerwiegend eingestuft werden, weil es für den Patienten potentiell gefährdend war und weil es eine Intervention erforderte, um einen weiteren schwerwiegenden Zustand zu verhindern.</p> <p>Medizinisch signifikante Ereignisse können einen schwerwiegenden Krankheitsstatus anzeigen oder andeuten. Solche Berichte erforderten daher eine besondere Beachtung, da sie möglicherweise mit einem schwerwiegenden Krankheitsstatus assoziiert waren und zu entschlossenerem Handeln führen konnten als die Berichterstattung anderer Termini.</p> <p>Eine Progression der zugrundeliegenden Erkrankung galt nicht als UE. Führte die Krankheitsprogression zu Signalen und Symptomen, welche die Kriterien für ein SUE erfüllten, so wurden anstelle der zugrundeliegenden Krankheitsprogression die Signale und Symptome als SUE berichtet.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Dokumentation sämtlicher UE/SUE im elektronischen Patientenerhebungsbogen (<i>electronic Case Report Form</i> [eCRF]), die ab der ersten Dosis von Ra-223 bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten.</p> <p><b><u>Auswertung</u></b></p> <p>UE wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA; Version 21.0) und <i>National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE; Version 4.03)-Kodierungssystem zusammengefasst. Dargestellt werden die Anzahl und der prozentuale Anteil an Patienten, bei denen ein UE bzw. SUE auftrat.</p> <p>Ferner erfolgte eine Darstellung der UE nach Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>, SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT). In diesem Zusammenhang wurden UE dargestellt, die eine</p>

Studie	Operationalisierung
	Häufigkeit von $\geq 5\%$ aufwiesen, sowie UE nach CTCAE Grad 3, 4 oder 5, die eine Häufigkeit von $\geq 1\%$ aufwiesen. Schwerwiegende UE wurden nach SOC und CTCAE-Grad dargestellt, wenn diese bei mindestens 2 Patienten auftraten.  Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen ( <i>Safety</i> -Population, d. h. <i>Safety Analysis Set [SAF]</i> ).

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

Bei PARABO und REASSURE handelt es sich um einarmige Kohortenstudien. Diese gelten aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Daher wurde auch das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als hoch bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Gemäß Abschnitt 4.2.5.1 wurde das STROBE-Statement als Berichtsstandard für die Beobachtungsstudien PARABO und REASSURE angewandt. Laut STROBE-Statement soll bei der Darstellung von Ergebnisdaten über die Anzahl der Zielereignisse oder über statistische Maßzahlen, wie Mittelwert und Standardabweichung, im zeitlichen Verlauf berichtet werden (41). Ferner sind für die Darstellung der Hauptergebnisse die unadjustierten Schätzwerte und gegebenenfalls auch die Schätzwerte, in denen Adjustierungen für die Confounder erfolgten, sowie deren Konfidenzintervalle zu berichten. Bei der Kategorisierung von stetigen Variablen sollen die oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien angegeben werden. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich im Abschnitt 4.3.2.3.1.1.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – weitere Untersuchungen

PARABO	$\geq 3L$ Gesamtpopulation
<b>Sicherheitspopulation</b>	<b>N=42 (100%)</b> <b>n (%)</b>
Patienten mit UE	25 (59,5)
CTCAE Grad $\geq 3$	17 (40,5)
Patienten mit SUE	16 (38,1)

REASSURE	≥3L Gesamtpopulation
<b>Sicherheitspopulation</b>	<b>N=348 (100%) n (%)</b>
Patienten mit UE	246 (70,7)
CTCAE Grad ≥3	135 (38,8)
Patienten mit SUE	98 (28,2)
Quellen: Studienauswertungen PARABO (45), REASSURE (48)	

Für die einarmigen Studien PARABO und REASSURE wurden die unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) dargestellt. Der Erhebungszeitraum begann ab der ersten Dosis Ra-223 bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.

Ein Großteil der Patienten aus der Studie PARABO (59,5% in der Gesamtpopulation) erlitt im Verlauf der Studie mindestens ein UE (Tabelle 4-58). Dabei waren die meisten auftretenden UE CTCAE Grad ≥3 (40,5% in der Gesamtpopulation). Mindestens ein SUE erlitten 38,1% der Patienten aus der Gesamtpopulation.

Im Verlauf der Studie REASSURE erlitt ebenfalls ein Großteil der Patienten (70,7% in der Gesamtpopulation) mindestens ein UE (Tabelle 4-58). Davon betrafen 38,8% der Patienten UE mit CTCAE Grad ≥3. Mindestens ein SUE erlitten 28,2% der Patienten aus der Gesamtpopulation.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie PARABO, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen

PARABO	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
≥3L Gesamtpopulation N=42	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (7,1)	1 (2,4)	1 (2,4)	8 (19,1)
	<i>Anämie</i>	4 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (14,3)
	<i>Maligne Anämie</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
	<i>Knochenmarksversagen</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
	<i>Panzytopenie</i>	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)	2 (4,8)
	<b>Herzerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)
	<i>Herz- Lungenversagen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				

PARABO	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (14,3)
	<i>Diarrhöe</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,1)
	<i>Übelkeit</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,1)
	<i>Erbrechen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,8)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>					
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (16,7)
	<i>Asthenie</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
	<i>Ermüdung</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,1)
	<i>Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</i>	3 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,1)
	<i>Schmerz</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>					
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)
	<i>Leberversagen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)
<b>Untersuchungen</b>					
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,1)
	<i>Abnehmende Thrombozytenzahl</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,8)
<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>					
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,1)
	<i>Wirbelsäulenstenose</i>	2 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,8)
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (9,5)	2 (4,8)	1 (2,4)	7 (16,7)
	<i>Maligne Aszites</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
	<i>Metastasen im Zentralnervensystem</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (4,8)
	<i>Lebermetastasen</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (4,8)
	<i>Lungenmetastasen</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
	<i>Hirnhautmetastasen</i>	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)
	<i>Bauchfellmetastasen</i>	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)
	<i>Neoplasmenentwicklung</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>					
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (4,8)
	<i>Dysästhesie</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (4,8)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>					
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)

PARABO	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Selbstmordversuch</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)
	<i>Dyspnoe</i>	0 (0,0)	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)
a: Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ (Grad 3-5) oder $\geq 5\%$ (alle Grade)					
Quelle: Studienauswertung PARABO (45)					

In Tabelle 4-59 wurden die in der Studie PARABO aufgetretenen UE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT) aufgeführt, sofern sie eine Häufigkeit von  $\geq 5\%$  (UE) bzw.  $\geq 1\%$  (UE CTCAE Grad 3, 4 oder 5) aufwiesen oder bei mindestens 2 Patienten auftraten (SUE).

In der Gesamtpopulation traten am häufigsten unerwünschte Ereignisse gemäß SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ traten auf (19,1% der Patienten). Dabei wurde in den meisten Fällen das UE „Anämie“ festgestellt (14,3% der Patienten). Weiterhin litten 16,7% der Patienten in der Gesamtpopulation an „Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Diese betrafen am häufigsten die UE „Ermüdung“ sowie „Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit“ (jeweils 7,1% der Patienten). Von „Gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ waren ebenfalls 16,7% der Patienten in der Gesamtpopulation betroffen. Hier wurde bei den meisten Patienten „Metastasen im Zentralnervensystem“ bzw. „Lebermetastasen“ festgestellt (jeweils 4,8% der Patienten). Unerwünschte Ereignisse der anderen SOC traten seltener auf.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse der Studie REASSURE, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
<b><math>\geq 3L</math> Gesamtpopulation N=348</b>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	43 (12,4)	3 (0,9)	2 (0,6)	78 (22,4)
	<i>Anämie</i>	43 (12,4)	1 (0,3)	0 (0,0)	63 (18,1)
	<b>Herzerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,1)	1 (0,3)	5 (1,4)	12 (3,4)
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	8 (2,3)	0 (0,0)	3 (0,9)	114 (32,8)
	<i>Verstopfung</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (5,5)
<i>Durchfall</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	58 (16,7)	

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Übelkeit</i>	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	58 (16,7)
	<i>Erbrechen</i>	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (5,2)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	15 (4,3)	1 (0,3)	9 (2,6)	94 (27,0)
	<i>Müdigkeit</i>	5 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	47 (13,5)
	<i>Schmerzen</i>	6 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,3)	22 (6,3)
	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	6 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (5,2)
	<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	5 (1,4)	0 (0,0)	2 (0,6)	17 (4,9)
	<b>Untersuchungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	13 (3,7)	1 (0,3)	0 (0,0)	32 (9,2)
	<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	6 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (8,6)
	<i>Appetitlosigkeit</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (5,7)
	<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	20 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	71 (20,4)
	<i>Rückenschmerzen</i>	11 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (7,2)
	<i>Knochenschmerzen</i>	6 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (4,6)
	<i>Schmerzen in den Extremitäten</i>	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (3,7)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,3)	2 (0,6)	9 (2,6)	18 (5,2)
	<i>Metastatischer Prostatakrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)	4 (1,1)
	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	6 (1,7)	2 (0,6)	0 (0,0)	39 (11,2)
	<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	5 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,3)	13 (3,7)
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	18 (5,2)

a: Ereignisse mit einer Häufigkeit von  $\geq 1\%$  (Grad 3-5) oder  $\geq 5\%$  (alle Grade)

Quelle: Studienauswertung REASSURE (48)

In Tabelle 4-60 wurden die in der Studie REASSURE aufgetretenen UE nach Systemorgan-klasse (*System Organ Class, SOC*) und *Preferred Term (PT)* aufgeführt, sofern sie eine

Häufigkeit von  $\geq 5\%$  (UE) bzw.  $\geq 1\%$  (UE CTCAE Grad 3, 4 oder 5) aufwiesen oder bei mindestens 2 Patienten auftraten (SUE).

In der Gesamtpopulation traten am häufigsten unerwünschte Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (32,8% der Patienten). In den meisten Fällen wurden die UE „Durchfall“ sowie „Übelkeit“ festgestellt (jeweils 16,7% der Patienten). Weiterhin litten 27,0% der Patienten in der Gesamtpopulation an „Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“. Diese betrafen zumeist das UE „Müdigkeit“ (13,5% der Patienten). Von „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ waren 22,4% der Patienten in der Gesamtpopulation betroffen. Hier wurde bei den meisten Patienten „Anämie“ festgestellt (18,1% der Patienten). Unerwünschte Ereignisse der anderen SOC traten seltener auf.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie PARABO, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen

PARABO	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
<b><math>\geq 3L</math> Gesamtpopulation N=42</b>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (4,8)	1 (2,4)	1 (2,4)	5 (11,9)
	<i>Anämie</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,8)
	<i>Panzytopenie</i>	0 (0,0)	1 (2,4)	1 (2,4)	2 (4,8)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (7,1)
	<i>Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</i>	2 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,8)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (9,5)	2 (4,8)	1 (2,4)	7 (16,7)
	<i>Metastasen im Zentralnervensystem</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (4,8)
	<i>Lebermetastasen</i>	1 (2,4)	0 (0,0)	1 (2,4)	2 (4,8)
a: Ereignisse, die bei $\geq 2$ Patienten auftreten					
Quelle: Studiaauswertung PARABO (45)					

In Tabelle 4-61 sind die in der Studie PARABO aufgetretenen SUE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT) zusammengefasst. Dabei wurden alle SUE dargestellt, die bei mindestens 2 Patienten auftraten.

Insgesamt traten SUE aus drei verschiedenen SOC auf. Hierbei waren in der Gesamtpopulation am häufigsten „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ zu verzeichnen (16,7% der Patienten). Die meisten Patienten litten dabei unter „Metastasen im Zentralnervensystem“ sowie „Lebermetastasen“ (jeweils

4,8% der Patienten). Weitere UE betrafen die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (11,9% der Patienten) sowie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (7,1% der Patienten).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie REASSURE, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
≥3L Gesamtpopulation N=348	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	10 (2,9)	1 (0,3)	2 (0,6)	14 (4,0)
	<i>Anämie</i>	8 (2,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	9 (2,6)
	<i>Thrombozytopenie</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,6)
	<b>Herzerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,1)	1 (0,3)	5 (1,4)	10 (2,9)
	<i>Akuter Myocardinfarkt</i>	0 (0,0)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,6)
	<i>Vorhofflimmern</i>	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,9)
	<i>Herzversagen</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,9)	4 (1,1)
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	6 (1,7)	0 (0,0)	3 (0,9)	11 (3,2)
	<i>Kolitis</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,6) <sup>b</sup>
	<i>Übelkeit</i>	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,9)
	<i>Erbrechen</i>	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,1)	1 (0,3)	9 (2,6)	17 (4,9)
	<i>Tod</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)
	<i>Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</i>	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,6)	5 (1,4)
	<i>Multipler Organversagen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)
	<i>Schmerzen</i>	2 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,3)	5 (1,4)
	<i>Reduzierte Leistungsfähigkeit</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)
	<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)
	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (1,7)
	<i>Infektionen der unteren Atemwege</i>	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<i>Pneumonie</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,1)	0 (0,0)	2 (0,6)	9 (2,6)



REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Sturz</i>	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<i>Hüftfraktur</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<b>Untersuchungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (0,9)	1 (0,3)	0 (0,0)	6 (1,7)
	<i>Hämoglobin erniedrigt</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<i>Thrombozytenzahl erniedrigt</i>	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	3 (0,9)
	<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,4)
	<b>Skelettmuskulatur- und Bindegeweserkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	10 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (3,4)
	<i>Rückenschmerzen</i>	3 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)
	<i>Knochenschmerzen</i>	5 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (1,4)
	<i>Muskelschwäche</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<i>Schmerzen in den Extremitäten</i>	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<i>Wirbelsäulenschmerzen</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,3)	2 (0,6)	9 (2,6)	15 (4,3)
	<i>Metastasen im Zentralnervensystem</i>	0 (0,0)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<i>Tumorprogression</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	2 (0,6)
	<i>Prostatakrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)	2 (0,6)
	<i>Metastatischer Prostatakrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)	4 (1,1)
	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (0,9)	2 (0,6)	0 (0,0)	10 (2,9)
	<i>Rückenmarkskompression</i>	2 (0,6)	1 (0,3)	0 (0,0)	4 (1,1)
	<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	6 (1,7)
	<i>Hydronephrose</i>	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,3)	5 (1,4)
	<i>Pleuraerguss</i>	2 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)
	<b>Gefässeserkrankungen</b>				

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,1)
	<i>Tiefe Venenthrombose</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,6)

a: Ereignisse, die bei  $\geq 2$  Patienten auftreten; b: insgesamt 2 Patienten, bei 1 Patient fehlte die Angabe zum Schweregrad  
Quelle: Studienauswertung REASSURE (48)

In der Studie REASSURE aufgetretene SUE nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT) sind in Tabelle 4-62 zusammengefasst. Dabei wurden alle SUE dargestellt, die bei mindestens 2 Patienten auftraten.

In der Gesamtpopulation traten am häufigsten „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (4,9% der Patienten) auf. In den meisten Fällen waren dabei die SUE „Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit“ sowie „Schmerzen“ (jeweils 1,4% der Patienten) zu verzeichnen. Weiterhin wurden „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ bei 4,3% der Patienten festgestellt. Hierbei litten die Patienten insbesondere unter „Metastatischem Prostatakrebs“ (1,1% der Patienten). Bei 4,0% der Patienten kam es zu SUE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, wobei „Anämie“ am häufigsten auftrat (2,6% der Patienten).

#### 4.3.2.3.2.6 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.**

#### Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppen für Gesamtüberleben der Studien PARABO und REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie Therapielinie	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median [95%-KI] Monate
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			
<b>PARABO</b>			
3L Subgruppe	20	12 (60,0)	11,3 [6,1; 18,9]
>3L Subgruppe	20	12 (60,0)	6,9 [3,3; 15,2]
<b>REASSURE<sup>b</sup></b>			
3L Subgruppe	209	140 (67,0)	11,9 [10,8; 13,2]
>3L Subgruppe	139	104 (74,8)	9,4 [8,0; 11,0]

a: Anzahl Patienten in der Auswertung; b: Das Gesamtüberleben (in Monaten) wurde berechnet als (Todesdatum – Startdatum vom Beginn der Therapie mit Ra-223 + 1) geteilt durch 30.  
Quellen: Studienauswertungen PARABO (45), REASSURE (48)

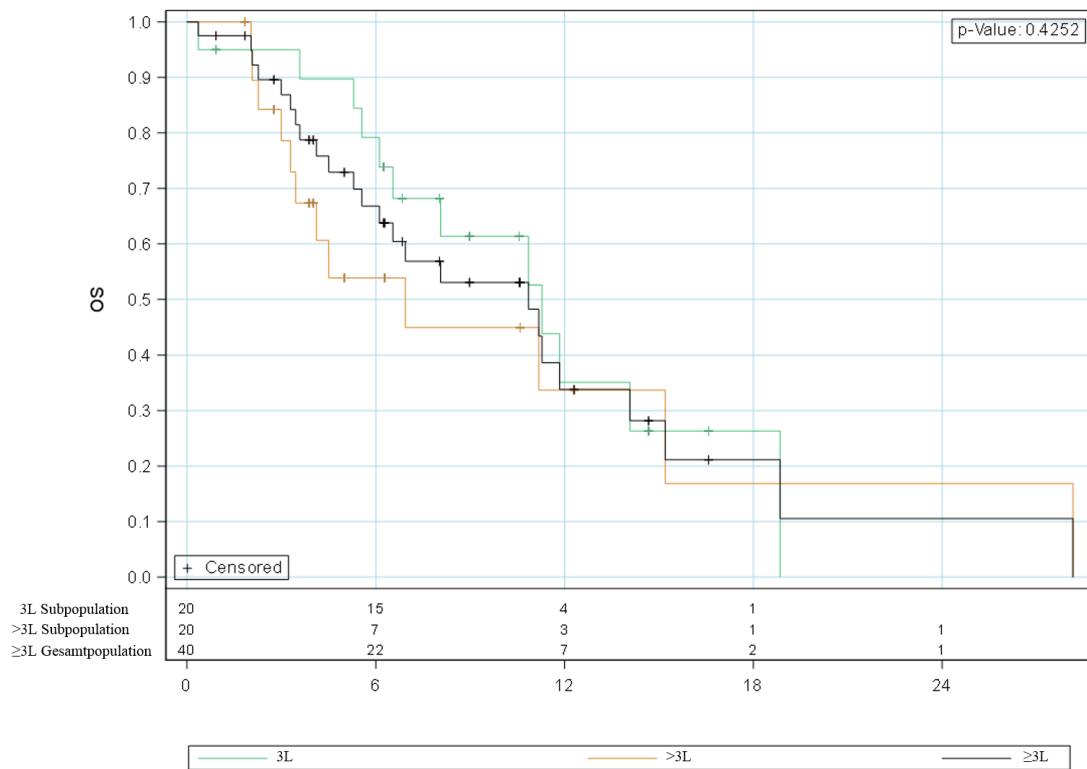


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppen (Drittlinientherapie 3L, nach der dritten Linie >3L) für Gesamtüberleben (Monate) der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen

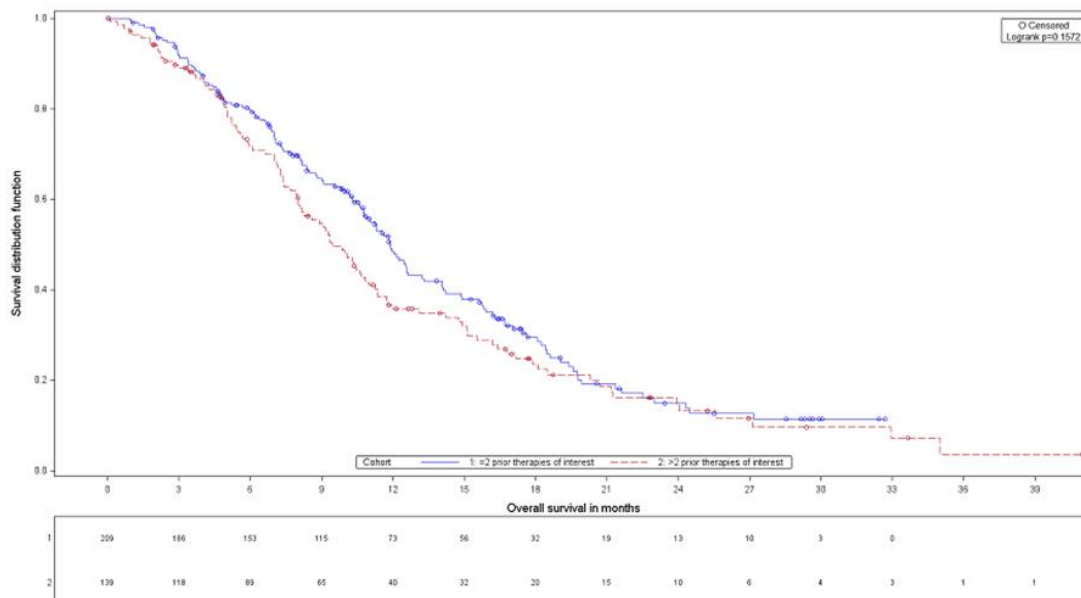


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve der Subgruppen (1: Drittlinientherapie 3L, 2: nach der dritten Linie >3L) für Gesamtüberleben (Monate) der Studie REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen

In den Subgruppen 3L und >3L der Studie PARABO verstarben 60,0% der Patienten unter Therapie mit Ra-223 (Tabelle 4-63). Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Subgruppe 3L 11,3 Monate, 95%-KI [6,1; 18,9]) und ist damit vergleichbar mit dem Ergebnis der Gesamtpopulation. In der Subgruppe >3L ergab sich ein kürzeres medianes Gesamtüberleben (6,9 Monate, 95%-KI [3,3; 15,2]), was durch das spätere Erkrankungsstadium erklärbar ist.

Der Anteil an verstorbenen Patienten unter Therapie mit Ra-223 in der Studie REASSURE war in den Subgruppen 3L und >3L mit dem der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) vergleichbar (67,0% vs. 74,8% vs. 70,1%) und damit insgesamt etwas höher als in der Studie PARABO (Tabelle 4-63). Das mediane Gesamtüberleben betrug für die Subgruppe 3L 11,9 Monate und war ähnlich zum Ergebnis aus der Studie PARABO. In der Subgruppe >3L betrug das mediane Gesamtüberleben 9,4 Monate (95%-KI [8,0; 11,0]) und war damit etwas schlechter als in den anderen Populationen. Im Vergleich zu den Ergebnissen für diese Subgruppe in der Studie PARABO (medianes Gesamtüberleben 6,9 Monate, 95%-KI [3,3; 15,2]) war das mediane Gesamtüberleben jedoch länger.

### Endpunkt Schmerz

Die Subgruppenanalysen zu 3L und >3L für Schmerz anhand des BPI-SF gesamt sowie für Schmerz anhand des BPI-SF mit und ohne Opioidaufnahme der Studie PARABO sind aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht aussagekräftig, werden jedoch der Vollständigkeit halber in der nachfolgenden Tabelle 4-64 und Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppen für Schmerz anhand des BPI-SF gesamt der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen

Endpunkt <i>Stärke des Schmerzes</i> Population	MW (SD) zu Studienbeginn		MW (SD) zum Behandlungsende		Mittlere Veränderung zu Studienbeginn (Delta, SD)	
<b>BPI-SF: Gesamt</b>						
<i>Mittlerer Schmerz</i>						
3L Subgruppe	3,88 (1,59)	N=16	2,78 (1,30)	N=9	-1,44 (1,81)	N=9
>3L Subgruppe	2,80 (2,31)	N=15	1,00 (1,73)	N=3	0,00 (0,00)	N=3
<i>Schlimmster Schmerz</i>						
3L Subgruppe	4,69 (2,06)	N=16	3,67 (1,22)	N=9	-1,67 (2,24)	N=9
>3L Subgruppe	3,80 (3,12)	N=15	1,00 (1,73)	N=3	-1,00 (1,73)	N=3
Quelle: Studienauswertung PARABO (45)						

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppen für Schmerz anhand des BPI-SF mit und ohne Opioidaufnahme der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Stärke des Schmerzes Population	MW (SD) zu Studien- beginn		MW (SD) zum Behandlungsende		Mittlere Veränderung zu Studienbeginn (Delta, SD)	
<b>BPI-SF: <u>mit</u> Opioidaufnahme<sup>a</sup></b>						
<i>Mittlerer Schmerz</i>						
≥3L Gesamtpopulation	3,61 (1,75)	N=18	2,83 (0,98)	N=6	-1,50 (2,26)	N=6
<i>Schlimmster Schmerz</i>						
≥3L Gesamtpopulation	4,56 (2,28)	N=18	3,33 (1,37)	N=6	-2,33 (2,50)	N=6
<b>BPI-SF: <u>ohne</u> Opioidaufnahme<sup>b</sup></b>						
<i>Mittlerer Schmerz</i>						
≥3L Gesamtpopulation	3,00 (2,35)	N=13	1,83 (1,94)	N=6	-0,67 (0,82)	N=6
<i>Schlimmster Schmerz</i>						
≥3L Gesamtpopulation	3,85 (3,08)	N=13	2,67 (2,16)	N=6	-0,67 (1,21)	N=6
a: Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens eine Opioid-Dosis eingenommen haben.						
b: Patienten, die im Verlauf der Studie keine Opioid eingenommen haben.						
Quelle: Studienauswertung PARABO (45)						

**Endpunkt Frakturen**

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppen für Frakturen in den Studien PARABO und REASSURE (SAF) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Studie Therapielinie	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Frakturen</b>		
<i>PARABO</i>		
3L Subgruppe	21	1 (4,8)
>3L Subgruppe	21	0 (0,0)
<i>REASSURE</i>		
3L Subgruppe	209	6 (2,9)
>3L Subgruppe	139	3 (2,2)
a: Anzahl Patienten in der Auswertung; Quellen: Studienauswertungen PARABO (45), REASSURE (48)		

In der Studie PARABO trat zum Zeitpunkt des Datenschnittes lediglich eine Fraktur in der Subgruppe 3L auf (Tabelle 4-66). Im Gegensatz dazu traten in der REASSURE-Studie sowohl in der Subgruppe 3L als auch in der Subgruppe >3L in etwa gleich großen Anteilen (2,9% und 2,2% der Patienten) Frakturen auf.

### Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppen für Lebensqualität anhand des FACT-BP der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Population Subgruppe	N	MW (SD) zu Studien- beginn	95%-KI	MW (SD) zum Behand- lungs- ende	95%-KI	Mittlere Verände- rung zu Studien- beginn (Delta, SD)	95%-KI
<b>FACT-BP: Gesamt</b>							
3L Subgruppe	9 <sup>a</sup>	31,13 (14,18) <sup>b</sup>	[23,57; 38,69]	34,74 (8,78)	[27,99; 41,49]	6,33 (9,97)	[-1,34; 13,99]
>3L Subgruppe	4 <sup>a</sup>	34,96 (17,82) <sup>c</sup>	[24,67; 45,24]	43,42 (16,94)	[16,47; 70,37]	4,08 (8,91)	[-10,10; 18,25]
a: Anzahl Patienten in der Auswertung, für die Werte sowohl zu Studienbeginn als auch Visite 6 vorlagen.							
b: N=16 Patienten in der Auswertung zu Studienbeginn							
c: N=14 Patienten in der Auswertung zu Studienbeginn							
Quelle: Studienauswertung PARABO (45)							

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppen für Lebensqualität anhand des FACT-BP mit und ohne Opioidaufnahme der Studie PARABO (SAF) – weitere Untersuchungen

Endpunkt Population Subgruppe	N	MW (SD) zu Studien- beginn	95%-KI	MW (SD) zum Behand- lungs- ende	95%-KI	Mittlere Verände- rung zu Studien- beginn (Delta, SD)	95%-KI
<b>FACT-BP: <u>mit</u> Opioidaufnahme<sup>a</sup></b>							
≥3L Gesamtpopulation	6 <sup>b</sup>	30,37 (12,10) <sup>c</sup>	[24,15; 36,59]	35,27 (8,89)	[25,94; 44,60]	6,27 (5,65)	[0,35; 12,20]
<b>FACT-BP: <u>ohne</u> Opioidaufnahme<sup>d</sup></b>							
≥3L Gesamtpopulation	7 <sup>b</sup>	36,24 (19,71) <sup>e</sup>	[24,33; 48,15]	39,24 (14,38)	[25,94; 52,54]	5,08 (12,13)	[-6,14; 16,31]
a: Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens eine Opioid-Dosis eingenommen haben.							
b: Anzahl Patienten in der Auswertung, für die Werte sowohl zu Studienbeginn als auch Visite 6 vorlagen.							
c: N=17 Patienten in der Auswertung zu Studienbeginn							
d: Patienten, die im Verlauf der Studie keine Opiode eingenommen haben.							
e: N=13 Patienten in der Auswertung zu Studienbeginn							
Quelle: Studienauswertung PARABO (45)							

Die Ergebnisse der Subgruppen für Lebensqualität anhand des FACT-BP der Studie PARABO zeigten generell einen positiven Trend im Verlauf der Behandlung mit Ra-223. Im Vergleich zur Gesamtpopulation war dieser positive Trend bei Patienten, die sich unter Therapie in der dritten Linie befanden, etwas ausgeprägter (6,33 [9,97]), während der Effekt bei Patienten unter Therapie nach der dritten Linie, also in einem späteren Stadium, etwas geringer war (4,08 [8,91]; Tabelle 4-67). Bei der Subgruppe ab der dritten Linie muss allerdings beachtet werden, dass die auswertbare Population mit 4 Patienten sehr gering war.

Der Endpunkt Lebensqualität anhand des mittleren Scores auf dem FACT-BP wurde ferner stratifiziert nach Opioidaufnahme in den letzten 24 Stunden vor dem Ausfüllen des Fragebogens ausgewertet. Generell waren die Subgruppen in diesen Auswertungen sehr klein, sodass die Aussagekraft dieser Ergebnisse nur begrenzt ist.

Im Allgemeinen konnte in der Subgruppe an Patienten mit Opioidaufnahme ein positiver Trend hinsichtlich der Entwicklung der Lebensqualität beobachtet werden (Tabelle 4-68). Der mittlere Score verbesserte sich im Mittel um 6,27 (5,65) Punkte gegenüber Studienbeginn. Das 95%-KI [0,35; 12,20] bestätigt diesen Trend. In der Subgruppe an Patienten ohne Opioidaufnahme konnte ebenfalls ein positiver Trend hinsichtlich der Entwicklung der Lebensqualität beobachtet werden (Tabelle 4-68). Der mittlere Score verbesserte sich im Mittel um 5,08 (12,13) Punkte gegenüber Studienbeginn.

### Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAF) – weitere Untersuchungen

<b>PARABO</b>	<b>3L Subgruppe</b>	<b>&gt;3L Subgruppe</b>
<b>Sicherheitspopulation</b>	<b>N=21 (100%) n (%)</b>	<b>N=21 (100%) n (%)</b>
Patienten mit UE	12 (57,1)	13 (61,9)
CTCAE Grad $\geq$ 3	8 (38,1)	9 (42,9)
Patienten mit SUE	6 (28,6)	10 (47,6)
<b>REASSURE</b>	<b>3L Subgruppe</b>	<b>&gt;3L Subgruppe</b>
<b>Sicherheitspopulation</b>	<b>N=209 (100%) n (%)</b>	<b>N=139 (100%) n (%)</b>
Patienten mit UE	146 (69,9)	100 (71,9)
CTCAE Grad $\geq$ 3	77 (36,8)	58 (41,7)
Patienten mit SUE	56 (26,8)	42 (30,2)
Quellen: Studienauswertungen PARABO (45), REASSURE (48)		

In PARABO erlitt in beiden Subgruppen (3L, >3L) ein Großteil der Patienten (57,1% bzw. 61,9%) im Verlauf der Studie mindestens ein UE (Tabelle 4-69). Dabei waren die meisten auftretenden UE CTCAE Grad  $\geq 3$  (38,1% in der Subgruppe 3L; 42,9% in der Subgruppe >3L). Mindestens ein SUE erlitten 28,6% der Patienten in der Subgruppe 3L und 47,6% der Patienten in der Subgruppe >3L.

Im Verlauf der Studie REASSURE erlitt ebenfalls ein Großteil der Patienten (69,9% in der Subgruppe 3L und 71,9% in der Subgruppe >3L) mindestens ein UE (Tabelle 4-69). Davon betrafen 36,8% (3L) bzw. 41,7% (>3L) der Patienten UE mit CTCAE Grad  $\geq 3$ . Mindestens ein SUE erlitten 26,8% der Patienten in der Subgruppe 3L und 30,2% der Patienten in der Subgruppe >3L.

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse der Studie PARABO, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen

PARABO	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
3L Subgruppe N=21	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (14,3)	1 (4,8)	0 (0,0)	5 (23,8)
	<i>Anämie</i>	3 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (19,1)
	<i>Maligne Anämie</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<i>Knochenmarksversagen</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<i>Panzytopenie</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (19,1)
	<i>Übelkeit</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)
	<i>Erbrechen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<i>Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<i>Schmerz</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<b>Untersuchungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)
	<i>Abnehmende Thrombozytenzahl</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<i>Hirnhautmetastasen</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)



PARABO	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Selbstmordversuch</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)
<b>&gt;3L Subgruppe N=21</b>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	3 (14,3)
	<i>Anämie</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<i>Panzytopenie</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)
	<b>Herzerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)
	<i>Herz- Lungenversagen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<i>Diarrhöe</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (23,8)
	<i>Asthenie</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<i>Ermüdung</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (14,3)
	<i>Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)
	<i>Leberversagen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	1 (4,8)
	<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<i>Wirbelsäulenstenose</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (19,1)	1 (4,8)	1 (4,8)	6 (28,6)
	<i>Maligne Aszites</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<i>Metastasen im Zentralnervensystem</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (9,5)
	<i>Lebermetastasen</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (9,5)
	<i>Lungenmetastasen</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<i>Bauchfellmetastasen</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<i>Tumorprogression</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (9,5)
	<i>Dysästhesie</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (9,5)

PARABO	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
	<i>Dyspnoe</i>	0 (0,0)	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)
a: Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ (Grad 3-5) oder $\geq 5\%$ (alle Grade) Quelle: Studienauswertung PARABO (45)					

Unerwünschte Ereignisse gemäß SOC traten in der Subgruppe 3L der Studie PARABO am häufigsten auf bei „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (23,8% der Patienten), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (19,1% der Patienten) und „Untersuchungen“ (14,3% der Patienten); siehe Tabelle 4-70.

In der Subgruppe >3L waren in den meisten Fällen „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ bei 28,6% der Patienten, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (23,8% der Patienten) sowie „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (14,3% der Patienten) festgestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppen für Unerwünschte Ereignisse der Studie REASSURE, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
<b>3L Subgruppe N=209</b>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	19 (9,1)	2 (1,0)	0 (0,0)	38 (18,2)
	<i>Anämie</i>	21 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (13,9)
	<i>Thrombozytopenie</i>	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	6 (2,9)
	<b>Herzerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (1,4)	7 (3,3)
	<i>Vorhofflimmern</i>	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
	<i>Herzversagen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	6 (2,9)	0 (0,0)	2 (1,0)	71 (34,0)
	<i>Verstopfung</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (7,2)
	<i>Durchfall</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	33 (15,8)
	<i>Übelkeit</i>	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	40 (19,1)
	<i>Erbrechen</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,3)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	7 (3,3)	1 (0,5)	6 (2,9)	56 (26,8)
	<i>Tod</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Müdigkeit</i>	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (13,9)
	<i>Multipl. Organversagen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
	<i>Schmerzen</i>	2 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	10 (4,8)
	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (4,8)
	<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	5 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (5,3)
	<i>Sturz</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,4)
	<b>Untersuchungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	6 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (9,6)
	<i>Hämoglobin erniedrigt</i>	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,4)
	<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (6,2)
	<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	13 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	49 (23,4)
	<i>Arthralgie</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (5,7)
	<i>Rückenschmerzen</i>	9 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (8,6)
	<i>Knochenschmerzen</i>	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (5,3)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	1 (0,5)	6 (2,9)	9 (4,3)
	<i>Prostatakrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
	<i>Metastasierender Prostatakrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,9)	2 (1,0)	0 (0,0)	26 (12,4)
	<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,3)
	<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	10 (4,8)
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (5,7)
<b>&gt;3L Subgruppe N=139</b>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	24 (17,3)	1 (0,7)	2 (1,4)	40 (28,8)
	<i>Anämie</i>	22 (15,8)	1 (0,7)	0 (0,0)	34 (24,5)
	<i>Leukopenie</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,9)

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Thrombozytopenie</i>	3 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,7)	11 (7,9)
	<b>Herzerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	5 (3,6)
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	43 (30,9)
	<i>Durchfall</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	25 (18,0)
	<i>Übelkeit</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (12,9)
	<i>Erbrechen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (7,9)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	8 (5,8)	0 (0,0)	3 (2,2)	38 (27,3)
	<i>Asthenie</i>	3 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,6)
	<i>Müdigkeit</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (12,9)
	<i>Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	2 (1,4)	4 (2,9)
	<i>Schmerzen</i>	4 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (8,6)
	<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	3 (2,2)
	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (5,8)
	<i>Infektionen der unteren Atemwege</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
	<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	6 (4,3)
	<b>Untersuchungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	7 (5,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	12 (8,6)
	<i>Hämoglobin erniedrigt</i>	4 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,9)
	<i>Thrombozytenzahl erniedrigt</i>	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	5 (3,6)
	<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (12,2)
	<i>Appetitlosigkeit</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (9,4)
	<i>Hyponatrimie</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
	<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	7 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	22 (15,8)
	<i>Rückenschmerzen</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,0)
	<i>Knochenschmerzen</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (3,6)
	<i>Schmerzen in den Extremitäten</i>	3 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (4,3)

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,7)	1 (0,7)	3 (2,2)	9 (6,5)
	<i>Metastasierender Prostatakrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)
	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (9,4)
	<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)
a: Ereignisse mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ (Grad 3-5) oder $\geq 5\%$ (alle Grade)					
Quelle: Studienauswertung REASSURE (48)					

Unerwünschte Ereignisse gemäß SOC in der Studie REASSURE traten in der Subgruppe 3L am häufigsten auf bei „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (34,0% der Patienten), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (26,8% der Patienten) sowie „Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen“ (23,4% der Patienten); siehe Tabelle 4-71.

In der Subgruppe >3L waren dies UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (30,9% der Patienten), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (28,8% der Patienten) sowie „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (27,3% der Patienten).

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie PARABO, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen

PARABO	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
<b>3L Subgruppe N=21</b>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (9,5)	1 (4,8)	0 (0,0)	3 (14,3)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
	<i>Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</i>	2 (9,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (9,5)
<b>&gt;3L Subgruppe N=21</b>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (9,5)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (19,1)	1 (4,8)	1 (4,8)	6 (28,6)
	<i>Metastasen im</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (9,5)

PARABO	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Zentralnervensystem</i>				
	<i>Lebermetastasen</i>	1 (4,8)	0 (0,0)	1 (4,8)	2 (9,5)

a: Ereignisse, die bei  $\geq 2$  Patienten auftreten  
Quelle: Studienauswertung PARABO (45)

Hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse in der Studie PARABO traten in der Subgruppe 3L „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (14,3% der Patienten) am häufigsten auf, während in der Subgruppe >3L UE der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ am häufigsten vorkam (Tabelle 4-72). Hiervon waren 28,6% der Patienten dieser Subgruppe betroffen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Subgruppen für Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der Studie REASSURE, Inzidenzen gemäß SOC (alle Grade, SAF) – weitere Untersuchungen

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
<b>3L Subgruppe N=209</b>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	5 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,9)
	<i>Anämie</i>	5 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,4)
	<b>Herzerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,0)	1 (0,5)	3 (1,4)	6 (2,9)
	<i>Vorhofflimmern</i>	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
	<i>Herzversagen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,0)	7 (3,3)
	<i>Kolitis</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,0)
	<i>Übelkeit</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)
	<i>Erbrechen</i>	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (1,4)	1 (0,5)	6 (2,9)	10 (4,8)
	<i>Tod</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
	<i>Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</i>	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	2 (1,0)
	<i>Multipl. Organversagen</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
	<i>Schmerzen</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,0)
	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
	<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,9)
	<i>Sturz</i>	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
	<b>Untersuchungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
	<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
	<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	6 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,8)
	<i>Rückenschmerzen</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,9)
	<i>Knochenschmerzen</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	1 (0,5)	6 (2,9)	9 (4,3)
	<i>Tumorprogression</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,0)
	<i>Prostatakrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
	<i>Metastasierender Prostatakrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	8 (3,8)
	<i>Rückenmarkskompression</i>	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)	3 (1,4)
	<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
	<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,5)	5 (2,4)
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,4)
	<b>Gefaessserkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
<b>&gt;3L Subgruppe N=139</b>	<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	5 (3,6)	1 (0,7)	2 (1,4)	8 (5,8)
	<i>Anämie</i>	3 (2,2)	1 (0,7)	0 (0,0)	4 (2,9)
	<i>Thrombozytopenie</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)
	<b>Herzerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	4 (2,9)
	<i>Herzversagen</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)
	<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				

REASSURE	Ereignis <sup>a</sup>	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)	Alle Grade n (%)
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (0,7)	4 (2,9)
	<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	3 (2,2)	7 (5,0)
	<i>Allgemeine Verschlechterung der körperlichen Gesundheit</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	3 (2,2)
	<i>Schmerzen</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)
	<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)
	<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (2,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,9)
	<i>Infektionen der unteren Atemwege</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
	<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	3 (2,2)
	<b>Untersuchungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	3 (2,2)	1 (0,7)	0 (0,0)	4 (2,9)
	<i>Thrombozytenzahl erniedrigt</i>	2 (1,4)	1 (0,7)	0 (0,0)	3 (2,2)
	<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,2)
	<b>Skelettmuskulatur- und Bindegewbserkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	4 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,9)
	<i>Knochenschmerzen</i>	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
	<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,7)	1 (0,7)	3 (2,2)	6 (4,3)
	<i>Metastasierender Prostatakrebs</i>	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)
	<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
	<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)
	<b>Gefaessserkrankungen</b>				
	<i>Jeglicher PT</i>	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)
a: Ereignisse, die bei $\geq 2$ Patienten auftreten					
Quelle: Studienauswertung REASSURE (48)					



Hinsichtlich schwerer unerwünschter Ereignisse in der Studie REASSURE waren die Patienten in der Subgruppe 3L am häufigsten von „Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ betroffen (4,8% der Patienten); siehe Tabelle 4-73. Weiterhin litten 4,3% der Patienten in dieser Subgruppe unter „Gutartigen, bösartigen und unspezifischen Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“. Von „Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“ waren jeweils 3,8% der Patienten betroffen.

In der Subgruppe >3L traten ebenfalls SUE auf. Diese betrafen in den meisten Fällen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (5,8% der Patienten), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (5,0% der Patienten) sowie „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ bei 4,3% der Patienten.

#### 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.*

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid (Xofigo®) anhand der besten verfügbaren Evidenz in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte zu bewerten. Die Bewertung erfolgt für die neue Zulassungspopulation unter Berücksichtigung von zwei Teilpopulationen:

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen,

- bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen (ST-Population); oder
- für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist (BSC-Population).

Da im Rahmen systematischer Literaturrecherchen weder randomisierte noch nicht randomisierte vergleichende Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Ra-223 innerhalb der geänderten Zulassungsindikation identifiziert werden konnten, wurde eine retrospektive vergleichende Datenanalyse in einer geschlossenen Datenbank beauftragt (FLATIRON), die Daten zum Gesamtüberleben unter Ra-223 vs. andere systemische Therapien liefert.

Um Anhaltspunkte zu Endpunkten wie Schmerz, Frakturen, Lebensqualität und Sicherheit zu erhalten, wurde die beste verfügbare weitere Evidenz zu Patienten mit Ra-223 in den Linien  $\geq 3L$  herangezogen. Die beiden einarmigen Studien PARABO und REASSURE liefern Anhaltspunkte zu Nutzen und Sicherheit von Ra-223 sowohl in der ST- als auch in der BSC-Population.

Ergänzend erfolgt eine Gegenüberstellung mit den Daten der Zulassungsstudie ALSYMPCA, um die Ereignisraten unter Therapie mit Radium-223 aus dem Versorgungsalltag mit denen unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen abzugleichen. ALSYMPCA wurde bereits im Rahmen der Erstbewertung von Xofigo berichtet, es wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ra-223 daraus abgeleitet.

In der ALSYMPCA-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ra-223+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bei erwachsenen Patienten mit einem mCRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen untersucht. Sie wurde für die Primäranalyse von 06/2008 bis 07/2011 durchgeführt und damit zu einem Zeitpunkt, an dem die systemischen Therapien Cabazitaxel, Abirateronacetat und Enzalutamid noch keine Zulassung besaßen (7). In ALSYMPCA wurde daher eine Population eingeschlossen, die zum damaligen Zeitpunkt „für keine andere systemische mCRPC-Therapie geeignet“ war. Rückwirkend ist es nicht möglich, Patienten abzugrenzen, die für eine systemische Therapie mit den heute verfügbaren Wirkstoffen nicht in Frage gekommen wären. Die Studie liefert jedoch Anhaltspunkte zu patientenrelevanten Endpunkten unter Therapie mit Ra-223, die im Folgenden ergänzend dargestellt werden.

Zusammenfassend zeigen sich für die Population in den Linien  $\geq 3L$  ein vergleichbares Gesamtüberleben von Ra-223 gegenüber Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel, und Enzalutamid, eine günstige Beeinflussung der Schmerzsymptomatik, eine Stabilisierung der Lebensqualität mit Trend hin zu einer günstigen Beeinflussung sowie ein unauffälliges Sicherheitsprofil - auch im Hinblick auf Frakturen.

## **Gesamtüberleben**

### ***ST-Population***

Die Patienten unter Ra-223-Behandlung hatten in der Studie FLATIRON ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben von 30,4 Monaten nach mCRPC-Diagnose (95%-KI [22,5; 40,51]) bzw. 11,1 Monaten ab Behandlungsbeginn 3L (95%-KI [6,4; 13,7]) wie die Patienten unter den anderen systemischen Vergleichstherapien. Die Studien PARABO und REASSURE lieferten für die Gesamtpopulation vergleichbare mediane Überlebenszeiten wie FLATIRON (10,9 Monate (95%-KI [5,6; 14,1]) bzw. 11,0 Monate (95%-KI [10,1; 11,9])). Die Subgruppenanalysen für 3L und  $>3L$  untermauern die Ergebnisse.

### ***BSC-Population***

Zum direkten Vergleich von Ra-223 vs. BSC bei Patienten, die für eine systemische Therapie nicht in Frage kommen, liegen keine Daten vor. Die ALSYMPCA-Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil von Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC (siehe Tabelle 4-77), der

von der EMA auch nach Änderung der Zulassung nach wie vor nicht in Frage gestellt wird („[...] the results of ERA-223 did not invalidate the overall improvement in survival seen in the ALSYMPCA study, a benefit that persists after adjusting for major confounding factors“) (1, 52, 53).

## Schmerz

### *ST-Population*

Unter Ra-223-Therapie ging die Schmerzintensität in PARABO im Lauf der 20-wöchigen Beobachtungszeit kontinuierlich um über 30% zurück (siehe Tabelle 4-52). Selbst bei Patienten, die keine Opioide eingenommen hatten, wurde ein Rückgang um 20% erreicht (siehe Tabelle 4-65).

### *BSC-Population*

Ein vergleichbarer Rückgang unter ausschließlich BSC ist nicht zu erwarten. In ALSYMPCA demonstrierte der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie“ einen signifikanten Vorteil von Ra-223 (HR: 0,59; 95%-KI [0,44; 0,79]; p=0,0004) (7). Dabei wurde der Median in der Ra-223+BSC-Gruppe nicht erreicht, während der Median der Placebo+BSC-Gruppe 5,8 Monate betrug.

## Frakturen

### *ST-Population*

Frakturen wurden sowohl in PARABO als auch REASSURE im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst. In beiden Studien fanden sich in den fünf- bzw. sechsmonatigen Beobachtungszeiträumen Ereignisraten von unter 3% (PARABO: 1/42, REASSURE: 9/348; siehe Tabelle 4-76).

Dies entspricht etwa der Häufigkeit pathologischer Frakturen in ALSYMPCA, wo sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko vs. Placebo fand (Ra-223: 3,7% vs. Placebo: 5,0%).

Die Häufigkeiten von Frakturen lagen unter den Raten pathologischer Frakturen, die z. B. in AFFIRM für Enzalutamid (3,9%; 8,3 Monate mediane Behandlungszeit) oder Placebo (4,0%; 3 Monate mediane Behandlungszeit) aufgetreten waren (6).

### *BSC-Population*

Die Häufigkeit von Frakturen in ALSYMPCA (Ra-223: 3,7% vs. Placebo: 5,0%; OR: 0,726; 95%-KI [0,371; 1,420]; p=0,349) waren vergleichbar mit den Raten pathologischer Frakturen in PARABO und REASSURE (7). In der Zusammenschau deuten die Daten auf kein erhöhtes Frakturrisiko von Ra-223 gegenüber Placebo in der relevanten Zielpopulation hin.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-BP

### *ST-Population*

Bei Betrachtung der Veränderung der FACT-BP-Gesamtpunktzahl in PARABO zeigte sich ein deutlicher Trend hin zu einer klinischen Verbesserung unter Ra-223 (mittlere Änderung

gegenüber Studienbeginn: 5,63 [SD 9,34]; 95%-KI [-0,01; 11,28]; siehe Tabelle 4-76). Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch eingeschränkt.

### **BSC-Population**

Eine günstige Beeinflussung der Lebensqualität durch Ra-223 wird durch die Ergebnisse von ALSYMPCA untermauert. Insgesamt zeigten die Patienten in der Ra-223+BSC-Gruppe in ALSYMPCA eine signifikant geringere Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Patienten der Placebo+BSC-Gruppe in allen herangezogenen Messinstrumenten (FACT-P Gesamtscore, EQ-5D Utility Index und EQ-VAS [*Visual Analogue Scale*]) (7).

### **Sicherheit und Verträglichkeit**

#### **ST-Population**

Im Rahmen der Studien PARABO und REASSURE traten bei 40,5% (17/42) bzw. 38,8% (135/348) der Patienten unter Ra-223-Therapie unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad  $\geq 3$  auf. Auch wenn berücksichtigt werden muss, dass die Ereignisraten unterschiedlicher Studien allein schon aufgrund differierender Beobachtungszeiträume nicht vergleichbar sind, bestätigen diese Daten das gute Sicherheitsprofil aus ALSYMPCA (UE CTCAE Grad  $\geq 3$ : 56,5% für Ra-223 vs. 62,5% für Placebo).

Eine Übersicht der Ergebnisse aus Phase III-Studien zu den systemischen Therapien ist in Tab. 4-74 dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt CTCAE Grad  $\geq 3$  in RCT mit anderen systemischen Therapien und in ALSYMPCA

Endpunkt Studie	Systemische Therapie		Komparator	
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)
AFFIRM <sup>b</sup> (23)	800	362 (45,3)	399	212 (53,1)
COU-AA-301 <sup>c</sup> (54)	791	478 (60,4)	394	240 (60,9)
TROPIC <sup>d</sup> (55)	371	213 (57,4)	371	146 (39,4)
ALSYMPCA <sup>e</sup> (8)	600	339 (56,5)	301	188 (62,5)

a: Anzahl Patienten in der Auswertung  
b: Enzalutamid+BSC vs. Placebo+BSC  
c: Abirateronacetat / Prednison / BSC vs. Placebo / Prednison / BSC  
d: Cabazitaxel / Prednison / BSC vs. Mitoxantron / Prednison / BSC  
e: Radium-223+BSC vs. Placebo+BSC

**BSC-Population**

Die Daten deuten in der Zusammenschau mit den Ergebnissen der ALSYMPCA-Studie darauf hin, dass keine Nachteile von Ra-223 gegenüber BSC mit Blick auf die Sicherheit zu erwarten sind (8).

Die folgende Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76 fassen die Ergebnisse der drei Studien FLATIRON, PARABO und REASSURE zusammen. Zusätzlich erfolgt eine Übersicht der Ergebnisse aus der ALSYMPCA-Studie in Tabelle 4-77.

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie FLATIRON

<b>Endpunkt</b> <i>Population</i> Systemische Therapie	<b>Median</b> [95%-KI] Monate	<b>ZVT vs. Ra-223</b> <b>HR [95%-KI]<sup>b</sup></b>
<b>Gesamtüberleben (OS) ab Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose</b>		
<b><i>Gesamtpopulation ≥3L</i></b>		
Radium-223	30,4 [22,5; 40,5]	--
Abirateronacetat	29,2 [27,3; 34,5]	1,203 [0,684; 2,174]
Cabazitaxel	26,5 [23,2; 33,8]	1,346 [0,764; 2,432]
Docetaxel	28,2 [24,7; 32,6]	1,312 [0,803; 2,249]
Enzalutamid	34,4 [29,4; 41,8]	0,718 [0,409; 1,293]
Kombinationstherapie	26,0 [21,7; 34,6]	1,315 [0,78; 2,305]
<b><i>Subgruppe 3L</i></b>		
Radium-223	28,0 [20,6; 40,5]	--
Abirateronacetat	27,4 [24,9; 40,2]	0,855 [0,397; 1,942]
Cabazitaxel	26,5 [17,6; 34,5]	1,106 [0,514; 2,512]
Docetaxel	28,2 [24,7; 36,8]	0,786 [0,396; 1,698]
Enzalutamid	30,5 [23,7; n. e.]	0,527 [0,215; 1,289]
Kombinationstherapie	23,3 [17,7; 26,0]	1,269 [0,636; 2,752]
<b><i>Subgruppe &gt;3L</i></b>		
Radium-223	33,6 [24,8; n. e.]	--
Abirateronacetat	42,0 [21,3; 47,4]	0,99 [0,318; 2,99]
Cabazitaxel	27,4 [23,3; 31,4]	1,735 [0,804; 4,311]
Docetaxel	39,0 [33,8; 51,9]	0,7 [0,315; 1,771]
Enzalutamid	38,2 [23,0; n. e.]	1,135 [0,433; 3,142]
Kombinationstherapie	34,6 [17,7; 41,5]	1,411 [0,592; 3,712]
<b>Gesamtüberleben (OS) ab Behandlungsbeginn 3L</b>		
<b><i>Gesamtpopulation ≥3L</i></b>		
Radium-223	11,1 [6,4; 13,7]	--
Abirateronacetat	12,3 [9,6; 15,4]	0,97 [0,553; 1,748]

<b>Endpunkt</b> <i>Population</i> Systemische Therapie	<b>Median</b> <b>[95%-KI] Monate</b>	<b>ZVT vs. Ra-223</b> <b>HR [95%-KI]<sup>b</sup></b>
Cabazitaxel	8,8 [6,3; 14,3]	1,182 [0,666; 2,148]
Docetaxel	9,1 [8,1; 11,1]	1,258 [0,77; 2,156]
Enzalutamid	16,2 [12,5; 21,1]	0,531 [0,3; 0,963]
Kombinationstherapie	9,8 [7,9; 13,2]	1,021 [0,605; 1,79]
<b>Subgruppe 3L</b>		
Radium-223	10,1 [3,1; 12,5]	--
Abirateronacetat	8,2 [5,0; 10,3]	0,846 [0,392; 1,924]
Cabazitaxel	5,5 [3,1; 7,5]	2,266 [1,04; 5,20]
Docetaxel	7,0 [6,3; 9,1]	1,045 [0,526; 2,261]
Enzalutamid	12,5 [4,9; n. e.]	0,506 [0,205; 1,247]
Kombinationstherapie	6,8 [5,8; 9,0]	1,102 [0,551; 2,394]
<b>Subgruppe &gt;3L</b>		
Radium-223	9,1 [4,9; n. e.]	--
Abirateronacetat	9,1 [3,7; 12,2]	1,273 [0,409; 3,848]
Cabazitaxel	7,0 [5,2; 9,0]	1,759 [0,817; 4,362]
Docetaxel	14,1 [9,7; 18,7]	0,62 [0,279; 1,569]
Enzalutamid	6,6 [2,7; 15,8]	1,085 [0,409; 3,03]
Kombinationstherapie	7,1 [6,1; 13,2]	1,357 [0,571; 3,557]
Quellen: Studienauswertungen (36, 37)		

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie PARABO und REASSURE

<b>Endpunkt</b>	<b>Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit</b>	
	<b>PARABO</b>	<b>REASSURE</b>
<b>Mortalität</b>		
<b>Gesamtüberleben (Ereignisanteil in %; Median in Monaten [95%-KI])</b>		
Gesamtpopulation ≥3L	60,0 10,9 [5,6; 14,1]	70,1 11,0 [10,1; 11,9]
Subgruppe 3L	60,0 11,3 [6,1; 18,9]	67,0 11,9 [10,8; 13,2]
Subgruppe >3L	60,0 6,9 [3,3; 15,2]	74,8 9,4 [8,0; 11,0]
<b>Morbidität</b>		
<b>Schmerz (BPI-SF, mittlere Veränderung zu Studienbeginn [SD])</b>		
<i>Mittlerer Schmerz</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	-1,08 (1,68)	Nicht zutreffend

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit	
	PARABO	REASSURE
Subgruppe 3L	-1,44 (1,81)	Nicht zutreffend
Subgruppe >3L	0,00 (0,00)	Nicht zutreffend
<i>Schlimmster Schmerz</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	-1,50 (2,07)	Nicht zutreffend
Subgruppe 3L	-1,67 (2,24)	Nicht zutreffend
Subgruppe >3L	-1,00 (1,73)	Nicht zutreffend
<i>Frakturen (Ereignisanteil in %)</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	2,4	2,6
Subgruppe 3L	4,8	2,9
Subgruppe >3L	0,0	2,2
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<i>FACT-BP Gesamtscore (mittlere Veränderung zu Studienbeginn [SD], [95%-KI])</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	5,63 (9,34) [-0,01; 11,28]	Nicht zutreffend
Subgruppe 3L	6,33 (9,97) [-1,34; 13,99]	Nicht zutreffend
Subgruppe >3L	4,08 (8,91) [-10,10; 18,25]	Nicht zutreffend
<b>Sicherheit und Verträglichkeit</b>		
<i>Unerwünschte Ereignisse (Ereignisanteil in %)</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	25 (59,5)	246 (70,7)
Subgruppe 3L	12 (57,1)	146 (69,9)
Subgruppe >3L	13 (61,9)	100 (71,9)
<i>Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad ≥3 (Ereignisanteil in %)</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	17 (40,5)	135 (38,8)
Subgruppe 3L	8 (38,1)	77 (36,8)
Subgruppe >3L	9 (42,9)	58 (41,7)
<i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE, Ereignisanteil in %)</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	16 (38,1)	98 (28,2)
Subgruppe 3L	6 (28,6)	56 (26,8)
Subgruppe >3L	10 (47,6)	42 (30,2)
<i>Tod aufgrund UE (CTCAE Grad 5, Ereignisanteil in %)</i>		
Gesamtpopulation ≥3L	6 (14,3)	34 (9,8)
Subgruppe 3L	1 (4,8)	17 (8,1)

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit	
	PARABO	REASSURE
Subgruppe >3L	5 (23,8)	17 (12,2)
Quellen: Studienauswertungen PARABO (45), REASSURE (48)		

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studie ALSYMPCA gemäß Beschluss des G-BA vom 19.06.2014

Endpunkt <sup>a</sup>	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC / p-Wert / Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität (HR [95%-KI]; mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</b>	
Gesamtüberleben (OS)	0,70 [0,58; 0,83] 14,9 vs. 11,3 <0,001 AD: +3,6 Monate
<b>Morbidität (HR [95%-KI]; mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten)</b>	
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	0,66 [0,52; 0,83] 15,6 vs. 9,8 <0,001 AD: +5,8 Monate
Subgruppen nach Begleittherapie mit Bisphosphonaten	
Ja	0,49 [0,33; 0,74] 19,6 vs. 10,2 <0,001 AD: +9,4 Monate
Nein	0,77 [0,58; 1,02] 11,8 vs. 8,4 0,068
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (RR [95%-KI]; Anteil an Patienten mit Verbesserung<sup>c,d</sup> [%])</b>	
FACT-P Gesamtscore	
Szenario 1	1,77 [1,09; 2,86] 17,3 vs. 9,8 0,023 AD: +7,5%
Szenario 2	1,37 [0,94; 1,99] 22,1 vs. 16,3 0,099
<b>Verträglichkeit<sup>e</sup> (RR [95%-KI]; Ereignisanteil in %)</b>	
Unerwünschte Ereignisse (gesamt)	k. A. <sup>f</sup> 92,7 vs. 94,7



Endpunkt <sup>a</sup>	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC / p-Wert / Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	0,84 [0,73; 0,96] 45,2 vs. 53,8 0,014 AD: -8,6%
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4	0,91 [0,81; 1,03] 54,0 vs. 59,1 0,146
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	0,83 [0,62; 1,12] 16,0 vs. 19,3 0,238
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse UE Diarrhoe	1,68 [1,24; 2,28] 25,2 vs. 15,0 <0,001 AD: +10,2%
<p>a: Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A14-02).  b: Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.  c: Patienten mit einer Verbesserung im FACT-P-Total Score um <math>\geq 10</math> Punkte.  d: Vom IQWiG in der Dossierbewertung vorgenommene Auswertung, in denen die Patienten, die aufgrund fehlender Werte nicht in den Analysen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthalten waren, anhand von zwei konservativen Sensitivitätsanalysen (Szenario 1 und 2) unterschiedlich berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse werden dargestellt, obwohl diese als nicht robust eingestuft werden.  e: Ereignisse im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis wurden ausgeschlossen.  f: Aufgrund des hohen Anteils in beiden Gruppen keine Angabe zu vergleichenden Effektmaßen.</p> <p>AD: Absolute Differenz; BSC: <i>Best Supportive Care</i> (beste unterstützende Behandlung); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-P: <i>Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate</i> (funktionelle Bewertung der Tumorthherapie - Prostata); HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Gesamtzahl an Patienten; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); RR: Relatives Risiko; SSE: Symptomatisches skelettales Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p> <p>Quelle: G-BA-Beschluss zu Ra-223 vom 19.06.2014 (5)</p>	

Gemäß den Tragenden Gründen des G-BA bei der Erstbewertung liegt für „[...] Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, [...] in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Radium-223 gegenüber Best-Supportive-Care hinsichtlich der Therapieeffekte auf Mortalität sowie Morbidität vor.“ (56). Der G-BA kommt zu dem Schluss, dass die „[...] Ergebnisse zeigen, dass unter der Behandlung mit Radium-223 gegenüber einer Best-Supportive-Care eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und somit ein beträchtlicher Zusatznutzen erzielt wird“. Zudem zeigt der Endpunkt „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis“ eine Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. eine Verzögerung des Auftretens schwerer Folgekomplikationen der Erkrankung.

Zusammengenommen wird für die Gesamtpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

#### **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.*

##### **ST-Population**

Die dargestellten Studien entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des G-BA dargestellten Evidenzhierarchie den Evidenzstufen III und IV (4) und besitzen damit ein hohes Verzerrungspotential. Es wurden jedoch patientenrelevante Endpunkte betrachtet und diverse Subgruppenanalysen insbesondere zur Unterscheidung der Therapielinien  $\geq 3$  durchgeführt. Die Operationalisierungen der Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte entsprechen den in klinischen Studien üblichen Standards. Eine der dargestellten Studien liefert vergleichende Daten zu allen in Leitlinien für die Linie >2L genannten Therapien für den wichtigen Endpunkt Gesamtüberleben. Das Vorliegen mehrerer Studien zur gleichen Patientenpopulation ermöglicht darüber hinaus den Quervergleich der Zahlenwerte und deutet auf keine Implausibilitäten hin.

##### **BSC-Population**

Der Vergleich von Ra-223+BSC versus Placebo+BSC basiert auf dem Evidenztransfer der Daten aus der ALSYMPCA-Studie und weiteren vorliegenden Daten auf die Zielpopulation.

In der ALSYMPCA-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ra-223+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bei erwachsenen Patienten mit einem mCRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen untersucht. Sie wurde für die Primäranalyse von 06/2008 bis 07/2011 durchgeführt und damit zu einem Zeitpunkt, an dem die systemischen Therapien Cabazitaxel, Abirateronacetat und Enzalutamid noch keine Zulassung besaßen. In ALSYMPCA ist daher eine Population eingeschlossen, die zum damaligen Zeitpunkt „für keine andere systemische mCRPC-Therapie geeignet“ war. Rückwirkend ist es nicht möglich, Patienten abzugrenzen, die für eine systemische Therapie mit den heute verfügbaren Wirkstoffen nicht in Frage gekommen wären. Die Übertragbarkeit der Daten aus der Gesamtpopulation der ALSYMPCA-Studie auf Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, ist daher begrenzt möglich. Die Studie liefert jedoch im Rahmen des Evidenztransfers durchaus Anhaltspunkte zu patientenrelevanten Endpunkten unter Therapie mit Ra-223.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Mit Datum vom 28. September 2018 wurde in Folge des Beschlusses der Europäischen Kommission das Anwendungsgebiet von Xofigo® abgeändert, was zu einer Einschränkung der Zielpopulation von der ursprünglich am 13. November 2013 zugelassenen führte. Zu dieser neuen Zielpopulation sind bisher keine randomisierten oder nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt worden. Zwar wurden im Rahmen der Zulassungsänderung verschiedene Pharmakovigilanzmaßnahmen inklusive der Durchführung neuer RCT festgelegt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.4), dennoch war der Zeitraum zwischen der Spezifizierung der ursprünglichen Zulassungsindikation im Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 28.09.2018 (1) und der Nutzendossiereinreichung nicht ausreichend, um entsprechende Studien planen und durchführen zu können.

##### **4.4.2.1 ST-Population**

Um den Anforderungen des G-BA an vergleichende Evidenz Rechnung zu tragen, beauftragte BAYER die FLATIRON-Studie auf Grundlage der Längsschnittdatenbank *Flatiron Health* (38). Die *Flatiron Health*-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von

über 2 Millionen aktiven Krebspatienten aus über 265 onkologischen Kliniken (ca. 800 Standorte) in den USA. Im Rahmen der retrospektiven Registerstudie FLATIRON konnten 381 erwachsene, männliche Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (*metastatic Castration Resistant Prostate Cancer*, mCRPC) unter Therapie ab der dritten Linie hinsichtlich des Gesamtüberlebens ausgewertet werden. Die Daten erlauben damit einen Rückschluss auf den Nutzen von anderen systemischen Therapien vs. Ra-223 im Hinblick auf diesen zentralen Endpunkt.

Um Anhaltspunkte zu Endpunkten wie Schmerz, Frakturen, Lebensqualität und Sicherheit zu erhalten, wurde die beste verfügbare weitere Evidenz zu Patienten mit Ra-223 in den Linien  $\geq 3L$  herangezogen. Die beiden einarmigen Studien PARABO und REASSURE liefern Anhaltspunkte zu Nutzen und Sicherheit von Ra-223 in den Linien  $\geq 3L$ . Ergänzend erfolgt eine Gegenüberstellung mit den Daten der ALSYMPCA-Studie, die bereits im Rahmen der positiven Erstbewertung von Xofigo berichtet wurde und die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ra-223+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bei erwachsenen Patienten mit einem CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen belegt.

Die dargestellten Studien besitzen bis auf die RCT ALSYMPCA aufgrund ihres Designs ein hohes Verzerrungspotential. Es wurden jedoch patientenrelevante Endpunkte betrachtet und diverse Subgruppenanalysen insbesondere zur Unterscheidung der Therapielinien  $\geq 3L$  durchgeführt, wie seitens des G-BA im Rahmen der Neubewertung gefordert (3). Die Operationalisierungen der Morbiditäts- und Sicherheitsendpunkte entsprechen den in klinischen Studien üblichen Standards. Ferner ermöglicht das Vorliegen mehrerer Studien zur gleichen Patientenpopulation darüber hinaus den Quervergleich der Zahlenwerte. Es wurden jedoch keine Implausibilitäten identifiziert.

### ***Gesamtüberleben***

Die Patienten unter Ra-223-Behandlung hatten in FLATIRON ein vergleichbares medianes Gesamtüberleben von 30,4 Monaten nach mCRPC-Diagnose (95%-KI [22,5; 40,51]) bzw. 11,1 Monaten nach Behandlungsbeginn 3L (95%-KI [6,4; 13,7]) wie die Patienten unter den anderen systemischen Vergleichstherapien. Die einarmigen Studien PARABO und REASSURE lieferten für die Gesamtpopulation vergleichbare mediane Überlebenszeiten wie FLATIRON (10,9 Monate (95%-KI [5,6; 14,1]) bzw. 11,0 Monate (95%-KI [10,1; 11,9])). Die Subgruppenanalysen für 3L und  $>3L$  untermauern die Ergebnisse.

Die Daten liefern somit einen **vergleichbaren Nutzen** von Ra-223 gegenüber anderen systemischen Therapien für den Endpunkt Gesamtüberleben.

### ***Schmerz***

Unter Ra-223-Therapie ging die Schmerzintensität in PARABO - gemessen mittels BPI-SF (mittlerer und schlimmster Schmerz) - im Lauf der 20-wöchigen Beobachtungszeit kontinuierlich um über 30% zurück. Selbst bei Patienten, die keine Opioide eingenommen hatten, wurde ein Rückgang um 20% erreicht.

Die Daten deuten daher auf einen **vergleichbaren Nutzen** von Ra-223 gegenüber anderen systemischen Therapien für den Endpunkt Schmerz hin.

### ***Frakturen***

Frakturen wurden sowohl in PARABO als auch REASSURE im Rahmen der Sicherheitsbewertung erfasst. In beiden Studien fanden sich in den fünf- bzw. sechsmonatigen Beobachtungszeiträumen Ereignisraten von unter 3% (PARABO: 1/42, REASSURE: 9/348). Dies entspricht etwa der Häufigkeit pathologischer Frakturen in ALSYMPCA, wo sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko vs. Placebo fand (Ra-223: 3,7% vs. Placebo: 5,0%)

Die Häufigkeiten von Frakturen lagen unter den Raten pathologischer Frakturen, die z. B. in AFFIRM für Enzalutamid (3,9%; 8,3 Monate mediane Behandlungszeit) oder Placebo (4,0%; 3 Monate mediane Behandlungszeit) aufgetreten waren (6).

Die Daten deuten daher auf einen **vergleichbaren Nutzen** von Ra-223 gegenüber anderen systemischen Therapien für den Endpunkt Frakturen hin.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-BP***

Bei Betrachtung der Veränderung der FACT-BP-Gesamtpunktzahl in PARABO zeigte sich ein deutlicher Trend hin zu einer klinisch relevanten Verbesserung unter Ra-223 (mittlere Änderung gegenüber Studienbeginn: 5,63 (SD 9,34); 95%-KI [-0,01; 11,28]). Aufgrund der geringen Patientenzahlen ist die Aussagekraft der Ergebnisse jedoch eingeschränkt.

### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

Im Rahmen von PARABO und REASSURE traten bei 40,5% (17/42) bzw. 38,8% (135/348) der Patienten unter Ra-223-Therapie unerwünschte Ereignisse nach CTCAE Grad  $\geq 3$  auf. Diese Daten bestätigen das gute Sicherheitsprofil aus ALSYMPCA (UE CTCAE Grad  $\geq 3$ : 56,5% für Ra-223 vs. 62,5% für Placebo).

### ***Fazit***

Für die ST-Population zeigt sich in den Linien  $\geq 3L$  basierend auf den FLATIRON-Daten ein **vergleichbarer Nutzen** von Ra-223 gegenüber Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die verfügbaren Daten aus PARABO deuten auf eine günstige Beeinflussung der Schmerzsymptomatik hin. Die Ergebnisse aus PARABO und REASSURE zu Frakturen und Sicherheit sind vergleichbar mit denen aus ALSYMPCA und weisen daher auf ein unauffälliges Sicherheitsprofil hin.

#### **4.4.2.2 BSC-Population**

Zum Vergleich von Ra-223+BSC gegenüber Placebo+BSC liegen für Patienten in den Linien  $\geq 3L$  keine Daten vor. Die ALSYMPCA-Studie, die bei Patienten in der ersten und zweiten Therapielinie (nach Docetaxel) durchgeführt wurde und Ra-223+BSC gegenüber Placebo+BSC vergleicht, ermöglicht einen Evidenztransfer zur Einordnung des Nutzens von Ra-223 im Vergleich zu ausschließlich BSC.

### ***Gesamtüberleben***

Zum direkten Vergleich von Ra-223 vs. BSC in den Linien  $\geq 3L$  liegen keine Daten vor. Die ALSYMPCA-Studie zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil von Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC (siehe Tabelle 4-77), der von der EMA auch nach Änderung der Zulassung nach wie vor nicht in Frage gestellt wird („[...] *the results of ERA-223 did not invalidate the overall improvement in survival seen in the ALSYMPCA study, a benefit that persists after adjusting for major confounding factors*“) (1, 52, 53) und gemeinsam mit der Verzögerung des Auftretens schwerer Folgekomplikationen zur Anerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens durch den G-BA führte (52).

Die verfügbaren Daten lassen einen **Zusatznutzen** von Ra-223 im Vergleich zu BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben übertragen. Aufgrund der mit diesem Evidenztransfer einhergehenden Unsicherheit lässt sich der Zusatznutzen **nicht quantifizieren**.

### ***Schmerz***

Unter Ra-223-Therapie ging die Schmerzintensität in PARABO kontinuierlich um über 30% zurück. Selbst bei Patienten, die keine Opioide eingenommen hatten, wurde ein Rückgang um 20% erreicht.

Ein derartiger Rückgang ist unter reiner BSC nicht zu erwarten. Auch in ALSYMPCA demonstrierte der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie einen signifikanten Vorteil für Ra-223 (HR: 0,589; 95%-KI [0,440; 0,790];  $p=0,0004$ ). Dabei wurde der Median in der Ra-223+BSC-Gruppe nicht erreicht, während der Median der Placebo+BSC-Gruppe 5,8 Monate betrug.

Die verfügbaren Daten deuten auf einen **Zusatznutzen** von Ra-223 im Vergleich zu BSC für den Endpunkt Schmerz hin. Aufgrund der Unsicherheit lässt sich der Zusatznutzen **nicht quantifizieren**.

### ***Frakturen***

Die Häufigkeit von Frakturen in ALSYMPCA (Ra-223: 3,7% vs. Placebo: 5,0%; OR: 0,726; 95%-KI [0,371; 1,420];  $p=0,349$ ) waren vergleichbar mit den Raten pathologischer Frakturen in PARABO und REASSURE (7). In der Zusammenschau deuten die Daten auf kein erhöhtes Frakturrisiko von Ra-223 gegenüber Placebo in der relevanten Zielpopulation hin.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-BP***

Eine günstige Beeinflussung der Lebensqualität durch Ra-223, wie sie sich in einer kleinen Patientengruppe in PARABO andeutet, wird durch die Ergebnisse von ALSYMPCA untermauert. Insgesamt zeigten die Patienten in der Ra-223+BSC-Gruppe in ALSYMPCA eine signifikant geringere Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Patienten der Placebo+BSC-Gruppe in allen herangezogenen Messinstrumenten (FACT-P Gesamtscore, EQ-5D Utility Index und EQ-VAS [*Visual Analogue Scale*]) (7).

Die verfügbaren Daten deuten auf einen **Zusatznutzen** von Ra-223 im Vergleich zu BSC für den Endpunkt Lebensqualität hin. Aufgrund der Unsicherheit lässt sich der Zusatznutzen jedoch **nicht quantifizieren**.

### ***Sicherheit und Verträglichkeit***

Die Daten deuten in der Zusammenschau mit den Ergebnissen der ALSYMPCA-Studie darauf hin, dass keine Nachteile von Ra-223 gegenüber BSC mit Blick auf die Sicherheit zu erwarten sind (8).

### ***Fazit***

Die ALSYMPCA-Studie führte zum Zeitpunkt der Erstbewertung zu einem beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC. Im Rahmen des Evidenztransfers dieser Daten für die betrachtete Zielpopulation ergibt sich ein **Zusatznutzen** von Ra-223 im Vergleich von BSC für die Endpunkte Gesamtüberleben, Schmerz und Lebensqualität, der sich aufgrund der damit einhergehenden Unsicherheit **nicht quantifizieren** lässt.

### **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 4-78: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet; dies umfasst Patienten, die für eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung in Frage kommen ( <i>ST-Population</i> )	Kein Zusatznutzen belegbar
Erwachsene Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist ( <i>BSC-Population</i> )	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

## 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Die Europäische Kommission beschloss mit Datum vom 28. September 2018 über eine Änderung der mit dem Beschluss C(2013)8087(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel „Xofigo - Radium-223-Dichlorid“ (1). Der Beschluss schränkt den Gebrauch von Xofigo® auf einen Teil der ursprünglich von der Zulassung vom 13. November 2013 umfassten Zielpopulation ein. Mit Datum vom 1. November 2018 forderte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) zur Einreichung eines neuen Dossiers für das geänderte Anwendungsgebiet auf (2).

Für erwachsene Patienten, „bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet“, wird eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus und der beiden vorangegangenen Therapielinien als Vergleichstherapie herangezogen. Dieses beinhaltet die Therapien **Abirateronacetat, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid**.

Bei erwachsene Patienten „für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist“ wird **Best Supportive Care (BSC)** als ZVT benannt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Erhalt der Lebensqualität gewährleistet.

Zur Identifizierung relevanter Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223 wurden umfassende systematische Suchen in Studienregistern und in bibliografischen Datenbanken nach randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt. Des Weiteren wurden alle von der Bayer AG durchgeführten Studien sowie Studien, an welchen die Bayer AG finanziell beteiligt war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Es konnten jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien in der relevanten Patientenpopulation  $\geq 3L$  identifiziert werden. Gründe sind, dass im Kontext



der Zulassungsänderung keine randomisierten Studien zur neuen Indikation durchzuführen waren, und dass der kurze Zeitraum zwischen der Spezifizierung der ursprünglichen Zulassungsindikation im Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission vom 28.09.2018 (1) und der Nutzendossiereinreichung nicht ausreichend war, um entsprechende Studien planen und durchführen zu können. Auch eine Ausweitung der Suchen auf nicht randomisierte vergleichende Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Ra-223 innerhalb der Zulassungsindikation konnte keine potentiell relevanten Studien identifizieren. Daher wurde ergänzend eine retrospektive vergleichende Datenanalyse in einer geschlossenen Datenbank beauftragt, um den Anforderungen des G-BA an vergleichende Evidenz Rechnung zu tragen.

Die retrospektive vergleichende FLATIRON-Studie liefert Daten zum Gesamtüberleben unter anderen systemischen Therapien vs. Ra-223. Weitere patientenrelevante Endpunkte werden nicht dokumentiert.

Um Anhaltspunkte zu Endpunkten wie Schmerz, Frakturen, Lebensqualität und Sicherheit zu erhalten, wurde die beste verfügbare weitere Evidenz zu Patienten mit Ra-223 in den Linien  $\geq 3L$  herangezogen. Die beiden einarmigen Studien PARABO und REASSURE liefern Anhaltspunkte zu Nutzen und Sicherheit von Ra-223 sowohl in der ST- als auch BSC-Population. Ergänzend erfolgt eine Gegenüberstellung mit den Daten der ALSYMPCA-Studie, die bereits im Rahmen der Erstbewertung von Xofigo berichtet wurde und die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ra-223+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC bei erwachsenen Patienten mit einem CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen untersucht.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>,

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

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

Für die Nutzenbewertung wurden keine Surrogatparameter herangezogen.

---

<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.

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Studienbezeichnung	Quelle
<b>FLATIRON</b>	<b>Flatiron Health database, Standard Publication Language</b> <a href="https://flatiron.com/real-world-evidence/">https://flatiron.com/real-world-evidence/</a> [Oct 2018] (38)
	<b>Dokumentation der statistischen Methoden (SAP)</b>
	Bayer AG 2018
	Studie FLATIRON (SAP Dossier): Amendment of TRAMPFLAT project: Supplemental analysis of use of Xofigo and other 3L therapies after two prior lines of treatment in patients with mCRPC. Oct 30, 2018; Revised Oct 31, 2018; Modification 1 added (Dec 12, 2018) (39)
	Bayer AG 2019
	Studie FLATIRON (SAP Dossier): Amendment of TRAMPFLAT project: Supplemental analysis of use of Xofigo and other 4L therapies after three prior lines of treatment in patients with mCRPC. Jan 15, 2019 (40)
	<b>Ergebnistabellen (Analysen)</b>
	Bayer AG 2018
	Studie FLATIRON (Report 3LOT Dossier): TRAMPFLAT Project Supplemental Analysis: Patient characteristics and outcomes of patients with mCRPC who received 3rd LOT; Report Date: December 20, 2018;
	Study Population: All eligible patients in the Flatiron Core Registry database (Version Sep 2017) who received 3rd LOT after diagnosis of mCRPC between Jan 2013 and Jun 2017 (36)
	Bayer AG 2019
	Studie FLATIRON (Report 4LOT Dossier): TRAMPFLAT Project Supplemental Analysis: Patient characteristics and outcomes of patients with mCRPC who received 4th LOT or beyond; Report Date: February 6, 2019;
	Study Population: All eligible patients in the Flatiron Core Registry database (Version Sep 2017) who received 4th LOT after diagnosis of mCRPC between Jan 2013 and Jun 2017 (37)

Studienbezeichnung	Quelle
<b>PARABO</b>	<p data-bbox="571 293 855 327"><b>Protokoll der Studie</b></p> <p data-bbox="571 342 1023 376">Bayer Pharma AG, Germany 2018</p> <p data-bbox="571 387 959 421">Study Protocol (30 Apr 2018)</p> <p data-bbox="571 432 1418 577">PARABO - Pain evaluation in Radium-223 (Xofigo<sup>®</sup>) treated mCRPC patients with bone metastases – a non-interventional study in nuclear medicine centers. Post Authorization Safety Study (PASS) Information; Protocol version identifier: 6.0 (50)</p> <p data-bbox="571 595 1169 629"><b>Dokumentation der statistischen Methoden</b></p> <p data-bbox="571 645 916 678">Bayer AG, Germany 2017</p> <p data-bbox="571 689 1418 846">Studie PARABO (Interim SAP): PARABO - Pain evaluation in Radium-223 (Xofigo<sup>®</sup>) treated mCRPC patients with bone metastases- a non-interventional study in nuclear medicine centers. V3.0, Date 21 September 2017 (57)</p> <p data-bbox="571 864 1027 898">Bayer Vital GmbH, Germany 2019</p> <p data-bbox="571 909 1418 1032">Studie PARABO (SAP Dossier): Analysis plan for Xofigo value dossier for PARABO study. Version V1.0, 22.02.2019 (58)</p> <p data-bbox="571 1066 963 1099"><b>Ergebnistabellen (Analysen)</b></p> <p data-bbox="571 1115 895 1149">Bayer Vital GmbH 2019</p> <p data-bbox="571 1160 1418 1361">Studie PARABO (Report Dossier): Second Interim Report-Additional tables, Data cutoff: 29.06.2018, Pain evaluation in Radium-223 (Xofigo<sup>®</sup>) treated mCRPC patients with bone metastases- a non-interventional study in nuclear medicine centers; Alcedis GmbH; Final 2.0 (45)</p> <p data-bbox="571 1402 900 1435"><b>Studienregistereinträge</b></p> <p data-bbox="571 1451 1182 1485">ClinicalTrials.gov                      NCT02398526 (46)</p> <p data-bbox="571 1503 1203 1536">ICTRP (WHO)                              DRKS00008811 (59)</p>
<b>REASSURE</b>	<p data-bbox="571 1570 855 1603"><b>Protokoll der Studie</b></p> <p data-bbox="571 1619 1418 1686">Bayer Pharma AG, Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc., Germany 2016</p> <p data-bbox="571 1704 970 1738">Study Protocol (18 JAN 2016)</p> <p data-bbox="571 1749 1418 1872">REASSURE - Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation. Version 4.0: 18.01.2016 (51)</p> <p data-bbox="571 1906 943 1939"><b>Studienberichte der Studie</b></p>

Studienbezeichnung	Quelle
	<p>Bayer AG, Germany 2018</p> <p>Interim Report 1 – amended (CSR) PH-40332 (2 May 2018)</p> <p>REASSURE - Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation (47)</p> <p><b>Dokumentation der statistischen Methoden</b></p> <p>Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc., Germany 2016</p> <p>Statistical Analysis Plan (SAP) Version 3.0, Date 12/07/2016</p> <p>REASSURE – Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation (60)</p> <p>Bayer Vital GmbH, Germany 2018</p> <p>Studie REASSURE (SAP Dossier): Analyses for GBA submission, Bayer study drug (radium-223/BAY 888223/ Radium-223), Study 16913 (REASSURE); Date: 11-DEC-2018; Version: 3.0 (61)</p> <p><b>Ergebnistabellen (Analysen)</b></p> <p>Bayer Vital GmbH 2019</p> <p>Studie REASSURE (Report Dossier): Ad-hoc Analysis Tables (25 January 2019), Safety Analysis for GBA, Database cut-off at 03 December 2018; Kantar Health GmbH; 25.01.2019 (48)</p> <p><b>Studienregistereinträge</b></p> <p>ClinicalTrials.gov                      NCT02141438 (49)</p> <p>ICTRP (WHO)                              DRKS00006475 (62)</p>

#### 4.7 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 28.9.2018 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2013)8087(final) erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel „Xofigo - Radium-223-Dichlorid“ gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2018. Contract No.: C(2018) 6459 final.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223-dichlorid vom 1. November 2018. 2018. p. 1-2.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-246; Beratungsgespräch vom 10.01.2019 der Firma Bayer Vital GmbH zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid. 2019. p. 1-7.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 01. November 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.01.2019 B4, in Kraft getreten am 18. Januar 2019. 2019.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Radium-223-dichlorid (19. Juni 2014). Berlin. 2014. p. 1-9.
6. Astellas Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Enzalutamid (Xtandi®). Modul 4 A, Stand: 29.08.2013 (aufgerufen am 20.02.2019). 2013:1-296.
7. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Xofigo®): Modul 4 A, Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen; Stand: 13.12.2013. 2013:1-434.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Radium-223-dichlorid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 215; Dossierbewertung A14-02, Version: 1.0, Stand: 28.03.2014 (aufgerufen am 20.02.2019) 2014 [1-113]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02\\_Radium-223-dichlorid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
9. Bayer AG. Fachinformation Xofigo® 1100 kBq/ml Injektionslösung. Stand der Information: September 2018. 2019.

10. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol.* 2002;31(1):150-3.
11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Verwendeter Filter RANDOMISED CONTROLLED TRIALS für Literaturrecherche in EMBASE (aufgerufen am 05.07.2018) 2018 [Available from: <http://www.sign.ac.uk/search-filters.html>].
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017; 2017.
13. Bayer Vital GmbH. Studienregisterrecherche in PharmNet.Bund: Suchstrategie für Radium-223-dichlorid (Screenshot vom 08.01.2019). 2019:1-3.
14. Bayer Vital GmbH. Studienregisterrecherche in ICTRP WHO: Suchstrategie für Radium-223-dichlorid (Screenshot vom 08.01.2019). 2019:1.
15. Bayer Vital GmbH. Studienregisterrecherche in EU Clinical Trials Register: Suchstrategie für Radium-223-dichlorid (Screenshot vom 08.01.2019). 2019:1.
16. Bayer Vital GmbH. Studienregisterrecherche in ClinicalTrials.gov: Suchstrategie für Radium-223-dichlorid (Screenshot vom 08.01.2019). 2019:1.
17. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19-21.
18. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; 22 September 2017, EMA/CHMP/205/95 Rev.5, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017 [cited 2019 11.02.2019]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) (aufgerufen am 11.02.2019).
19. Atkinson TM, Mendoza TR, Sit L, Passik S, Scher HI, Cleeland C, et al. 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.
20. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011;65(11):1180-92.
21. Gater A, Abetz-Webb L, Battersby C, Parasuraman B, McIntosh S, Nathan F, et al. Pain in castration-resistant prostate cancer with bone metastases: a qualitative study. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:88.
22. Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, et al. Validation of the German version of the Brief Pain Inventory. *Journal of pain and symptom management.* 1999;18(3):180-7.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Enzalutamid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 198; Dossierbewertung A13-33, Version: 1.0, Stand: 28.11.2013 (aufgerufen am 20.02.2019);2013:[1-82 pp.]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28\\_A13-33\\_Enzalutamid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-

- Berichte – Nr. 605; Dossierbewertung A17-64, Version: 1.0, Stand: 13.03.2018 (aufgerufen am 20.02.2019);2018:[1-122 pp.]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Abirateronacetat-D-337.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2220/2017-12-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abirateronacetat-D-337.pdf).
25. El-Amm J, Aragon-Ching JB. Targeting Bone Metastases in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2016;10(Suppl 1):11-9.
  26. Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, Linhares Y. Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement. *Support Care Cancer.* 2015;23(1):237-47.
  27. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(4):579-84.
  28. Kinnane N. Burden of bone disease. *Eur J Oncol Nurs.* 2007;11 Suppl 2:S28-31.
  29. Popovic M, Nguyen J, Chen E, Di Giovanni J, Zeng L, Chow E. Comparison of the EORTC QLQ-BM22 and the FACT-BP for assessment of quality of life in cancer patients with bone metastases. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012;12(2):213-9.
  30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie 2011 [cited 2013 25.07.2013]. Available from: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf) (aufgerufen am 19.03.2019).
  31. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist (aufgerufen am 10.12.2018) 2017 [Available from: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>].
  32. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (juris). Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). Neugefasst durch Bek. v. 12.12.2005; zuletzt geändert durch Art. 1 G v. 18.7.2017 (aufgerufen am 12.02.2019) 2017 [Available from: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/AMG.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf)].
  33. Bayer Vital GmbH. Bibliografische Recherche in Cochrane Library: Suchstrategie und Trefferzahl für Radium-223-dichlorid aus der Recherche vom 09.01.2019. 2019:1.
  34. Bayer Vital GmbH. Bibliografische Recherche in EMBASE: Suchstrategie und Trefferzahl für Radium-223-dichlorid aus der Recherche vom 08.01.2019. 2019:1-2.
  35. Bayer Vital GmbH. Bibliografische Recherche in MEDLINE (Pubmed): Suchstrategie und Trefferzahl für Radium-223-dichlorid aus der Recherche vom 07.01.2019. 2019:1.
  36. Bayer AG. Studie FLATIRON (Report 3LOT Dossier): TRAMPFLAT Project Supplemental Analysis: Patient characteristics and outcomes of patients with mCRPC who received 3rd LOT; Report Date: December 20, 2018; Study Population: All eligible patients in the Flatiron Core Registry database (Version Sep 2017) who received 3rd LOT after diagnosis of mCRPC between Jan 2013 and Jun 2017. 2018:1-11.
  37. Bayer AG. Studie FLATIRON (Report 4LOT Dossier): TRAMPFLAT Project Supplemental Analysis: Patient characteristics and outcomes of patients with mCRPC



- who received 4th LOT or beyond; Report Date: February 6, 2019; Study Population: All eligible patients in the Flatiron Core Registry database (Version Sep 2017) who received 4th LOT after diagnosis of mCRPC between Jan 2013 and Jun 2017. 2019:1-5.
38. Flatiron Health Inc. Flatiron Health EHR-derived database: Standard Publication Language. The Flatiron Health database is a longitudinal, demographically and geographically diverse database derived from electronic health record (EHR) data (Version erhalten am 05.10.2018); 2018 [1-4 pp.]. Available from: <https://flatiron.com/real-world-evidence/>
  39. Bayer AG. Studie FLATIRON (SAP Dossier): Amendment of TRAMPFLAT project: Supplemental analysis of use of Xofigo and other 3L therapies after two prior lines of treatment in patients with mCRPC. Oct 30, 2018; Revised Oct 31, 2018; Modification 1 added (Dec 12, 2018). 2018:1-7.
  40. Bayer AG. Studie FLATIRON (SAP Dossier): Amendment of TRAMPFLAT project: Supplemental analysis of use of Xofigo and other 4L therapies after three prior lines of treatment in patients with mCRPC. Jan 15, 2019. 2019:1-4.
  41. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies]. *Der Internist*. 2008;49(6):688-93.
  42. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Xofigo®): Modul 1, Zusammenfassung der Aussagen im Dossier; Stand: 13.12.2013. 2013:1-30.
  43. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Xofigo®): Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete), Stand: 13.12.2013. 2013:1-16.
  44. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Radium-223-dichlorid (Xofigo®): Modul 3 A, Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen; Stand: 13.12.2013. 2013:1-127.
  45. Bayer Vital GmbH. Studie PARABO (Report Dossier): Second Interim Report-Additional tables, Data cutoff: 29.06.2018, Pain evaluation in Radium-223 (Xofigo®) treated mCRPC patients with bone metastases- a non-interventional study in nuclear medicine centers; Alcedis GmbH; Final 2.0. 2019:1-63.
  46. ClinicalTrials.gov. NCT02398526 (Studie PARABO): Pain Evaluation in Radium-223 Treated Castration Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases (PARABO); Sponsor: Bayer (aufgerufen am 23.01.2019) 2019 [updated December 21, 2018]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02398526?term=NCT02398526&rank=1>.
  47. Bayer AG. Studie REASSURE (CSR): REASSURE - Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation (Interim Report 1 - amended). Version: 1,0. 02.05.2018. 2017:1-88.

48. Bayer Vital GmbH. Studie REASSURE (Report Dossier): Ad-hoc Analysis Tables (25 January 2019), Safety Analysis for GBA, Database cut-off at 03 December 2018; Kantar Health GmbH; 25.01.2019. 2019:1-95.
49. ClinicalTrials.gov. NCT02141438 (Studie REASSURE): Observational Study for the Evaluation of Long-term Safety of Radium-223 Used for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (REASSURE), Sponsor: Bayer (aufgerufen am 23.01.2019) 2019 [updated December 27, 2018]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02141438>.
50. Bayer Pharma AG. Studie PARABO (Study Protocol): PARABO - Pain evaluation in Radium-223 (Xofigo®) treated mCRPC patients with bone metastases – a non-interventional study in nuclear medicine centers. Post Authorization Safety Study (PASS) Information; Protocol version identifier: 6.0. 30 April 2018. 2018:1-74.
51. Bayer Pharma AG, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Studie REASSURE (Study Protocol): REASSURE - Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation. Version: 4.0. 18.01.2016. 2016:1-64.
52. European Medicines Agency (EMA). Xofigo (radium-223 dichloride). An overview of Xofigo and why it is authorised in the EU. EMA/676704/2018. EMEA/H/C/002653 (aufgerufen am 13.03.2019). 2018.
53. European Medicines Agency (EMA), Korakianiti E. Reply to Joe O'Sullivan, Daniel Heinrich, Nicholas D. James, et al.'s Letter to the Editor re: The Case Against the European Medicines Agency's Change to the Label for Radium-223 for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol 2019;75:e51-2. European Urology. 2019;75(3).
54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Abirateronacetat – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 112; Dossierbewertung A11-20, Version: 1.0, Stand: 29.12.2011 (aufgerufen am 20.02.2019);2011:[1-81 pp.]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023\\_Abirateronacetat\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-26/2011-10-01-D-023_Abirateronacetat_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Cabazitaxel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 114; Dossierbewertung A11-24, Version: 1.0, Stand: 12.01.2012 (aufgerufen am 20.02.2019);2012:[1-83 pp.]. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003\\_Cabazitaxel\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-32/2011-04-15-D-003_Cabazitaxel_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Radium-223-dichlorid vom 19. Juni 2014. Berlin 2014. p. 1-15.
57. Bayer AG. Studie PARABO (Interim SAP): PARABO - Pain evaluation in Radium-223 (Xofigo®) treated mCRPC patients with bone metastases- a non-interventional study in nuclear medicine centers. V3.0, Date 21 September 2017. 2017:1-37.
58. Bayer Vital GmbH. Studie PARABO (SAP Dossier): Analysis plan for Xofigo value dossier for PARABO study. Version V1.0, 22.02.2019. 2019:1-3.

59. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO. DRKS00008811 (PARABO): PARABO - Pain Evaluation in Radium-223 (Xofigo<sup>®</sup>) Treated mCRPC Patients With Bone Metastases - a Non-interventional Study in Nuclear Medicine Centers (aufgerufen am 21.02.2019) 2019 [updated 14 January 2019]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008811>.
60. Bayer AG. Studie REASSURE (SAP): REASSURE – Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation. SAP Version: 3.0, 12/07/2016 (Reference Number: BHC-RD-SOP-053, Supplement Version: 6). 2016:1-26.
61. Bayer Vital GmbH. Studie REASSURE (SAP Dossier): Analyses for GBA submission, Bayer study drug (radium-223/BAY 888223/ Radium-223), Study 16913 (REASSURE); Date: 11-DEC-2018; Version: 3.0. 2018:1-4.
62. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) WHO. DRKS00006475 (REASSURE): Radium-223 Alpha Emitter Agent in Non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for Long-teRm Evaluation (aufgerufen am 21.02.2019) 2019 [updated 14 January 2019]. Available from: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006475>.
63. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Studienbericht ALSYMPCA: Klinischer Studienreport der Studie BC1-06 (CSR\_BC1-06\_IA) zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010. 2010:1-21.495.
64. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Studienbericht ALSYMPCA: Klinischer Studienreport der Studie BC1-06 (CSR\_BC1-06) zum Zeitpunkt 15. Juli 2011. 2011:1-28.103.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-79 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	<a href="http://www.pubmed.gov">http://www.pubmed.gov</a>	
Datum der Suche	07.01.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter von Robinson & Dickersin 2002 (11)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
<b>#1</b>	Search ((((((follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw]))) OR (((((singl*[tw]) OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND ((mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ("latin square"[tw]) OR (placebos[mh]) OR (placebo*[tw]) OR (random*[tw]) OR (research design[mh:noexp]) OR (comparative study[pt]) OR (evaluation studies[pt]))) OR (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trials[mh]) OR (random allocation[mh]) OR (double-blind method[mh]) OR (single-blind method[mh]) OR (clinical trial[pt]) OR (clinical trials[mh]) OR ("clinical trial"[tw]))))) NOT (("Animals"[Mesh])) NOT ("Humans"[Mesh]))	6.505.998
<b>#2</b>	Search ((((((("Radium-223"[Supplementary Concept])) OR ((radium 223*) OR radium-223*)) OR (alpharadin* OR xofigo*)) OR (((ra 223*) OR ra-223*) OR ra223*)) OR (radium223*)) OR (((223ra*) OR 223 ra*) OR 223-ra* OR BAY88-8223 OR BAY 88-8223 OR BAY 88 8223 OR BAY 888223 OR BAY-888223 OR BAY888223)	39.761
<b>#3</b>	Search ((((((("Prostatic Neoplasms"[Mesh:noexp]) OR ("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR (prostatic AND (neoplas* OR cancer OR cancers OR carcinom*)) OR (prostate AND (neoplas* OR cancer OR cancers OR carcinom*)))) AND ((("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR ((castration resist*) OR (castration-resist*))) AND ((metastasis OR metastases OR metastatic) OR ("Neoplasm Metastasis"[Mesh]))) OR (((crpc)) AND (prostate OR prostatic))) AND ((metastasis OR metastases OR metastatic) OR ("Neoplasm Metastasis"[Mesh]))) OR (((prostate OR prostatic)) AND (mcrpc))	4.021
<b>#4</b>	Search ((#1) AND #2) AND #3	<b>224</b>

Tabelle 4-80 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	http://www.embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <a href="http://www.sign.ac.uk/search-filters.html">http://www.sign.ac.uk/search-filters.html</a>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	‘clinical trial’/exp OR ‘clinical trial’	1.602.383
#2	‘randomization’/exp	78.518
#3	‘single blind procedure’/exp	31.685
#4	‘double blind procedure’/exp	152.282
#5	‘crossover procedure’/exp	55.685
#6	‘placebo’/exp	327.778
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1.793.801
#8	‘randomi?ed controlled’	709.261
#9	rct	32.424
#10	random* NEAR/2 allocat*	36.959
#11	‘single blind*‘	42.165
#12	‘double blind*‘	235.841
#13	(treble OR triple) NEAR/1 blind*	946
#14	placebo*	421.605
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1.047.304
#16	#7 OR #15	1.980.758
#17	‘case study’/exp	63.415
#18	‘abstract report’/exp	89.738
#19	‘letter’/exp	969.098
#20	‘case report’	2.376.875
#21	‘conference paper’:it	750.687

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	http://www.embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <a href="http://www.sign.ac.uk/search-filters.html">http://www.sign.ac.uk/search-filters.html</a>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#22	'conference review':it	9.582
#23	'conference abstract':it	3.064.326
#24	'editorial':it	565.698
#25	'letter':it	1.017.692
#26	'note':it	711.201
#27	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	8.213.238
#28	#16 NOT #27	1.473.425
#29	'prostate neoplasm*' OR 'prostatic neoplasm*' OR 'prostate cancer' OR 'prostate cancers' OR 'prostatic cancer' OR 'prostatic cancers'	206.630
#30	'prostate carcinom*' OR 'prostatic carcinom*'	29.639
#31	'prostate cancer'/de	159.012
#32	'prostate carcinoma'/exp	31.434
#33	'castration resistant prostate cancer'/exp	10.132
#34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	225.207
#35	'castration resist*'	12.806
#36	#33 OR #35	12.806
#37	#34 AND #36	12.789
#38	crpc	5.452
#39	prostat*	344.774
#40	#38 AND #39	5.343
#41	#37 OR #40	13.649
#42	metasta*	806.289
#43	'metastasis'/exp	589.684

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://www.embase.com">http://www.embase.com</a>	
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <a href="http://www.sign.ac.uk/search-filters.html">http://www.sign.ac.uk/search-filters.html</a>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#44	#42 OR #43	812.167
#45	#41 AND #44	8.649
#46	mcrpc	3.102
#47	#39 AND #46	3.048
#48	#45 OR #47	9.670
#49	'radium chloride ra 223'/exp	923
#50	'radium 223*' OR radium223*	1.155
#51	'ra 223*' OR ra223*	1.167
#52	'223 radium*' OR 223radium*	52
#53	'223 ra' OR 223ra	421
#54	'223 rachlorid*' OR 223rachlorid* OR '223 radichlorid*' OR 223radichlorid*	11
#55	alpharadin* OR xofigo*	345
#56	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR 'bay 88-8223' OR 'bay 88 8223' OR bay888223 OR 'bay 888223' OR 'bay88 8223'	1.966
#57	#28 AND #48 AND #56	<b>407</b>

Tabelle 4-81 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	09.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	alpharadin* OR xofigo*	18



<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	09.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#2</b>	“radium 223” OR “radium 223chloride” OR “radium 223dichloride”	140
<b>#3</b>	radium-223 OR radium-223chloride OR radium-223dichloride	140
<b>#4</b>	“ra 223” OR ra-223 OR ra223	123
<b>#5</b>	“ra 223chloride” OR “ra 223dichloride” OR ra-223chloride OR ra-223dichloride	0
<b>#6</b>	ra223chlorid* OR ra223dichlorid*	0
<b>#7</b>	223rachlorid* OR 223radichlorid*	0
<b>#8</b>	223radium*	2
<b>#9</b>	“223 radium”	0
<b>#10</b>	“223 radiumchloride” OR “223 radiumdichloride”	0
<b>#11</b>	223radiumchlorid* OR 223radiumdichlorid*	0
<b>#12</b>	223ra* OR “223 ra”	23
<b>#13</b>	radium223chlorid* OR radium223dichlorid*	0
<b>#14</b>	“BAY88 8223” OR “BAY 88 8223” OR “BAY 88-8223” OR “BAY 888223” OR BAY888223	5
<b>#15</b>	bay-888223	0
<b>#16</b>	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	168
<b>#17</b>	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] this term only	4.607
<b>#18</b>	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees	169
<b>#19</b>	prostate near/3 (cancer OR carcinoma OR neoplasm)	10.318
<b>#20</b>	prostatic near/3 (cancer OR carcinoma OR neoplasm)	918
<b>#21</b>	prostate near/3 (cancers OR carcinomas OR neoplasms)	548
<b>#22</b>	prostatic near/3 (cancers OR carcinomas OR neoplasms)	4.816
<b>#23</b>	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	10.907
<b>#24</b>	“castration resistant”	1.096
<b>#25</b>	castration-resistant	1.096
<b>#26</b>	#24 OR #25	1.096
<b>#27</b>	#23 AND #26	1.095
<b>#28</b>	crpc AND prostat*	855
<b>#29</b>	#18 OR #27 OR #28	1.246
<b>#30</b>	metasta*	2.8913
<b>#31</b>	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4.589
<b>#32</b>	#30 OR #31	29.025

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	09.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#33</b>	#29 AND #32	1.078
<b>#34</b>	mcrpc AND prostat*	503
<b>#35</b>	#33 OR #34	1.089
<b>#36</b>	#16 AND #35	<b>140</b>

### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Tabelle 4-82 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	<a href="http://www.pubmed.gov">http://www.pubmed.gov</a>	
Datum der Suche	07.01.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter von Robinson & Dickersin 2002 (11)	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>#1</b>	Search ((((((follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw]))) OR (((((singl*[tw]) OR doubl*[tw]) OR trebl*[tw]) OR tripl*[tw])) AND ((mask*[tw]) OR blind*[tw]))) OR ("latin square"[tw]) OR (placebos[mh]) OR (placebo*[tw]) OR (random*[tw]) OR (research design[mh:noexp]) OR (comparative study[pt]) OR (evaluation studies[pt]))) OR (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trials[mh]) OR (random allocation[mh]) OR (double-blind method[mh]) OR (single-blind method[mh]) OR (clinical trial[pt]) OR (clinical trials[mh]) OR ("clinical trial"[tw])))) NOT (((("Animals"[Mesh]) NOT ("Humans"[Mesh]))	6.505.998
<b>#2</b>	Search ((((((("Radium-223"[Supplementary Concept]) OR ((radium 223*) OR radium-223*)) OR (alpharadin* OR xofigo*)) OR (((ra 223*) OR ra-223*) OR ra223*)) OR (radium223*)) OR (((223ra*) OR 223 ra*) OR 223-ra* OR BAY88-8223 OR BAY 88-	39.761

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	<a href="http://www.pubmed.gov">http://www.pubmed.gov</a>	
Datum der Suche	07.01.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter von Robinson & Dickersin 2002 (11)	
	8223 OR BAY 88 8223 OR BAY 888223 OR BAY-888223 OR BAY888223)	
<b>#3</b>	Search (((((((("Prostatic Neoplasms"[Mesh:noexp]) OR ("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR (prostatic AND (neoplas* OR cancer OR cancers OR carcinom*)) OR (prostate AND (neoplas* OR cancer OR cancers OR carcinom*)))))) AND (("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) OR ((castration resist*) OR (castration-resist*)))) AND ((metastasis OR metastases OR metastatic) OR ("Neoplasm Metastasis"[Mesh]))) OR (((((crpc)) AND (prostate OR prostatic))) AND ((metastasis OR metastases OR metastatic) OR ("Neoplasm Metastasis"[Mesh]))) OR (((prostate OR prostatic)) AND (mcrpc))	4.021
<b>#4</b>	Search ((#1) AND #2) AND #3	<b>224</b>

Tabelle 4-83 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	<a href="http://www.embase.com">http://www.embase.com</a>	
Datum der Suche	08.01.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <a href="http://www.sign.ac.uk/search-filters.html">http://www.sign.ac.uk/search-filters.html</a>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
<b>#1</b>	‘clinical trial’/exp OR ‘clinical trial’	1.602.383
<b>#2</b>	‘randomization’/exp	78.518
<b>#3</b>	‘single blind procedure’/exp	31.685
<b>#4</b>	‘double blind procedure’/exp	152.282
<b>#5</b>	‘crossover procedure’/exp	55.685
<b>#6</b>	‘placebo’/exp	327.778
<b>#7</b>	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	1.793.801
<b>#8</b>	‘randomi?ed controlled’	709.261

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://www.embase.com">http://www.embase.com</a>	
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <a href="http://www.sign.ac.uk/search-filters.html">http://www.sign.ac.uk/search-filters.html</a>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#9	rct	32.424
#10	random* NEAR/2 allocat*	36.959
#11	‘single blind*‘	42.165
#12	‘double blind*‘	235.841
#13	(treble OR triple) NEAR/1 blind*	946
#14	placebo*	421.605
#15	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1.047.304
#16	#7 OR #15	1.980.758
#17	‘case study’/exp	63.415
#18	‘abstract report’/exp	89.738
#19	‘letter’/exp	969.098
#20	‘case report’	2.376.875
#21	‘conference paper’:it	750.687
#22	‘conference review’:it	9.582
#23	‘conference abstract’:it	3.064.326
#24	‘editorial’:it	565.698
#25	‘letter’:it	1.017.692
#26	‘note’:it	711.201
#27	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	8.213.238
#28	#16 NOT #27	1.473.425
#29	‘prostate neoplasm*’ OR ‘prostatic neoplasm*’ OR ‘prostate cancer’ OR ‘prostate cancers’ OR ‘prostatic cancer’ OR ‘prostatic cancers’	206.630
#30	‘prostate carcinom*’ OR ‘prostatic carcinom*’	29.639

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	http://www.embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <a href="http://www.sign.ac.uk/search-filters.html">http://www.sign.ac.uk/search-filters.html</a>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#31	'prostate cancer'/de	159.012
#32	'prostate carcinoma'/exp	31.434
#33	'castration resistant prostate cancer'/exp	10.132
#34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	225.207
#35	'castration resist*'	12.806
#36	#33 OR #35	12.806
#37	#34 AND #36	12.789
#38	crpc	5.452
#39	prostat*	344.774
#40	#38 AND #39	5.343
#41	#37 OR #40	13.649
#42	metasta*	806.289
#43	'metastasis'/exp	589.684
#44	#42 OR #43	812.167
#45	#41 AND #44	8.649
#46	mcrpc	3.102
#47	#39 AND #46	3.048
#48	#45 OR #47	9.670
#49	'radium chloride ra 223'/exp	923
#50	'radium 223*' OR radium223*	1.155
#51	'ra 223*' OR ra223*	1.167
#52	'223 radium*' OR 223radium*	52

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://www.embase.com">http://www.embase.com</a>	
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem validierten Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <a href="http://www.sign.ac.uk/search-filters.html">http://www.sign.ac.uk/search-filters.html</a>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#53	'223 ra' OR 223ra	421
#54	'223 rachlorid*' OR 223rachlorid* OR '223 radichlorid*' OR 223radichlorid*	11
#55	alpharadin* OR xofigo*	345
#56	#49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR 'bay 88-8223' OR 'bay 88 8223' OR bay888223 OR 'bay 888223' OR 'bay88 8223'	1.966
#57	#28 AND #48 AND #56	<b>407</b>

Tabelle 4-84 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Cochrane Library

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	09.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	alpharadin* OR xofigo*	18
#2	"radium 223" OR "radium 223chloride" OR "radium 223dichloride"	140
#3	radium-223 OR radium-223chloride OR radium-223dichloride	140
#4	"ra 223" OR ra-223 OR ra223	123
#5	"ra 223chloride" OR "ra 223dichloride" OR ra-223chloride OR ra-223dichloride	0
#6	ra223chlorid* OR ra223dichlorid*	0
#7	223rachlorid* OR 223radichlorid*	0
#8	223radium*	2
#9	"223 radium"	0
#10	"223 radiumchloride" OR "223 radiumdichloride"	0
#11	223radiumchlorid* OR 223radiumdichlorid*	0
#12	223ra* OR "223 ra"	23

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	09.01.2019	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Einschränkung	
<b>#13</b>	radium223chlorid* OR radium223dichlorid*	0
<b>#14</b>	“BAY88 8223” OR “BAY 88 8223” OR “BAY 88-8223” OR “BAY 888223” OR BAY888223	5
<b>#15</b>	bay-888223	0
<b>#16</b>	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	168
<b>#17</b>	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] this term only	4.607
<b>#18</b>	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees	169
<b>#19</b>	prostate near/3 (cancer OR carcinoma OR neoplasm)	10.318
<b>#20</b>	prostatic near/3 (cancer OR carcinoma OR neoplasm)	918
<b>#21</b>	prostate near/3 (cancers OR carcinomas OR neoplasms)	548
<b>#22</b>	prostatic near/3 (cancers OR carcinomas OR neoplasms)	4.816
<b>#23</b>	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	10.907
<b>#24</b>	“castration resistant”	1.096
<b>#25</b>	castration-resistant	1.096
<b>#26</b>	#24 OR #25	1.096
<b>#27</b>	#23 AND #26	1.095
<b>#28</b>	crpc AND prostat*	855
<b>#29</b>	#18 OR #27 OR #28	1.246
<b>#30</b>	metasta*	2.8913
<b>#31</b>	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4.589
<b>#32</b>	#30 OR #31	29.025
<b>#33</b>	#29 AND #32	1.078
<b>#34</b>	mcrpc AND prostat*	503
<b>#35</b>	#33 OR #34	1.089
<b>#36</b>	#16 AND #35	<b>140</b>

#### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**Tabelle 4-85 (Anhang): Suche im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	xofigo OR radium223 OR ra223 OR 223ra OR ra223dichloride OR ra223chloride OR BAY88-8223 OR BAY888223 in Other terms
<b>Treffer</b>	93

Tabelle 4-86 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR

<b>Studienregister</b>	clinicaltrialsregister.eu
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	"radium 223" OR radium-223 OR radium223 OR "223 radium" OR 223-radium OR 223radium OR alfaradin OR xofigo OR "ra 223" OR ra-223 OR ra223 OR "223 ra" OR 223-ra OR 223ra OR BAY88-8223 OR "BAY 88-8223" OR "BAY 88 8223" OR BAY888223
<b>Treffer</b>	25



Tabelle 4-87 (Anhang): Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suchtabellen 1-3

Suchtabelle 1:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund		
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>		
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019		
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach	alpharadin?	in Textfelder
	ODER	xofigo?	in Textfelder
	ODER	radium-223?	in Textfelder
	ODER	radium 223?	in Textfelder
	ODER	radium223?	in Textfelder
	ODER	223-radium?	in Textfelder
	ODER	223 radium?	in Textfelder
	ODER	223radium?	in Textfelder
<b>Treffer</b>	10		

Suchtabelle 2:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund		
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>		
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019		
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach	ra 223?	in Textfelder
	ODER	ra-223?	in Textfelder
	ODER	ra223?	in Textfelder
	ODER	223 ra?	in Textfelder
	ODER	223-ra?	in Textfelder
	ODER	223ra?	in Textfelder
	ODER	444811-40-9	in CAS-number
<b>Treffer</b>	8		

Suchtabelle 3:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund		
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>		
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019		
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach	BAY 88223?	in Product name/code
	ODER	BAY88 8223?	in Product name/code
	ODER	BAY-888223?	in Product name/code
	ODER	BAY888223?	in Product name/code
	ODER	BAY88-8223?	in Product name/code
	ODER	BAY 88-8223?	in Product name/code
	ODER	BAY 88 8223?	in Product name/code
<b>Treffer</b>	7		

Tabelle 4-88 (Anhang): Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO)

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	<p>alphanadin OR xofigo OR radium 223* OR radium-223* OR radium223* OR ra 223* OR ra-223* OR ra223* OR 223 radium* OR 223-radium* OR 223 ra* OR 223-ra* OR 223ra* OR BAY88-8223 OR BAY 88-8223* in the Title</p> <p>AND (kein Suchbegriff) in the Condition</p> <p>OR alphanadin OR xofigo OR radium 223* OR radium-223* OR radium223* OR ra 223* OR ra-223* OR ra223* OR 223 radium* OR 223-radium* OR 223 ra* OR 223-ra* OR 223ra* OR BAY88-8223 OR BAY 88-8223* in the Intervention</p> <p>Recruitment Status is ALL</p>
<b>Treffer</b>	129

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Tabelle 4-89 (Anhang): Suche im Studienregister clinicaltrials.gov

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	xofigo OR radium223 OR ra223 OR 223ra OR ra223dichloride OR ra223chloride OR BAY88-8223 OR BAY888223 in Other terms
<b>Treffer</b>	93

Tabelle 4-90 (Anhang): Suche im Studienregister EU-CTR

<b>Studienregister</b>	clinicaltrialsregister.eu
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrialsregister.eu">http://www.clinicaltrialsregister.eu</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	"radium 223" OR radium-223 OR radium223 OR "223 radium" OR 223-radium OR 223radium OR alphanadin OR xofigo OR "ra 223" OR ra-223 OR ra223 OR "223 ra" OR 223-ra OR 223ra OR BAY88-8223 OR "BAY 88-8223" OR "BAY 88 8223" OR BAY888223
<b>Treffer</b>	25

Tabelle 4-91 (Anhang): Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund – Suchtabellen 1-3

Suchtabelle 1:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund		
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>		
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019		
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach	alpharadin?	in Textfelder
	ODER	xofigo?	in Textfelder
	ODER	radium-223?	in Textfelder
	ODER	radium 223?	in Textfelder
	ODER	radium223?	in Textfelder
	ODER	223-radium?	in Textfelder
	ODER	223 radium?	in Textfelder
	ODER	223radium?	in Textfelder
<b>Treffer</b>	10		

Suchtabelle 2:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund		
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>		
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019		
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach	ra 223?	in Textfelder
	ODER	ra-223?	in Textfelder
	ODER	ra223?	in Textfelder
	ODER	223 ra?	in Textfelder
	ODER	223-ra?	in Textfelder
	ODER	223ra?	in Textfelder
	ODER	444811-40-9	in CAS-number
<b>Treffer</b>	8		

Suchtabelle 3:

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund		
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>		
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019		
<b>Suchstrategie</b>	Suche nach	BAY 88223?	in Product name/code
	ODER	BAY88 8223?	in Product name/code
	ODER	BAY-888223?	in Product name/code
	ODER	BAY888223?	in Product name/code
	ODER	BAY88-8223?	in Product name/code
	ODER	BAY 88-8223?	in Product name/code
	ODER	BAY 88 8223?	in Product name/code
<b>Treffer</b>	7		

Tabelle 4-92 (Anhang): Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO)

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP)
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.01.2019
<b>Suchstrategie</b>	<p>alphanadin OR xofigo OR radium 223* OR radium-223* OR radium223* OR ra 223* OR ra-223* OR ra223* OR 223 radium* OR 223-radium* OR 223 ra* OR 223-ra* OR 223ra* OR BAY88-8223 OR BAY 88-8223* in the Title</p> <p>AND (kein Suchbegriff) in the Condition</p> <p>OR alphanadin OR xofigo OR radium 223* OR radium-223* OR radium223* OR ra 223* OR ra-223* OR ra223* OR 223 radium* OR 223-radium* OR 223 ra* OR 223-ra* OR 223ra* OR BAY88-8223 OR BAY 88-8223* in the Intervention</p> <p>Recruitment Status is ALL</p>
<b>Treffer</b>	129

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Bei der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Radium-223-dichlorid nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien wurden bereits alle Treffer im Titel-/Abstractscreening aus der Bewertung ausgeschlossen.

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Bei der bibliografischen Literaturrecherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Radium-223-dichlorid nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien wurden bereits alle Treffer im Titel-/Abstractscreening aus der Bewertung ausgeschlossen.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht relevant.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-93 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
1.	EU-CTR 2014-003774-16	A.R.T.I.C. (Association pour la Recherche de Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie). Phase I/II dose-finding, safety and efficacy study of radium-223 dichloride (XOFIGO®) in renal cell carcinoma patients with bone metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003774-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003774-16</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
2.	EU-CTR 2014-003774-16	A.R.T.I.C. Evaluation study of tolerance and efficacy of a treatment with radium-223 in patients with clear cell renal cell carcinoma with bone metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003774-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003774-16</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
3.	clinicaltrials.gov NCT02715583	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. C-Acetate PET/CT Imaging to Evaluate Treatment Changes in Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715583</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
4.	EU-CTR 2016-004484-39 clinicaltrials.gov NCT03188965	AG Bayer. An open-label, first-in-human, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and maximum tolerated dose and / or recommended Phase II dose of the A.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004484-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004484-39</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
5.	clinicaltrials.gov NCT02928029 EU-CTR 2016-002438-58	AG Bayer. A phase 1b/2 trial to evaluate the safety and efficacy of radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in combination with bortezomib and dexamethasone in early relapsed multiple myeloma.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
6.	clinicaltrials.gov NCT02312960 EU-CTR 2014-002407-25	AG Bayer. A Phase 4 long-term follow-up study to define the safety profile of radium-223 dichloride.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
7.	clinicaltrials.gov NCT02582749	Ajjai Alva M. D., Hoosier Cancer Research Network, Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc Bayer Schering Pharma. Androgen Deprivation Therapy +/- Radium-223 Dichloride in Metastatic Prostate Cancer With Bone Metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582749</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
8.	clinicaltrials.gov NCT02283749	Angela Taber M. D., Rhode Island Hospital, The Miriam Hospital, Bayer, Brown University. BrUOG L301 With Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283749</a> (aufgerufen am 15.03.2019)	A1
9.	EU-CTR 2016-001888-36	ARO) Medica Scientia Innovation Research (MedSIR. A phase II clinical trial of radium-223 activity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with asymptomatic progression while on abiraterone acetate or enzalutamide.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001888-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001888-36</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
10.	EU-CTR 2004-000299-15 clinicaltrials.gov NCT00667199 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00004104	AS Algeta. A double-blind, dose-response, phase II, multicentre study of radium-223 (Alpharadin TM) for the palliation of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer patients.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000299-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000299-15</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5/A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
11.	EU-CTR 2005-003680-22 clinicaltrials.gov NCT00337155	ASA Algeta. A double blind, randomised, dose finding, repeat dose, phase II, multicentre study of Alpharadin™ for the treatment of patients with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003680-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003680-22</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5/A1
12.	EU-CTR 2007-006195-11 clinicaltrials.gov NCT00699751	ASA Algeta. A double-blind, randomised, multiple dose, Phase III, multicentre study of Alpharadin in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006195-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006195-11</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
13.	EU-CTR 2009-012189-30 clinicaltrials.gov NCT01070485	ASA Algeta. An open-label Phase IIa, non-randomised, study of Alpharadin in breast cancer patients with bone dominant disease who are no longer considered suitable for endocrine therapy.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012189-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012189-30</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
14.	clinicaltrials.gov NCT02880943	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie. Dose-finding, Safety and Efficacy Study of Radium-223 Dichloride (XOFIGO) in RCC Patients With Bone Metastases. (EIFFEL).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880943</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
15.	clinicaltrials.gov NCT00748046	Bayer. Alpharadin™ (Radium-223 Chloride) Safety and Dosimetry With HRPc That Has Metastasized to the Skeleton.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748046</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
16.	clinicaltrials.gov NCT01070485	Bayer. BAY88-8223, Alpharadin, Breast Cancer Patients With Bone Dominant Disease.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070485</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
17.	clinicaltrials.gov NCT00667199	Bayer. BAY88-8223, Does Response Study in HRPc Patients.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667199</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4



#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
18.	clinicaltrials.gov NCT00337155	Bayer. BAY88-8223, Dose Finding Study in Patients With HRPC. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337155</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
19.	clinicaltrials.gov NCT01798108	Bayer. Dose Escalation Study of Radium-223 Dichloride in Patients With Advanced Skeletal Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798108</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
20.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00004104	Bayer. A Double Blind, Dose Response Phase II, Multicentre Study of Radium 223 (Alpharadin®) for the Palliation of Painful Bone Metastases in Hormone Refractory Prostate Cancer Patients. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00004104">http://www.drks.de/DRKS00004104</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
21.	clinicaltrials.gov NCT02803437	Bayer. Drug Use Investigation of Xofigo, Castration Resistant Prostate Cancer With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803437</a> (aufgerufen am 05.03.2019)	A1
22.	clinicaltrials.gov NCT02331303	Bayer. A Drug Utilization Study of Radium-223 in Sweden. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331303</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
23.	clinicaltrials.gov NCT03188965	Bayer. First-in-human Study of ATR Inhibitor BAY1895344 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03188965">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03188965</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
24.	clinicaltrials.gov NCT03507452 EU-CTR 2017-004052-29	Bayer. First-in-human Study of BAY2287411 Injection, a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate, in Patients With Tumors Known to Express Mesothelin. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03507452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03507452</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
25.	clinicaltrials.gov NCT01929655	Bayer. Japanese BAY88-8223 Monotherapy Phase II Study. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929655</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
26.	clinicaltrials.gov NCT03563014	Bayer. A Local Retrospective Observational Study to Evaluate the Treatment Patterns of mCRPC Patients in Belgium Treated With Radium-223. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563014</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
27.	clinicaltrials.gov NCT03419442	Bayer. Multi-academic Center Study of Xofigo Patients. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
28.	clinicaltrials.gov NCT02899104	Bayer. Navigant Study- Treatment Patterns in mCRPC (Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899104</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
29.	clinicaltrials.gov NCT02450812 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008800	Bayer. Non-interventional Study With Ra-223 Dichloride Assessing Overall Survival and Effectiveness Predictors for mCRPC Patients in a Real Life Setting in Germany. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450812</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
30.	clinicaltrials.gov NCT02141438 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00006475	Bayer. Observational Study for the Evaluation of Long-term Safety of Radium-223 Used for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141438</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
31.	clinicaltrials.gov NCT03325127	Bayer. Outcomes of mCRPC Patients Treated With Ra-223 Concomitant With Abiraterone or Enzalutamide- A Chart Review Study. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325127</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
32.	clinicaltrials.gov NCT02398526 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008811	Bayer. Pain Evaluation in Radium-223 Treated Castration Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398526</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
33.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008811	Bayer. PARABO - Pain Evaluation in Radium-223 (Xofigo®) Treated mCRPC Patients With Bone Metastases - a Non-interventional Study in Nuclear Medicine Centers. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00008811">http://www.drks.de/DRKS00008811</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
34.	clinicaltrials.gov NCT02605356 EU-CTR 2015-000427-82	Bayer. Phase 1b/2 Study Testing Radium-223 Dichloride/Bortezomib/Dexamethasone Combination in Relapsed Multiple Myeloma. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605356</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
35.	clinicaltrials.gov NCT02442063 EU-CTR 2015-000083-34	Bayer. Phase 1b Study of Radium Ra 223 Dichloride in Combination With Paclitaxel in Cancer Subjects With Bone Lesions. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442063</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
36.	clinicaltrials.gov NCT00699751	Bayer. A Phase III Study of Radium-223 Dichloride in Patients With Symptomatic Hormone Refractory Prostate Cancer With Skeletal Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699751</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
37.	clinicaltrials.gov NCT00667537 EU-CTR 2006-006101-88	Bayer. PK in Pts With HRPC & Skeletal Metastes. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667537</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
38.	clinicaltrials.gov NCT00459654	Bayer. A Placebo-controlled Phase II Study of Bone-targeted Radium-223 in Symptomatic Hormone-refractory Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459654</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
39.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00006475	Bayer. Radium-223 Alpha Emitter Agent in Non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for Long-teRm Evaluation. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00006475">http://www.drks.de/DRKS00006475</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
40.	clinicaltrials.gov NCT01618370 EU-CTR 2012-000075-16 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00006460	Bayer. Radium-223 Dichloride (Alpharadin) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00006460">http://www.drks.de/DRKS00006460</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
41.	clinicaltrials.gov NCT01516762 EU-CTR 2011-004469-33	Bayer. Radium-223 Dichloride (BAY88-8223) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516762</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
42.	clinicaltrials.gov NCT01810770	Bayer. Radium-223 Dichloride Asian Population Study in the Treatment of CRPC Patients With Bone Metastasis. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810770</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
43.	clinicaltrials.gov NCT02312960	Bayer. Radium-223 Dichloride Long-term Follow-up Program. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312960</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
44.	clinicaltrials.gov NCT01618370	Bayer. Radium(223) Dichloride (Alpharadin) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618370</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
45.	clinicaltrials.gov NCT02034552	Bayer. A Randomized Phase IIa Efficacy and Safety Study of Radium-223 Dichloride With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
46.	clinicaltrials.gov NCT01565746	Bayer. Safety, Biodistribution, Radiation Dosimetry and Pharmacokinetics Study of BAY88-8223 in Japanese Patients. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565746</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
47.	clinicaltrials.gov NCT02702908	Bayer. Second Primary Cancers in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702908</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
48.	clinicaltrials.gov NCT02023697 EU-CTR 2013-003118-42 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008808	Bayer. Standard Dose Versus High Dose and Versus Extended Standard Dose Radium-223 Dichloride in Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to the Bone. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023697</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
49.	clinicaltrials.gov NCT01106352 EU-CTR 2011-000822-31	Bayer. A Study of Alpharadin With Docetaxel in Patients With Bone Metastasis From Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106352</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
50.	clinicaltrials.gov NCT02258464 EU-CTR 2014-002113-39	Bayer. Study of Radium-223 Dichloride Versus Placebo and Hormonal Treatment as Background Therapy in Subjects With Bone Predominant HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) Negative Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258464</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
51.	clinicaltrials.gov NCT02258451 EU-CTR 2014-002114-23	Bayer. Study of Radium-223 Dichloride Versus Placebo and Treatment With Exemestane Everolimus in Subjects With Bone Predominant HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) Negative Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258451</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
52.	clinicaltrials.gov NCT02928029	Bayer. Study Testing Radium-223 Dichloride in Relapsed Multiple Myeloma.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928029</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
53.	clinicaltrials.gov NCT02518698	Bayer. Treatment Patterns in Castrate Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases in a Medicare Population.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518698</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
54.	clinicaltrials.gov NCT02729103	Bayer. Treatment Patterns in Metastatic Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
55.	clinicaltrials.gov NCT03315260	Bayer. Treatment Satisfaction With Ra-223 in Japan.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315260</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
56.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008800	Bayer. URANIS -Data Collection in Urological Centers During Treatment With Ra-223 Dichloride (Xofigo) Within the Framework of a Non-interventional Study Assessing Overall Survival (OS) and Effectiveness Predictors of Ra- 223 Dichloride (Xofigo) Treated Chemotherapy naïve mCRPC Patients in a Real Life Setting in Germany.  Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00008800">http://www.drks.de/DRKS00008800</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
57.	clinicaltrials.gov NCT02043678 EU-CTR 2013-003438-33 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00005832	Bayer, Janssen Research, Development L. L. C. Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Compared to Placebo and Abiraterone Acetate for Men With Cancer of the Prostate When Medical or Surgical Castration Does Not Work and When the Cancer Has Spread to the Bone, Has Not Been Treated With Chemotherapy and is Causing no or Only Mild Symptoms.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043678</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
58.	clinicaltrials.gov NCT02788409	Bayer, Solutions R. T. I. Health. Incidence of Second Primary Malignancies in Castration-Resistant Prostate Cancer: An Observational Retrospective Cohort Study in the US.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788409</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
59.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00005832	Bayer AG. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Radium-223 Dichloride in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone/Prednisolone in the Treatment of Asymptomatic or Mildly Symptomatic Chemotherapy-naïve Subjects With Bone Predominant Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer(CRPC). Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00005832">http://www.drks.de/DRKS00005832</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
60.	EU-CTR 2014-002407-25	Bayer A. G. A clinical trial to assess the long term safety of radium-223 dichloride. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
61.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00006391	Bayer A. G. A Re-treatment Safety Study of Radium-223 Dichloride in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer With Bone Metastases Who Received an Initial Course of Six Doses of Radium-223 Dichloride 50 kBq/kg Every Four Weeks. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00006391">http://www.drks.de/DRKS00006391</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
62.	EU-CTR 2013-003438-33	Bayer A. G. A study investigating the safety of radium-223 dichloride with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone given to patients with castration-resistant prostate cancer that has spread to bone, and who never had chemotherapy before. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003438-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003438-33</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
63.	EU-CTR 2016-002438-58	Bayer A. G. A study to evaluate the safety and efficacy of study drug radium-223 dichloride when given in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma that has recurred. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
64.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008808	Bayer A. G. A Three Arm Randomized, Open-label Phase II Study of Radium-223 Dichloride 50 kBq/kg (55 kBq/kg After Implementation of NIST Update) Versus 80 kBq/kg (88 kBq/kg After Implementation of NIST Update), and Versus 50 kBq/kg (55 kBq/kg After Implementation of NIST Update) in an Extended Dosing Schedule in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to the Bone.  Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00008808">http://www.drks.de/DRKS00008808</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
65.	EU-CTR 2012-000075-16	Bayer HealthCare A. G. Radium-223 Dichloride in the treatment of patients diagnosed with prostate cancer that has spread to the bone.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000075-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000075-16</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
66.	EU-CTR 2014-000273-39	Belfast Health, Social Care Trust. Trial investigating hormone injections, external beam radiotherapy and intravenous radionuclide injection in patients with advanced prostate cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
67.	clinicaltrials.gov NCT02656563	Canadian Urology Research Consortium, Bayer. Radium 223 Following Intermittent ADT.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656563</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
68.	clinicaltrials.gov NCT02225704	Cancer Trials Ireland. Radium-223 in Combination With Enzalutamide.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225704</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
69.	clinicaltrials.gov NCT02507570	Carolina Research Professionals L. L. C., Astellas Pharma Inc. Open Label Phase Two Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium Ra 223 Dichloride in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Symptomatic Bone Metastasis.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
70.	clinicaltrials.gov NCT02097303	Carolina Research Professionals L. L. C., Bayer. Open Label Phase Two Trial of Radium Ra 223 Dichloride With Concurrent Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Symptomatic Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Bone Metastasis.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097303</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
71.	clinicaltrials.gov NCT03414437	Carolina Research Professionals L. L. C., Bayer. Post-eRADicAte - A Long Term Follow up of Subjects That Completed the eRADicAte Study (NCT 02097303).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414437</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
72.	clinicaltrials.gov NCT02981797	Center H. Lee Moffitt Cancer, Research Institute, Bayer. Assess Gamma H2AX Positivity in Circulating Prostate Cancer Cells Before and After Radium 223.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981797</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
73.	clinicaltrials.gov NCT01833520	Center M. D. Anderson Cancer, Bayer. Phase I Dose Escalation of Monthly Intravenous Ra-223 Dichloride in Osteosarcoma.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833520</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
74.	clinicaltrials.gov NCT02366130	Center M. D. Anderson Cancer, Bayer. Trial of Ra-223 Dichloride in Combination With Hormonal Therapy and Denosumab in the Treatment of Patients With Hormone-Positive Bone-Dominant Metastatic Breast Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366130</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
75.	clinicaltrials.gov NCT02135484	Center M. D. Anderson Cancer, Bayer, Prostate Cancer Foundation. Radium 223 in Castrate Resistant Prostate Cancer Bone Metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135484</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
76.	clinicaltrials.gov NCT03458559 EU-CTR 2017-000699-27	Center VU University Medical. Repeated Rhenium-188-HEDP versus Radium-223-chloride in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer; the RARE trial.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1



#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
77.	EU-CTR 2017-000699-27	Center V. U. University Medical. A comparison of the radiopharmaceuticals rhenium-188-HEDP versus radium-223-chloride in patients with advanced prostate cancer refractory to hormonal therapy; the RaRe trial.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
78.	clinicaltrials.gov NCT03458559	Center V. U. University Medical. Rhenium-188-HEDP vs. Radium-223-chloride in Patients With Advanced Prostate Cancer Refractory to Hormonal Therapy.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458559</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
79.	clinicaltrials.gov NCT02925702	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas Carlos, III, Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud. PRORADIUM: Prospective Multi-centre Study of Prognostic Factors in CRPC Patients Treated With Radium-223.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925702</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
80.	clinicaltrials.gov NCT03075735	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas Carlos, III, Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. Prospective Multicentre Cohort Study PROREPAIR-B (mCRPC).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
81.	clinicaltrials.gov NCT03361735	City of Hope Medical Center. Radium Ra 223 Dichloride, Hormone Therapy and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361735</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
82.	clinicaltrials.gov NCT02406521	Dana-Farber Cancer Institute, Bayer. Exploratory Study of Radium-223 and VEGF-Targeted Therapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma and Bone Mets.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406521</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
83.	clinicaltrials.gov NCT03093428	Dana-Farber Cancer Institute, Merck Sharp, Dohme Corp. Study Evaluating the Addition of Pembrolizumab to Radium-223 in mCRPC.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093428</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
84.	clinicaltrials.gov NCT02204943	Duke University, Bayer. Pharmacodynamic Study of Radium-223 in Men With Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204943</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
85.	clinicaltrials.gov NCT02456571	Duke University, Janssen Research, Development L. L. C. CTC Immune Checkpoint. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
86.	ICTRP SEARCH PORTAL NTR7588	Erasmus Medical Center Department of Medical Oncology. Response measurement study in metastatic castration-resistant prostate cancer patients, treated with radium-223, to improve early response evaluation and understand the radium-223 induced immune response. Verfügbar unter: <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=7588">http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=7588</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
87.	EU-CTR 2014-001787-36	European Organisation for Research, Treatment of Cancer. A Randomized multicenter phase III trial comparing enzalutamide vs. a combination of Ra223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic castration resistant prostate cancer patients metastatic to bone. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001787-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001787-36</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
88.	clinicaltrials.gov NCT02194842	European Organisation for Research, Treatment of Cancer EORTC, Bayer, Astellas Pharma Europe Ltd, Academic, Community Cancer Research United, Cancer Trials Ireland, Unicancer, Canadian Urologic Oncology Group. Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
89.	EU-CTR 2013-004879-13	Freiburg Universitätsklinikum. $\alpha$ -RT; Phase II open-label study to evaluate the efficacy and safety of Radium-223 dichloride in combination with external beam radiotherapy (EBRT) vs. EBRT alone in the treatment of advanced castration resistant prostatecarcinoma with limited bone metastases. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004879-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004879-13</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
90.	clinicaltrials.gov NCT02390934 EU-CTR 2014-001070-34	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris. Efficacy of Radium 223 in Radioactive Iodine Refractory Bone Metastases From Differentiated Thyroid Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390934</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
91.	clinicaltrials.gov NCT02814669 EU-CTR 2015-003606-17	Hoffmann-La Roche. Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814669</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
92.	clinicaltrials.gov NCT02903160	Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Sanofi, Bayer. Prostate Cancer Intensive, Non-Cross Reactive Therapy (PRINT) for Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
93.	clinicaltrials.gov NCT03230734 EU-CTR 2016-004452-29	IRCCS ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (IRST) S.R.L. Randomized, multicentre phase II trial of the sequencing of Radium-223 and Docetaxel plus prednisone in symptomatic bone-only metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004452-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004452-29</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
94.	EU-CTR 2013-004850-97	Ireland Cancer Trials. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
95.	clinicaltrials.gov NCT03230734	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori. Sequencing of Radium-223 and Docetaxel in Symptomatic Bone-only Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230734</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
96.	ICTRP SEARCH PORTAL JPRN- UMIN000024274	Keio University Hospital. Optimization of Ra-223 imaging protocol using gamma cameras for therapeutic and prognostic evaluation in prostate cancer patients metastatic to bone treated with Ra-223 dichloride <Acronym />.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027951">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027951</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
97.	ICTRP SEARCH PORTAL KCT0002909	Korea Cancer Center Hospital. Changes in 18F-NaF PET/CT and 18F-FDG PET/CT after 223Ra Dichloride Treatment in Patients with Breast Cancer with Osseous Metastases.  Verfügbar unter: <a href="http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11385">http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11385</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
98.	ICTRP SEARCH PORTAL KCT0002899	Korea Cancer Center Hospital. Changes in 18F-NaF PET/CT and 18F-FDG PET/CT after 223Ra Dichloride Treatment in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer with Osseous Metastases.  Verfügbar unter: <a href="http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=10241">http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=10241</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
99.	ICTRP SEARCH PORTAL KCT0002905	Korea Cancer Center Hospital. Changes in 18F-NaF PET/CT and 18F-FDG PET/CT after 223Ra Dichloride Treatment in Patients With Locally Recurrent of Metastatic Osteosarcoma.  Verfügbar unter: <a href="http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11389">http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11389</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
100.	clinicaltrials.gov NCT02346526	Massachusetts General Hospital, Bayer. A Biomarker Study of Standard-of-care Radium-223 Chloride for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346526</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
101.	clinicaltrials.gov NCT03677076	Medical University of South Carolina. Clonal Emergence and Regression During Radium-223 Therapy for Metastatic Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677076</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
102.	EU-CTR 2016-002036-32	Medivation Inc a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. TALAPRO 1: A PHASE 2, OPEN LABEL, RESPONSE RATE STUDY OF TALAZOPARIB IN MEN WITH DNA REPAIR DEFECTS AND METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER WHO PREVIOUSLY RECEIVED TAXANE BASED CHEMOTHERAPY AND PROGRESSED ON AT LEAST 1 NOVEL HORMONAL AGENT (ENZALUTAMIDE AND/OR ABIRATERONE ACETATE/PREDNISONE).  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002036-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2016-002036-32</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
103.	clinicaltrials.gov NCT03002220	MedSir, Bayer. Trial of Rad-223 Activity in Asymptomatic Patients With mCRPC While on Abiraterone or Enzalutamide Besides AR-V7 Status.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
104.	clinicaltrials.gov NCT03574571 EU-CTR 2018-002944-10	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Bayer. A Study to Test Radium-223 With Docetaxel in Patients With Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574571</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
105.	clinicaltrials.gov NCT02278055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, University of North Carolina, New York-Presbyterian Hospital Cornell Medical Center. Non-Randomized Trial Assessing Pain Efficacy With Radium-223 in Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278055</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
106.	ICTRP SEARCH PORTAL JPRN- UMIN000026876	Nagoya University Graduate School of Medicine. Evaluation of the accumulation in 223Ra (Xofigo) therapy to patients with castration-resistant prostate cancer having bone metastases and determination of a suitable methodology for planar and SPECT imagings with 223Ra.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030780">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open- bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030780</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
107.	clinicaltrials.gov NCT03317392	National Cancer Institute. Olaparib and Radium Ra 223 Dichloride in Treating Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Spread to the Bone.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317392</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
108.	ICTRP SEARCH PORTAL JPRN- UMIN000023897	National Hospital Organization Saitama Hospital. Prospective study of evaluating the efficacy and safety of Radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027376">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027376</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
109.	ICTRP SEARCH PORTAL NTR5075	Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital. Registry of Treatment Outcomes in a non-study population of Symptomatic Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated with Radium-223 (ROTOR-registry).  Verfügbar unter: <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5075">http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5075</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
110.	ICTRP SEARCH PORTAL NCT03305224 (UMIN000029422)	Osaka City University Graduate School of Medicine. The study of combination therapy with radium-223 and enzalutamide in Osaka City University.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032035">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032035</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
111.	ICTRP SEARCH PORTAL ISRCTN12835467	Ospedale Civile "Spirito Santo. Analysis of the efficacy and safety of Radium223 in men with advanced prostate cancer.  Verfügbar unter: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN12835467">http://isrctn.com/ISRCTN12835467</a> (aufgerufen am 15.03.2019)	A1/A5
112.	clinicaltrials.gov NCT01695044	Progenics Pharmaceuticals Inc. A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
113.	clinicaltrials.gov NCT03247010	Rigshospitalet Denmark. Bone Marrow Suppression and Recovery During Radionuclide Treatment.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247010</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
114.	clinicaltrials.gov NCT03011749	Rigshospitalet Denmark. Value of FLT PET/CT in Radium-223 Therapy of mCRPC Patients.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011749</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
115.	EU-CTR 2016-002184-34	Rigshospitalet Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine & PET. Phase II trial: uPAR-PET/CT in Radium-223- dichloride treatment of patients with metastatic castration- resistant prostate cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002184-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2016-002184-34</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4/A5
116.	ICTRP SEARCH PORTAL JPRN- UMIN000024201	Saitama Medical University. Evaluation of effects of Ra-223 chloride therapy for bone metastasis of prostate cancer by quantitative bone SPECT/CT.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027598">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open- bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027598</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
117.	ICTRP SEARCH PORTAL ISRCTN92755158	Sheffield Teaching Hospitals N. H. S. Trust. Capecitabine oral chemotherapy with radium-223 in breast cancer patients with bone metastases (CARBON).  Verfügbar unter: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN92755158">http://isrctn.com/ISRCTN92755158</a> (aufgerufen am 15.03.2019)	A1
118.	clinicaltrials.gov NCT03076203	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University, Janssen L. P., Prostate Cancer Clinical Trials Consortium, Bayer, Thomas Jefferson University. Phase IB Trial of Radium-223 and Niraparib in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer (NiraRad).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076203</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
119.	clinicaltrials.gov NCT02396368	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. A Study of Radium-223 in Combination With Tasquinimod in Bone-only Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396368</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
120.	clinicaltrials.gov NCT02463799	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. Study of Sipuleucel-T W/ or W/O Radium-223 in Men With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Bone-MCRPC.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463799</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
121.	clinicaltrials.gov NCT03062254	Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital. Metabolic Change in Prostate Cancer Bone Metastases on 68Ga-HBED-CC- PSMA PET/CT Following Radium-223 Therapy.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062254">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062254</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
122.	clinicaltrials.gov NCT02429804	Stanford University, National Cancer Institute. NaF/FDG PET/MRI in Measuring Response to Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429804</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
123.	clinicaltrials.gov NCT02844647	Sunnybrook Health Sciences Centre. Hyperpolarized Carbon-13 Imaging of Metastatic Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844647</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
124.	clinicaltrials.gov NCT03305224	Taro Iguchi Md Phd, Bayer Yakuhin Ltd, Osaka City University. The Combination Therapy With Ra-223 and Enzalutamide. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
125.	clinicaltrials.gov NCT03223597	The Netherlands Cancer Institute, Bayer. Registry of Treatment Outcomes of Symptomatic Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223597</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
126.	clinicaltrials.gov NCT03223727	The Netherlands Cancer Institute, Bayer. Treatment Outcomes in a Non-study Population of Symptomatic mCRPC Patients Treated With Radium-223. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223727</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
127.	EU-CTR 2013-004055-20	The Royal Marsden Foundation Trust, The Institute for Cancer Research. Radium-223: evaluation of activity and surrogate response. Verfügbar unter: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN17805587">http://isrctn.com/ISRCTN17805587</a> (aufgerufen am 15.03.2019)	A4
128.	EU-CTR 2013-004055-20	The Royal Marsden N. H. S. Foundation Trust, The Institute of Cancer Research. A phase II study assessing whether biological markers can be used to determine response to treatment with radium-223 in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4



#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
129.	clinicaltrials.gov NCT03368989	The University of Texas Health Science Center Houston. The Effects of Radium-223 Dichloride Therapy on Radionuclide Bone Scan Lesions. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368989</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
130.	EU-CTR 2014-000273-39	Trust Belfast Health and Social Care. Neo-adjuvant Androgen Deprivation Therapy, Pelvic Radiotherapy and Radium-223 for new presentation T1-4 N0/1 M1B adenocarcinoma of prostate (ADRRAD Trial). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
131.	EU-CTR 2013-004055-20	Trust The Royal Marsden NHS Foundation. A phase II randomised trial of biomarkers to assess (dose-) response in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with radium-223. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4/A5
132.	clinicaltrials.gov NCT03737370	Tufts Medical Center, Bayer, Lahey Clinic. Fractionated Docetaxel and Radium 223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737370</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
133.	clinicaltrials.gov NCT03432949	University Health Network Toronto, Bayer. Radium-223 Combined With Dexamethasone as First-line Therapy in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
134.	clinicaltrials.gov NCT02484339	University Hospital Freiburg. Treatment of Advanced Castration Resistant Prostate Carcinoma With Limited Bone Metastases ( $\alpha$ -RT). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484339</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
135.	clinicaltrials.gov NCT03208712	University of Michigan Cancer Center. Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208712</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
136.	clinicaltrials.gov NCT03344211	University of Southern California, National Cancer Institute. Enzalutamide With or Without Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
137.	clinicaltrials.gov NCT03707184	University of Utah. Fluciclovine F18 PET/CT Imaging in Assessing Hormone-Naive Men With Prostate Cancer That Has Spread to the Bone. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707184</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
138.	clinicaltrials.gov NCT02199197	University of Utah. Radium Ra 223 With Enzalutamide Compared to Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
139.	clinicaltrials.gov NCT03304418	University of Utah, Bayer. Radium-223 and Radiotherapy in Hormone-Naïve Men With Oligometastatic Prostate Cancer to Bone. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304418</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
140.	EU-CTR 2014-002833-70	UZLeuven. Radium-223 in patients with PSA progression and without clinical metastases following maximal local therapy: a pilot study. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002833-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2014-002833-70</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht relevant.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Tabelle 4-94 (Anhang): Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund - nicht randomisierten vergleichenden Studien

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
1.	EU-CTR 2014-003774-16	A.R.T.I.C. (Association pour la Recherche de Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie). Phase I/II dose-finding, safety and efficacy study of radium-223 dichloride (XOFIGO®) in renal cell carcinoma patients with bone metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003774-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003774-16</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
2.	EU-CTR 2014-003774-16	A.R.T.I.C. Evaluation study of tolerance and efficacy of a treatment with radium-223 in patients with clear cell renal cell carcinoma with bone metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003774-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003774-16</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
3.	clinicaltrials.gov NCT02715583	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania. C-Acetate PET/CT Imaging to Evaluate Treatment Changes in Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02715583</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
4.	EU-CTR 2016-004484-39 clinicaltrials.gov NCT03188965	AG Bayer. An open-label, first-in-human, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and maximum tolerated dose and / or recommended Phase II dose of the A.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004484-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004484-39</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
5.	clinicaltrials.gov NCT02928029 EU-CTR 2016-002438-58	AG Bayer. A phase 1b/2 trial to evaluate the safety and efficacy of radium-223 dichloride (BAY 88-8223) in combination with bortezomib and dexamethasone in early relapsed multiple myeloma.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
6.	clinicaltrials.gov NCT02312960  EU-CTR 2014-002407-25	AG Bayer. A Phase 4 long-term follow-up study to define the safety profile of radium-223 dichloride.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
7.	clinicaltrials.gov NCT02582749	Ajjai Alva M. D., Hoosier Cancer Research Network, Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc Bayer Schering Pharma. Androgen Deprivation Therapy +/- Radium-223 Dichloride in Metastatic Prostate Cancer With Bone Metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582749</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
8.	clinicaltrials.gov NCT02283749	Angela Taber M. D., Rhode Island Hospital, The Miriam Hospital, Bayer, Brown University. BrUOG L301 With Non-Small Cell Lung Cancer and Bone Metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283749</a> (aufgerufen am 15.03.2019)	A1
9.	EU-CTR 2016-001888-36	ARO) Medica Scientia Innovation Research (MedSIR. A phase II clinical trial of radium-223 activity in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with asymptomatic progression while on abiraterone acetate or enzalutamide.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001888-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001888-36</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
10.	EU-CTR 2004-000299-15  clinicaltrials.gov NCT00667199  ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00004104	AS Algeta. A double-blind, dose-response, phase II, multicentre study of radium-223 (Alpharadin TM ) for the palliation of painful bone metastases in hormone refractory prostate cancer patients.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000299-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000299-15</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5/A1
11.	EU-CTR 2005-003680-22  clinicaltrials.gov NCT00337155	ASA Algeta. A double blind, randomised, dose finding, repeat dose, phase II, multicentre study of Alpharadin TM for the treatment of patients with hormone refractory prostate cancer and skeletal metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003680-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003680-22</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5/A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
12.	EU-CTR 2007-006195-11 clinicaltrials.gov NCT00699751	ASA Algeta. A double-blind, randomised, multiple dose, Phase III, multicentre study of Alpharadin in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006195-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006195-11</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
13.	EU-CTR 2009-012189-30 clinicaltrials.gov NCT01070485	ASA Algeta. An open-label Phase IIa, non-randomised, study of Alpharadin in breast cancer patients with bone dominant disease who are no longer considered suitable for endocrine therapy.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012189-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012189-30</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
14.	clinicaltrials.gov NCT02880943	Association Pour La Recherche des Thérapeutiques Innovantes en Cancérologie. Dose-finding, Safety and Efficacy Study of Radium-223 Dichloride (XOFIGO) in RCC Patients With Bone Metastases. (EIFFEL).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880943</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
15.	clinicaltrials.gov NCT00748046	Bayer. Alpharadin™ (Radium-223 Chloride) Safety and Dosimetry With HRPC That Has Metastasized to the Skeleton.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00748046</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
16.	clinicaltrials.gov NCT01070485	Bayer. BAY88-8223, Alpharadin, Breast Cancer Patients With Bone Dominant Disease.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01070485</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
17.	clinicaltrials.gov NCT00667199	Bayer. BAY88-8223, Does Response Study in HRPC Patients.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667199">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667199</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
18.	clinicaltrials.gov NCT00337155	Bayer. BAY88-8223, Dose Finding Study in Patients With HRPC.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337155</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
19.	clinicaltrials.gov NCT01798108	Bayer. Dose Escalation Study of Radium-223 Dichloride in Patients With Advanced Skeletal Metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798108</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
20.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00004104	Bayer. A Double Blind, Dose Response Phase II, Multicentre Study of Radium 223 (Alpharadin®) for the Palliation of Painful Bone Metastases in Hormone Refractory Prostate Cancer Patients. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00004104">http://www.drks.de/DRKS00004104</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
21.	clinicaltrials.gov NCT02803437	Bayer. Drug Use Investigation of Xofigo, Castration Resistant Prostate Cancer With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803437</a> (aufgerufen am 05.03.2019)	A1
22.	clinicaltrials.gov NCT02331303	Bayer. A Drug Utilization Study of Radium-223 in Sweden. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02331303</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
23.	clinicaltrials.gov NCT03188965	Bayer. First-in-human Study of ATR Inhibitor BAY1895344 in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. Verfügbar unter: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03188965">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03188965</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
24.	clinicaltrials.gov NCT03507452 EU-CTR 2017-004052-29	Bayer. First-in-human Study of BAY2287411 Injection, a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate, in Patients With Tumors Known to Express Mesothelin. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03507452">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03507452</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
25.	clinicaltrials.gov NCT01929655	Bayer. Japanese BAY88-8223 Monotherapy Phase II Study. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929655</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
26.	clinicaltrials.gov NCT03563014	Bayer. A Local Retrospective Observational Study to Evaluate the Treatment Patterns of mCRPC Patients in Belgium Treated With Radium-223. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563014</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
27.	clinicaltrials.gov NCT03419442	Bayer. Multi-academic Center Study of Xofigo Patients. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03419442</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
28.	clinicaltrials.gov NCT02899104	Bayer. Navigant Study- Treatment Patterns in mCRPC (Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02899104</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
29.	clinicaltrials.gov NCT02450812 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008800	Bayer. Non-interventional Study With Ra-223 Dichloride Assessing Overall Survival and Effectiveness Predictors for mCRPC Patients in a Real Life Setting in Germany. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02450812</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
30.	clinicaltrials.gov NCT02141438 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00006475	Bayer. Observational Study for the Evaluation of Long-term Safety of Radium-223 Used for the Treatment of Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141438</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
31.	clinicaltrials.gov NCT03325127	Bayer. Outcomes of mCRPC Patients Treated With Ra-223 Concomitant With Abiraterone or Enzalutamide- A Chart Review Study. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325127</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
32.	clinicaltrials.gov NCT02398526 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008811	Bayer. Pain Evaluation in Radium-223 Treated Castration Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02398526</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
33.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008811	Bayer. PARABO - Pain Evaluation in Radium-223 (Xofigo®) Treated mCRPC Patients With Bone Metastases - a Non-interventional Study in Nuclear Medicine Centers. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00008811">http://www.drks.de/DRKS00008811</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
34.	clinicaltrials.gov NCT02605356 EU-CTR 2015-000427-82	Bayer. Phase 1b/2 Study Testing Radium-223 Dichloride/Bortezomib/Dexamethasone Combination in Relapsed Multiple Myeloma. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605356</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
35.	clinicaltrials.gov NCT02442063 EU-CTR 2015-000083-34	Bayer. Phase Ib Study of Radium Ra 223 Dichloride in Combination With Paclitaxel in Cancer Subjects With Bone Lesions. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442063">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442063</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
36.	clinicaltrials.gov NCT00699751	Bayer. A Phase III Study of Radium-223 Dichloride in Patients With Symptomatic Hormone Refractory Prostate Cancer With Skeletal Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00699751</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
37.	clinicaltrials.gov NCT00667537 EU-CTR 2006-006101-88	Bayer. PK in Pts With HRPc & Skeletal Metastes. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667537">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667537</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
38.	clinicaltrials.gov NCT00459654	Bayer. A Placebo-controlled Phase II Study of Bone-targeted Radium-223 in Symptomatic Hormone-refractory Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459654">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459654</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
39.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00006475	Bayer. Radium-223 Alpha Emitter Agent in Non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for Long-teRm Evaluation. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00006475">http://www.drks.de/DRKS00006475</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
40.	clinicaltrials.gov NCT01618370 EU-CTR 2012-000075-16 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00006460	Bayer. Radium-223 Dichloride (Alpharadin) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00006460">http://www.drks.de/DRKS00006460</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
41.	clinicaltrials.gov NCT01516762 EU-CTR 2011-004469-33	Bayer. Radium-223 Dichloride (BAY88-8223) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01516762</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
42.	clinicaltrials.gov NCT01810770	Bayer. Radium-223 Dichloride Asian Population Study in the Treatment of CRPC Patients With Bone Metastasis. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810770</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
43.	clinicaltrials.gov NCT02312960	Bayer. Radium-223 Dichloride Long-term Follow-up Program. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02312960</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
44.	clinicaltrials.gov NCT01618370	Bayer. Radium(223) Dichloride (Alpharadin) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01618370</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1



#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
45.	clinicaltrials.gov NCT02034552	Bayer. A Randomized Phase IIa Efficacy and Safety Study of Radium-223 Dichloride With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034552</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
46.	clinicaltrials.gov NCT01565746	Bayer. Safety, Biodistribution, Radiation Dosimetry and Pharmacokinetics Study of BAY88-8223 in Japanese Patients. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565746</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
47.	clinicaltrials.gov NCT02702908	Bayer. Second Primary Cancers in Patients With Castration Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702908">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702908</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
48.	clinicaltrials.gov NCT02023697 EU-CTR 2013-003118-42 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008808	Bayer. Standard Dose Versus High Dose and Versus Extended Standard Dose Radium-223 Dichloride in Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to the Bone. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02023697</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
49.	clinicaltrials.gov NCT01106352 EU-CTR 2011-000822-31	Bayer. A Study of Alpharadin With Docetaxel in Patients With Bone Metastasis From Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106352</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
50.	clinicaltrials.gov NCT02258464 EU-CTR 2014-002113-39	Bayer. Study of Radium-223 Dichloride Versus Placebo and Hormonal Treatment as Background Therapy in Subjects With Bone Predominant HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) Negative Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258464">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258464</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
51.	clinicaltrials.gov NCT02258451 EU-CTR 2014-002114-23	Bayer. Study of Radium-223 Dichloride Versus Placebo and Treatment With Exemestane Everolimus in Subjects With Bone Predominant HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) Negative Hormone Receptor Positive Metastatic Breast Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258451</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
52.	clinicaltrials.gov NCT02928029	Bayer. Study Testing Radium-223 Dichloride in Relapsed Multiple Myeloma. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02928029</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
53.	clinicaltrials.gov NCT02518698	Bayer. Treatment Patterns in Castrate Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases in a Medicare Population. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518698</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
54.	clinicaltrials.gov NCT02729103	Bayer. Treatment Patterns in Metastatic Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729103</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
55.	clinicaltrials.gov NCT03315260	Bayer. Treatment Satisfaction With Ra-223 in Japan. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315260</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
56.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008800	Bayer. URANIS -Data Collection in Urological Centers During Treatment With Ra-223 Dichloride (Xofigo) Within the Framework of a Non-interventional Study Assessing Overall Survival (OS) and Effectiveness Predictors of Ra- 223 Dichloride (Xofigo) Treated Chemotherapy naïve mCRPC Patients in a Real Life Setting in Germany. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00008800">http://www.drks.de/DRKS00008800</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
57.	clinicaltrials.gov NCT02043678 EU-CTR 2013-003438-33 ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00005832	Bayer, Janssen Research, Development L. L. C. Radium-223 Dichloride and Abiraterone Acetate Compared to Placebo and Abiraterone Acetate for Men With Cancer of the Prostate When Medical or Surgical Castration Does Not Work and When the Cancer Has Spread to the Bone, Has Not Been Treated With Chemotherapy and is Causing no or Only Mild Symptoms. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043678">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043678</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
58.	clinicaltrials.gov NCT02788409	Bayer, Solutions R. T. I. Health. Incidence of Second Primary Malignancies in Castration-Resistant Prostate Cancer: An Observational Retrospective Cohort Study in the US. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788409</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
59.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00005832	Bayer AG. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Radium-223 Dichloride in Combination With Abiraterone Acetate and Prednisone/Prednisolone in the Treatment of Asymptomatic or Mildly Symptomatic Chemotherapy-naïve Subjects With Bone Predominant Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer(CRPC). Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00005832">http://www.drks.de/DRKS00005832</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
60.	EU-CTR 2014-002407-25	Bayer A. G. A clinical trial to assess the long term safety of radium-223 dichloride. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002407-25</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
61.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00006391	Bayer A. G. A Re-treatment Safety Study of Radium-223 Dichloride in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer With Bone Metastases Who Received an Initial Course of Six Doses of Radium-223 Dichloride 50 kBq/kg Every Four Weeks. Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00006391">http://www.drks.de/DRKS00006391</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
62.	EU-CTR 2013-003438-33	Bayer A. G. A study investigating the safety of radium-223 dichloride with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone given to patients with castration-resistant prostate cancer that has spread to bone, and who never had chemotherapy before. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003438-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003438-33</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
63.	EU-CTR 2016-002438-58	Bayer A. G. A study to evaluate the safety and efficacy of study drug radium-223 dichloride when given in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma that has recurred. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002438-58</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
64.	ICTRP SEARCH PORTAL DRKS00008808	Bayer A. G. A Three Arm Randomized, Open-label Phase II Study of Radium-223 Dichloride 50 kBq/kg (55 kBq/kg After Implementation of NIST Update) Versus 80 kBq/kg (88 kBq/kg After Implementation of NIST Update), and Versus 50 kBq/kg (55 kBq/kg After Implementation of NIST Update) in an Extended Dosing Schedule in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to the Bone.  Verfügbar unter: <a href="http://www.drks.de/DRKS00008808">http://www.drks.de/DRKS00008808</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
65.	EU-CTR 2012-000075-16	Bayer HealthCare A. G. Radium-223 Dichloride in the treatment of patients diagnosed with prostate cancer that has spread to the bone.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000075-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000075-16</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
66.	EU-CTR 2014-000273-39	Belfast Health, Social Care Trust. Trial investigating hormone injections, external beam radiotherapy and intravenous radionuclide injection in patients with advanced prostate cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
67.	clinicaltrials.gov NCT02656563	Canadian Urology Research Consortium, Bayer. Radium 223 Following Intermittent ADT.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656563">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656563</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
68.	clinicaltrials.gov NCT02225704	Cancer Trials Ireland. Radium-223 in Combination With Enzalutamide.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225704">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225704</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
69.	clinicaltrials.gov NCT02507570	Carolina Research Professionals L. L. C., Astellas Pharma Inc. Open Label Phase Two Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium Ra 223 Dichloride in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Symptomatic Bone Metastasis.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507570</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
70.	clinicaltrials.gov NCT02097303	Carolina Research Professionals L. L. C., Bayer. Open Label Phase Two Trial of Radium Ra 223 Dichloride With Concurrent Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Symptomatic Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Subjects With Bone Metastasis.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097303</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
71.	clinicaltrials.gov NCT03414437	Carolina Research Professionals L. L. C., Bayer. Post-eRADicAte - A Long Term Follow up of Subjects That Completed the eRADicAte Study (NCT 02097303).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03414437</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
72.	clinicaltrials.gov NCT02981797	Center H. Lee Moffitt Cancer, Research Institute, Bayer. Assess Gamma H2AX Positivity in Circulating Prostate Cancer Cells Before and After Radium 223.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981797">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981797</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
73.	clinicaltrials.gov NCT01833520	Center M. D. Anderson Cancer, Bayer. Phase I Dose Escalation of Monthly Intravenous Ra-223 Dichloride in Osteosarcoma.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01833520</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
74.	clinicaltrials.gov NCT02366130	Center M. D. Anderson Cancer, Bayer. Trial of Ra-223 Dichloride in Combination With Hormonal Therapy and Denosumab in the Treatment of Patients With Hormone-Positive Bone-Dominant Metastatic Breast Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366130</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
75.	clinicaltrials.gov NCT02135484	Center M. D. Anderson Cancer, Bayer, Prostate Cancer Foundation. Radium 223 in Castrate Resistant Prostate Cancer Bone Metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135484</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
76.	clinicaltrials.gov NCT03458559 EU-CTR 2017-000699-27	Center VU University Medical. Repeated Rhenium-188-HEDP versus Radium-223-chloride in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer; the RARE trial.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
77.	EU-CTR 2017-000699-27	Center V. U. University Medical. A comparison of the radiopharmaceuticals rhenium-188-HEDP versus radium-223-chloride in patients with advanced prostate cancer refractory to hormonal therapy; the RaRe trial.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000699-27</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
78.	clinicaltrials.gov NCT03458559	Center V. U. University Medical. Rhenium-188-HEDP vs. Radium-223-chloride in Patients With Advanced Prostate Cancer Refractory to Hormonal Therapy.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458559</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
79.	clinicaltrials.gov NCT02925702	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas Carlos, III, Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud. PRORADIUM: Prospective Multi-centre Study of Prognostic Factors in CRPC Patients Treated With Radium-223.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02925702</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
80.	clinicaltrials.gov NCT03075735	Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas Carlos, III, Fundación Pública Andaluza para la Investigación de Málaga en Biomedicina y Salud, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. Prospective Multicentre Cohort Study PROREPAIR-B (mCRPC).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075735</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
81.	clinicaltrials.gov NCT03361735	City of Hope Medical Center. Radium Ra 223 Dichloride, Hormone Therapy and Stereotactic Body Radiation Therapy in Treating Patients With Metastatic Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361735">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361735</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
82.	clinicaltrials.gov NCT02406521	Dana-Farber Cancer Institute, Bayer. Exploratory Study of Radium-223 and VEGF-Targeted Therapy in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma and Bone Mets.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406521</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
83.	clinicaltrials.gov NCT03093428	Dana-Farber Cancer Institute, Merck Sharp, Dohme Corp. Study Evaluating the Addition of Pembrolizumab to Radium-223 in mCRPC.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093428</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
84.	clinicaltrials.gov NCT02204943	Duke University, Bayer. Pharmacodynamic Study of Radium-223 in Men With Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02204943</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
85.	clinicaltrials.gov NCT02456571	Duke University, Janssen Research, Development L. L. C. CTC Immune Checkpoint. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456571</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
86.	ICTRP SEARCH PORTAL NTR7588	Erasmus Medical Center Department of Medical Oncology. Response measurement study in metastatic castration-resistant prostate cancer patients, treated with radium-223, to improve early response evaluation and understand the radium-223 induced immune response. Verfügbar unter: <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=7588">http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=7588</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
87.	EU-CTR 2014-001787-36	European Organisation for Research, Treatment of Cancer. A Randomized multicenter phase III trial comparing enzalutamide vs. a combination of Ra223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic castration resistant prostate cancer patients metastatic to bone. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001787-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001787-36</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
88.	clinicaltrials.gov NCT02194842	European Organisation for Research, Treatment of Cancer EORTC, Bayer, Astellas Pharma Europe Ltd, Academic, Community Cancer Research United, Cancer Trials Ireland, Unicancer, Canadian Urologic Oncology Group. Phase III Radium 223 mCRPC-PEACE III. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194842</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
89.	EU-CTR 2013-004879-13	Freiburg Universitätsklinikum. $\alpha$ -RT; Phase II open-label study to evaluate the efficacy and safety of Radium-223 dichloride in combination with external beam radiotherapy (EBRT) vs. EBRT alone in the treatment of advanced castration resistant prostatecarcinoma with limited bone metastases. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004879-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004879-13</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
90.	clinicaltrials.gov NCT02390934 EU-CTR 2014-001070-34	Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris. Efficacy of Radium 223 in Radioactive Iodine Refractory Bone Metastases From Differentiated Thyroid Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390934</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
91.	clinicaltrials.gov NCT02814669 EU-CTR 2015-003606-17	Hoffmann-La Roche. Safety and Tolerability of Atezolizumab (ATZ) in Combination With Radium-223 Dichloride (R-223-D) in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (CRPC) Progressed Following Treatment With an Androgen Pathway Inhibitor. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02814669</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
92.	clinicaltrials.gov NCT02903160	Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Sanofi, Bayer. Prostate Cancer Intensive, Non-Cross Reactive Therapy (PRINT) for Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903160</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
93.	clinicaltrials.gov NCT03230734 EU-CTR 2016-004452-29	IRCCS ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (IRST) S.R.L. Randomized, multicentre phase II trial of the sequencing of Radium-223 and Docetaxel plus prednisone in symptomatic bone-only metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004452-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004452-29</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
94.	EU-CTR 2013-004850-97	Ireland Cancer Trials. A Phase II Study of Radium-223 in Combination with Enzalutamide in Progressive Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004850-97</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
95.	clinicaltrials.gov NCT03230734	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori. Sequencing of Radium-223 and Docetaxel in Symptomatic Bone-only Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230734</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1



#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
96.	ICTRP SEARCH PORTAL JPRN- UMIN000024274	Keio University Hospital. Optimization of Ra-223 imaging protocol using gamma cameras for therapeutic and prognostic evaluation in prostate cancer patients metastatic to bone treated with Ra-223 dichloride <Acronym />.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027951">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027951</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
97.	ICTRP SEARCH PORTAL KCT0002909	Korea Cancer Center Hospital. Changes in 18F-NaF PET/CT and 18F-FDG PET/CT after 223Ra Dichloride Treatment in Patients with Breast Cancer with Osseous Metastases.  Verfügbar unter: <a href="http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11385">http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11385</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
98.	ICTRP SEARCH PORTAL KCT0002899	Korea Cancer Center Hospital. Changes in 18F-NaF PET/CT and 18F-FDG PET/CT after 223Ra Dichloride Treatment in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer with Osseous Metastases.  Verfügbar unter: <a href="http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=10241">http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=10241</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
99.	ICTRP SEARCH PORTAL KCT0002905	Korea Cancer Center Hospital. Changes in 18F-NaF PET/CT and 18F-FDG PET/CT after 223Ra Dichloride Treatment in Patients With Locally Recurrent of Metastatic Osteosarcoma.  Verfügbar unter: <a href="http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11389">http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=11389</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
100.	clinicaltrials.gov NCT02346526	Massachusetts General Hospital, Bayer. A Biomarker Study of Standard-of-care Radium-223 Chloride for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346526</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
101.	clinicaltrials.gov NCT03677076	Medical University of South Carolina. Clonal Emergence and Regression During Radium-223 Therapy for Metastatic Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677076</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
102.	EU-CTR 2016-002036-32	Medivation Inc a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc. TALAPRO 1: A PHASE 2, OPEN LABEL, RESPONSE RATE STUDY OF TALAZOPARIB IN MEN WITH DNA REPAIR DEFECTS AND METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER WHO PREVIOUSLY RECEIVED TAXANE BASED CHEMOTHERAPY AND PROGRESSED ON AT LEAST 1 NOVEL HORMONAL AGENT (ENZALUTAMIDE AND/OR ABIRATERONE ACETATE/PREDNISONE).  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002036-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2016-002036-32</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
103.	clinicaltrials.gov NCT03002220	MedSir, Bayer. Trial of Rad-223 Activity in Asymptomatic Patients With mCRPC While on Abiraterone or Enzalutamide Besides AR-V7 Status.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002220</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
104.	clinicaltrials.gov NCT03574571 EU-CTR 2018-002944-10	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Bayer. A Study to Test Radium-223 With Docetaxel in Patients With Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574571</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
105.	clinicaltrials.gov NCT02278055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center, University of North Carolina, New York-Presbyterian Hospital Cornell Medical Center. Non-Randomized Trial Assessing Pain Efficacy With Radium-223 in Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278055">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278055</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
106.	ICTRP SEARCH PORTAL JPRN- UMIN000026876	Nagoya University Graduate School of Medicine. Evaluation of the accumulation in 223Ra (Xofigo) therapy to patients with castration-resistant prostate cancer having bone metastases and determination of a suitable methodology for planar and SPECT imagings with 223Ra.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030780">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open- bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030780</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
107.	clinicaltrials.gov NCT03317392	National Cancer Institute. Olaparib and Radium Ra 223 Dichloride in Treating Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Has Spread to the Bone.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03317392</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
108.	ICTRP SEARCH PORTAL JPRN- UMIN000023897	National Hospital Organization Saitama Hospital. Prospective study of evaluating the efficacy and safety of Radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027376">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027376</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
109.	ICTRP SEARCH PORTAL NTR5075	Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital. Registry of Treatment Outcomes in a non-study population of Symptomatic Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated with Radium-223 (ROTOR-registry).  Verfügbar unter: <a href="http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5075">http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5075</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
110.	ICTRP SEARCH PORTAL NCT03305224 (UMIN000029422)	Osaka City University Graduate School of Medicine. The study of combination therapy with radium-223 and enzalutamide in Osaka City University.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032035">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032035</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
111.	ICTRP SEARCH PORTAL ISRCTN12835467	Ospedale Civile "Spirito Santo. Analysis of the efficacy and safety of Radium223 in men with advanced prostate cancer.  Verfügbar unter: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN12835467">http://isrctn.com/ISRCTN12835467</a> (aufgerufen am 15.03.2019)	A1/A5
112.	clinicaltrials.gov NCT01695044	Progenics Pharmaceuticals Inc. A Study of PSMA ADC in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01695044</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
113.	clinicaltrials.gov NCT03247010	Rigshospitalet Denmark. Bone Marrow Suppression and Recovery During Radionuclide Treatment.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247010</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A4
114.	clinicaltrials.gov NCT03011749	Rigshospitalet Denmark. Value of FLT PET/CT in Radium-223 Therapy of mCRPC Patients.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03011749</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
115.	EU-CTR 2016-002184-34	Rigshospitalet Department of Clinical Physiology, Nuclear Medicine & PET. Phase II trial: uPAR-PET/CT in Radium-223- dichloride treatment of patients with metastatic castration- resistant prostate cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002184-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2016-002184-34</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4/A5
116.	ICTRP SEARCH PORTAL JPRN- UMIN000024201	Saitama Medical University. Evaluation of effects of Ra-223 chloride therapy for bone metastasis of prostate cancer by quantitative bone SPECT/CT.  Verfügbar unter: <a href="https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027598">https://upload.umin.ac.jp/cgi-open- bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027598</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
117.	ICTRP SEARCH PORTAL ISRCTN92755158	Sheffield Teaching Hospitals N. H. S. Trust. Capecitabine oral chemotherapy with radium-223 in breast cancer patients with bone metastases (CARBON).  Verfügbar unter: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN92755158">http://isrctn.com/ISRCTN92755158</a> (aufgerufen am 15.03.2019)	A1
118.	clinicaltrials.gov NCT03076203	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University, Janssen L. P., Prostate Cancer Clinical Trials Consortium, Bayer, Thomas Jefferson University. Phase IB Trial of Radium-223 and Niraparib in Patients With Castrate Resistant Prostate Cancer (NiraRad).  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076203</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
119.	clinicaltrials.gov NCT02396368	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. A Study of Radium-223 in Combination With Tasquinimod in Bone-only Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396368</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
120.	clinicaltrials.gov NCT02463799	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. Study of Sipuleucel-T W/ or W/O Radium-223 in Men With Asymptomatic or Minimally Symptomatic Bone-MCRPC.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02463799</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
121.	clinicaltrials.gov NCT03062254	Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital. Metabolic Change in Prostate Cancer Bone Metastases on 68Ga-HBED-CC- PSMA PET/CT Following Radium-223 Therapy.  Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062254">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03062254</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
122.	clinicaltrials.gov NCT02429804	Stanford University, National Cancer Institute. NaF/FDG PET/MRI in Measuring Response to Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic Hormone-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02429804</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
123.	clinicaltrials.gov NCT02844647	Sunnybrook Health Sciences Centre. Hyperpolarized Carbon-13 Imaging of Metastatic Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02844647</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
124.	clinicaltrials.gov NCT03305224	Taro Iguchi Md Phd, Bayer Yakuhin Ltd, Osaka City University. The Combination Therapy With Ra-223 and Enzalutamide. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305224</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
125.	clinicaltrials.gov NCT03223597	The Netherlands Cancer Institute, Bayer. Registry of Treatment Outcomes of Symptomatic Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223597</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
126.	clinicaltrials.gov NCT03223727	The Netherlands Cancer Institute, Bayer. Treatment Outcomes in a Non-study Population of Symptomatic mCRPC Patients Treated With Radium-223. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223727</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A5
127.	EU-CTR 2013-004055-20	The Royal Marsden Foundation Trust, The Institute for Cancer Research. Radium-223: evaluation of activity and surrogate response. Verfügbar unter: <a href="http://isrctn.com/ISRCTN17805587">http://isrctn.com/ISRCTN17805587</a> (aufgerufen am 15.03.2019)	A4
128.	EU-CTR 2013-004055-20	The Royal Marsden N. H. S. Foundation Trust, The Institute of Cancer Research. A phase II study assessing whether biological markers can be used to determine response to treatment with radium-223 in patients with metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
129.	clinicaltrials.gov NCT03368989	The University of Texas Health Science Center Houston. The Effects of Radium-223 Dichloride Therapy on Radionuclide Bone Scan Lesions. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03368989</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4
130.	EU-CTR 2014-000273-39	Trust Belfast Health and Social Care. Neo-adjuvant Androgen Deprivation Therapy, Pelvic Radiotherapy and Radium-223 for new presentation T1-4 N0/1 M1B adenocarcinoma of prostate (ADRRAD Trial). Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000273-39</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
131.	EU-CTR 2013-004055-20	Trust The Royal Marsden NHS Foundation. A phase II randomised trial of biomarkers to assess (dose-) response in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with radium-223. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004055-20</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A4/A5
132.	clinicaltrials.gov NCT03737370	Tufts Medical Center, Bayer, Lahey Clinic. Fractionated Docetaxel and Radium 223 in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737370</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
133.	clinicaltrials.gov NCT03432949	University Health Network Toronto, Bayer. Radium-223 Combined With Dexamethasone as First-line Therapy in Patients With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432949</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
134.	clinicaltrials.gov NCT02484339	University Hospital Freiburg. Treatment of Advanced Castration Resistant Prostate Carcinoma With Limited Bone Metastases ( $\alpha$ -RT). Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484339</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1/A5
135.	clinicaltrials.gov NCT03208712	University of Michigan Cancer Center. Radium-223 and Atezolizumab in Patients With Urothelial Carcinoma With Bone Metastases Who Have Had Disease Progression After Platinum-Based Chemotherapy. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208712">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208712</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#	Suchportal Registernummer	Sponsor, Titel, Quelle Studienregister	Ausschluss grund
136.	clinicaltrials.gov NCT03344211	University of Southern California, National Cancer Institute. Enzalutamide With or Without Radium Ra 223 Dichloride in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344211</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
137.	clinicaltrials.gov NCT03707184	University of Utah. Fluciclovine F18 PET/CT Imaging in Assessing Hormone-Naive Men With Prostate Cancer That Has Spread to the Bone. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707184</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
138.	clinicaltrials.gov NCT02199197	University of Utah. Radium Ra 223 With Enzalutamide Compared to Enzalutamide Alone in Men With Metastatic Castration Refractory Prostate Cancer. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199197</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
139.	clinicaltrials.gov NCT03304418	University of Utah, Bayer. Radium-223 and Radiotherapy in Hormone-Naïve Men With Oligometastatic Prostate Cancer to Bone. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03304418</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1
140.	EU-CTR 2014-002833-70	UZLeuven. Radium-223 in patients with PSA progression and without clinical metastases following maximal local therapy: a pilot study. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002833-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2014-002833-70</a> (aufgerufen am 18.02.2019)	A1

#### Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-95 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 4-95 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Studiendesign und -methodik der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien FLATIRON, PARABO und REASSURE sind nach den zutreffenden Kriterien gemäß STROBE in den folgenden Tabellen dargestellt; zusätzlich ist die Methodik der RCT ALSYMPCA gemäß CONSORT abgebildet.

**FLATIRON-Studie**

Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie FLATIRON

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
3	Zielsetzungen Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	<p>Im Rahmen der retrospektiven Registerstudie wurden Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (<i>metastatic Castration Resistant Prostate Cancer</i>, mCRPC), die sich im Beobachtungszeitraum ab der dritten Therapielinie befanden, untersucht.</p> <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Das primäre Studienziel war die Bewertung des Gesamtüberlebens (<i>Overall Survival</i>, OS) ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose bei Patienten unter Therapie ab der dritten Linie (<math>\geq 3L</math>).</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <p>Die sekundären Studienziele umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung demografischer und klinischer Charakteristika von Patienten unter Therapie ab der dritten Linie (<math>\geq 3L</math>) nach mCRPC-Diagnose.</li> <li>• Bewertung von OS ab Behandlungsbeginn mit der Drittlinientherapie bei Patienten unter Therapie ab der dritten Linie (<math>\geq 3L</math>).</li> <li>• Beschreibung der <i>Baseline</i>-Charakteristika sowie der klinischen Charakteristika bei Patienten unter Drittlinientherapie (3L).</li> <li>• Bewertung von OS ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose bei Patienten unter Drittlinientherapie (3L).</li> <li>• Bewertung von OS ab Behandlungsbeginn mit der Drittlinientherapie bei Patienten unter Drittlinientherapie (3L).</li> <li>• Komparative Überlebensanalyse mittels Cox-Regression zum Vergleich von Patienten, die in der dritten Linie mit Radium-223-dichlorid (Ra-223) behandelt worden waren, versus eines anderen Wirkstoffs (sowohl für die Gesamtpopulation <math>\geq 3L</math> als auch für die Subgruppe 3L). Folgende Analysen wurden durchgeführt:</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ OS ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose.</li> <li>○ OS ab Behandlungsbeginn mit der Drittlinientherapie.</li> <li>● Bewertung von OS ab Behandlungsbeginn mit der Viertlinientherapie bei Patienten unter Therapie nach der dritten Linie (&gt;3L).</li> <li>● Beschreibung demografischer und klinischer Charakteristika von Patienten unter Therapie nach der dritten Linie (&gt;3L) nach mCRPC-Diagnose.</li> <li>● Bewertung von OS ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose bei Patienten unter Viertlinientherapie (4L).</li> <li>● Komparative Überlebensanalyse mittels Cox-Regression zum Vergleich von Patienten, die in der vierten Linie mit Ra-223 behandelt worden waren, versus eines anderen Wirkstoffs, wobei Ra-223 als Referenz definiert wurde. Folgende Analysen wurden durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ OS ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose.</li> <li>○ OS ab Behandlungsbeginn mit der Viertlinientherapie.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>4</b>	<p>Studiendesign</p> <p>Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel</p>	<p>Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, basierend auf Daten aus der <i>Bayer/Flatiron Core Registry</i> (BFCR)-Datenbank.</p> <p>Grundlage der BFCR-Datenbank sind Daten aus der Längsschnittdatenbank <i>Flatiron Health</i>, welche Daten aus elektronischen Patientenakten enthält.</p> <p><b>Behandlungsgruppen</b></p> <p>Folgende Monotherapie-Gruppen wurden in Bezug auf die systemische Therapie untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ra-223</li> <li>– Abirateronacetat</li> <li>– Cabazitaxel</li> <li>– Docetaxel</li> <li>– Enzalutamid</li> </ul> <p>Ferner wurden in Abhängigkeit davon, ob ausreichende Patientenzahlen vorlagen, alle weiteren Therapien entweder in einer Gruppe (bei einer geringen Patientenzahl) oder in zwei Gruppen (bei ausreichender Patientenzahl) zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– andere Monotherapie</li> <li>– Kombinationstherapie</li> </ul>
<b>5</b>	<p>Rahmen</p> <p>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</p>	<p><b>Setting</b></p> <p>Die <i>Flatiron Health</i>-Datenbank enthält Daten aus elektronischen Patientenakten von über 2 Millionen aktiven Krebspatienten aus über 265 onkologischen Kliniken (ca. 800 Standorte) in den USA.</p> <p><b>Zeitlicher Rahmen</b></p> <p>In die Studie wurden Patienten aus der BFCR-Datenbank eingeschlossen, die sich ab der ersten im Zeitraum 01/2013 und 09/2017 dokumentierten Therapielinie (<math>\geq 3L</math>) unter Behandlung nach mCRPC-Diagnose befanden. Die Diagnose mCRPC lag vor, wenn ein metastasiertes Prostatakarzinom sowie die Kastrationsresistenz diagnostiziert worden waren. Das Indexdatum war definiert als Anfangsdatum der Drittlinientherapie bzw. Viertlinientherapie (Anmerkung: die Therapielinie wurde ab dem Datum der mCRPC-Diagnose gezählt). Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum</p>

		Tod oder dem letzten Eintrag in die Datenbank.
<b>6</b>	Studienteilnehmer	
<b>6a</b>	Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung	<p>Für die Studie wurde die BFCR-Datenbank (Stand 01/2018; Datenschnitt: 09/2017) herangezogen. Die Datenbank umfasst sämtliche erwachsene Patienten aus der <i>Flatiron Health</i>-Datenbank, die ab 01.01.2013 mit metastasiertem Prostatakarzinom diagnostiziert worden waren und für die mindestens zwei dokumentierte klinische Visiten ab diesem Zeitpunkt vorlagen.</p> <p>In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten aus der BFCR-Datenbank eingeschlossen, die sich unter Behandlung ab der dritten Therapielinie nach mCRPC-Diagnose befanden.</p> <p><b>Einschlusskriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten aus der BFCR-Datenbank unter Behandlung ab der dritten Therapielinie (<math>\geq 3L</math>) nach mCRPC-Diagnose.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterium</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten aus der BFCR-Datenbank, die an einer klinischen Studie teilnahmen.</li> </ul>
<b>6b</b>	Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an	Nicht zutreffend
<b>7</b>	Variablen Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	<p><b>Baseline-Variablen</b></p> <p>Zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose eines Patienten wurden die folgenden demografischen und klinischen Charakteristika aus der BFCR-Datenbank extrahiert und für jede der 6 Kohorten (<math>\geq 3L</math>)/12 Subkohorten (3L bzw. <math>&gt;3L</math>) dargestellt.</p> <p><b>Demografische Charakteristika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Alter kategorisiert (&lt;65 Jahre, 65-74 Jahre, <math>\geq 75</math> Jahre)</li> <li>• Ethnie</li> <li>• Behandlungszentrum (akademische Institutionen vs. Arztpraxis)</li> </ul> <p><b>Klinische Charakteristika</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitraum zwischen mCRPC-Diagnose und Beginn der Drittlinientherapie bzw. Viertlinientherapie</li> <li>• Gleason-Score zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose</li> <li>• Vorliegen von Metastasen</li> <li>• Tumorstadium gemäß <i>American Joint Committee on Cancer (AJCC)</i> bei Erstdiagnose</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)</i>-Status zum Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>Begleitende Einnahme von Präparaten zur Behandlung von Knochenschwund (<i>Bone Health Agents</i>, BHA)</li> </ul> <p><b>Definition von Zielgrößen</b></p> <p>Folgende Analysen wurden für jede der 6 Kohorten/12 Subkohorten durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung des OS ab Beginn der Drittlinientherapie bzw. Viertlinientherapie mittels Kaplan-Meier-Methode.</li> <li>Bewertung des OS ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose mittels Kaplan-Meier-Methode.</li> <li>Zeitraum der Nachbeobachtung ab Beginn der Drittlinientherapie bzw. Viertlinientherapie.</li> <li>Zeitraum der Nachbeobachtung ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose.</li> </ul>
8	Datenquellen/Messmethoden 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	Zu den Patientendaten der BFCR-Datenbank zählen sowohl strukturierte Daten (z. B. Laborwerte und verschriebene Medikamente) als auch unstrukturierte Daten, wie Extraktionen von Arztnotizen aus Patientenakten oder weitere unstrukturierte Dokumente (z. B. Biomarker-Ergebnisse).
9	Bias Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Nicht zutreffend
10	Studiengröße Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	Für die deskriptive Studie wurden Daten aus der BFCR-Datenbank herangezogen, welche zum Datenschnitt 09/2017 insgesamt 4.187 Patienten umfasste.  Nach Ausschluss von Patienten, die an klinischen Studien teilnahmen und der Einschränkung auf mCRPC-Patienten ab der Drittlinientherapie, waren 414 Patienten für die Studie geeignet.
11	Quantitative Variablen Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde  Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und	Kontinuierliche Variablen wurden deskriptiv unter Angabe der Anzahl an Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst.  Kategoriale Variablen wurden mittels Frequenztabellen unter Angabe der absoluten (n) und relativen Häufigkeiten (%), je Klasse und insgesamt, dargestellt.  Sofern nicht in den Daten verfügbar, wurde die Altersklasse anhand der Variable Alter ermittelt.

	warum	
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	<p><b>Demografische und <i>Baseline</i>-Charakteristika</b></p> <p>Demografische und <i>Baseline</i>-Charakteristika wurden separat für die Gesamtpopulation (<math>\geq 3L</math>) und für die Subgruppen (<math>3L</math>, <math>&gt;3L</math>) analysiert.</p> <p>Wurde ein Patient nicht zu Beginn der Erstlinientherapie in die Datenbank aufgenommen, so wurden für die Analyse die demografischen Informationen zum entsprechenden Zeitpunkt ergänzt (Beginn der Zweitlinientherapie, Drittlinientherapie, etc.).</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Methode ausgewertet. In diesem Zusammenhang wurde das OS grafisch und tabellarisch unter Angabe der medianen Überlebenszeit (Monate) und des korrespondierenden 95% Konfidenzintervalls (KI) dargestellt.</p> <p>Patienten, die nicht verstarben, wurden zum Datum der letzten Aktivität in der FLATIRON-Datenbank zensiert.</p> <p><b>Komparative Analyse</b></p> <p>Mittels univariater Cox-Regressionsanalyse wurde das OS ab Beginn der Drittlinientherapie (bzw. Viertlinientherapie) zwischen der Kohorte Ra-223 als Drittlinientherapie (bzw. Viertlinientherapie) versus Kohorten mit anderen Drittlinientherapien (bzw. Viertlinientherapien) verglichen (5 vergleichende Analysen für die Kohorten ab der Drittlinientherapie <math>\geq 3L</math>), 5 vergleichende Analysen für Subkohorten unter Drittlinientherapie <math>3L</math> und 5 vergleichende Analysen für die Kohorten nach der Drittlinientherapie <math>&gt;3L</math>), wobei Ra-223 als Referenz definiert wurde.</p> <p>Ferner wurde ebenfalls mittels univariater Cox-Regressionsanalyse das OS ab dem Zeitpunkt der mCRPC-Diagnose zwischen der Kohorte Ra-223 als Drittlinientherapie (bzw. Viertlinientherapie) versus Kohorten mit anderen Drittlinientherapien (bzw. Viertlinientherapien) verglichen (5 vergleichende Analysen für die Kohorten ab der Drittlinientherapie <math>\geq 3L</math>), 5 vergleichende Analysen für Subkohorten unter Drittlinientherapie <math>3L</math> und 5 vergleichende Analysen für die Kohorten nach der Drittlinientherapie <math>&gt;3L</math>), wobei Ra-223 als Referenz definiert wurde.</p> <p><b>Datenanalyse</b></p> <p>Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung und Median dargestellt. Ferner wurde die Anzahl an Patienten, die für die deskriptive Analyse herangezogen wurde angegeben.</p> <p>Für binäre Variablen wurde der Anteil an Patienten mit Ereignis bezogen auf die Gesamtzahl an Patienten unter Beobachtung dargestellt. Das prozentuale Verhältnis wurde angegeben.</p> <p>Die <i>time-to-event</i>-Analyse erfolgte mittels der Kaplan-Meier-Methode. Der Median und das korrespondierende 95%-KI wurden dargestellt.</p> <p>Komparative OS-Analysen wurden mittels univariatem Cox-Regressionsmodell, mit Behandlung als einzige erklärende Variable (Kohorte Ra-223 in der dritten Linie vs. Kohorten mit anderen Drittlinientherapien), für die Gesamtpopulation (<math>\geq 3L</math>) sowie für die Subgruppen (<math>3L</math>, <math>&gt;3L</math>) durchgeführt.</p>

<b>12b</b>	Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	Es wurden alle mCRPC-Patienten ausgewertet, die mindestens zwei vorangegangene systemische Therapien erhalten hatten (d. h. alle Patienten unter Therapie ab der dritten Linie [ $\geq 3L$ ]). Ferner erfolgte eine Subgruppenanalyse von Patienten, die sich nur unter Drittlinietherapie (3L) sowie nach der dritten Therapielinie ( $>3L$ ) befanden.  Demografische und Baseline-Charakteristika wurden sowohl anhand der Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) als auch für die Subgruppen (3L und $>3L$ ) ausgewertet. Das Gesamtüberleben wurde ebenfalls für die Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) und die Subgruppen (3L und $>3L$ ) sowie stratifiziert nach Alter ( $<75$ vs. $\geq 75$ Jahre) ausgewertet.
<b>12c</b>	Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	Fehlende Werte wurden nicht imputiert.  Generell wurden in die BFCR-Datenbank nur erwachsene Patienten eingeschlossen für die ab Diagnosedatum mindestens zwei dokumentierte klinische Visiten vorlagen.
<b>12d</b>	Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde	Nicht relevant
<b>12e</b>	Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Teilnehmer	
<b>13a</b>	Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden	Zum Datenschnitt von 09/2017 waren 4.187 Patienten in der BFCR-Datenbank enthalten.  a) Patienten der BFCR-Datenbank, die nicht an klinischen Studien teilnahmen: N=4.012  b) Patienten mit mCRPC-Diagnose: N=2.559*  c) Patienten, die für die Studie geeignet waren ( $\geq 3L$ ): N=414  d) Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden: N=381**  *1.980 Patienten unter Therapie in der ersten Linie und 969 Patienten unter Therapie in der zweiten Linie.  **Anmerkung: 19 Patienten erhielten sonstige Therapien. Diese Kohorte war zu klein und wurde daher aus der Studie ausgeschlossen. 14 Patienten wurden mit Sipuleucel-T behandelt und wurden ebenfalls aus der Gesamtpopulation ausgeschlossen.  Nachfolgend ist der Stichprobenumfang von mCRPC-Patienten aus der BFCR-Datenbank pro therapeutische Kohorte für die Gesamtpopulation ( $\geq 3L$ ) und die Subgruppen (3L, $>3L$ ) zusammengefasst:  • <b>Anzahl an Patienten in der Gesamtpopulation (<math>\geq 3L</math>): N=381</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ra-223 als 3L n=33</li> <li>○ Abirateronacetat als 3L n=59</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cabazitaxel als 3L n=46</li> <li>○ Docetaxel als 3L n=101</li> <li>○ Enzalutamid als 3L n=68</li> <li>○ Kombinationstherapie* als 3L n=74</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Anzahl an Patienten in der Subgruppe (3L): N=208</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ra-223 als 3L n=18</li> <li>○ Abirateronacetat als 3L n=33</li> <li>○ Cabazitaxel als 3L n=26</li> <li>○ Docetaxel als 3L n=55</li> <li>○ Enzalutamid als 3L n=32</li> <li>○ Kombinationstherapie* als 3L n=44</li> </ul> </li> <li>• <b>Anzahl an Patienten in der Subgruppe (&gt;3L): N=163</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ra-223 als 4L n=16</li> <li>○ Abirateronacetat als 4L n=12</li> <li>○ Cabazitaxel als 4L n=43</li> <li>○ Docetaxel als 4L n=48</li> <li>○ Enzalutamid als 4L n=17</li> <li>○ Kombinationstherapie* als 4L n=27</li> </ul> </li> </ul> <p>*Umfasst jegliche Kombinationstherapie bestehend aus Docetaxel, Enzalutamid, Abirateronacetat, Cabazitaxel, Ra-223 oder Sipuleucel-T. 23 von 74 Patienten erhielten Ra-223 in Kombination mit anderen Arzneimitteln.</p> <p>Anmerkung: Bei der Gesamtpopulation (<math>\geq 3L</math>) konnte das Anfangsdatum der Drittlinietherapie auch vor dem 01.01.2013 und somit vor Beginn des Beobachtungszeitraumes liegen, sofern sich der Patient im Beobachtungszeitraum unter Therapie ab der dritten Linie (<math>\geq 3L</math>) befand und in der dritten Linie eine der hier relevanten Therapien erhalten hatte. Aus diesem Grund entspricht die Anzahl an Patienten in den einzelnen Subgruppen (3L [N=208]; &gt;3L [N=163]) numerisch nicht der Gesamtpopulation (N=381).</p>
<b>13b</b>	Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an	Nicht zutreffend
<b>13c</b>	Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	
<b>a: nach STROBE 2008, von Elm et al. 2008 (41)</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

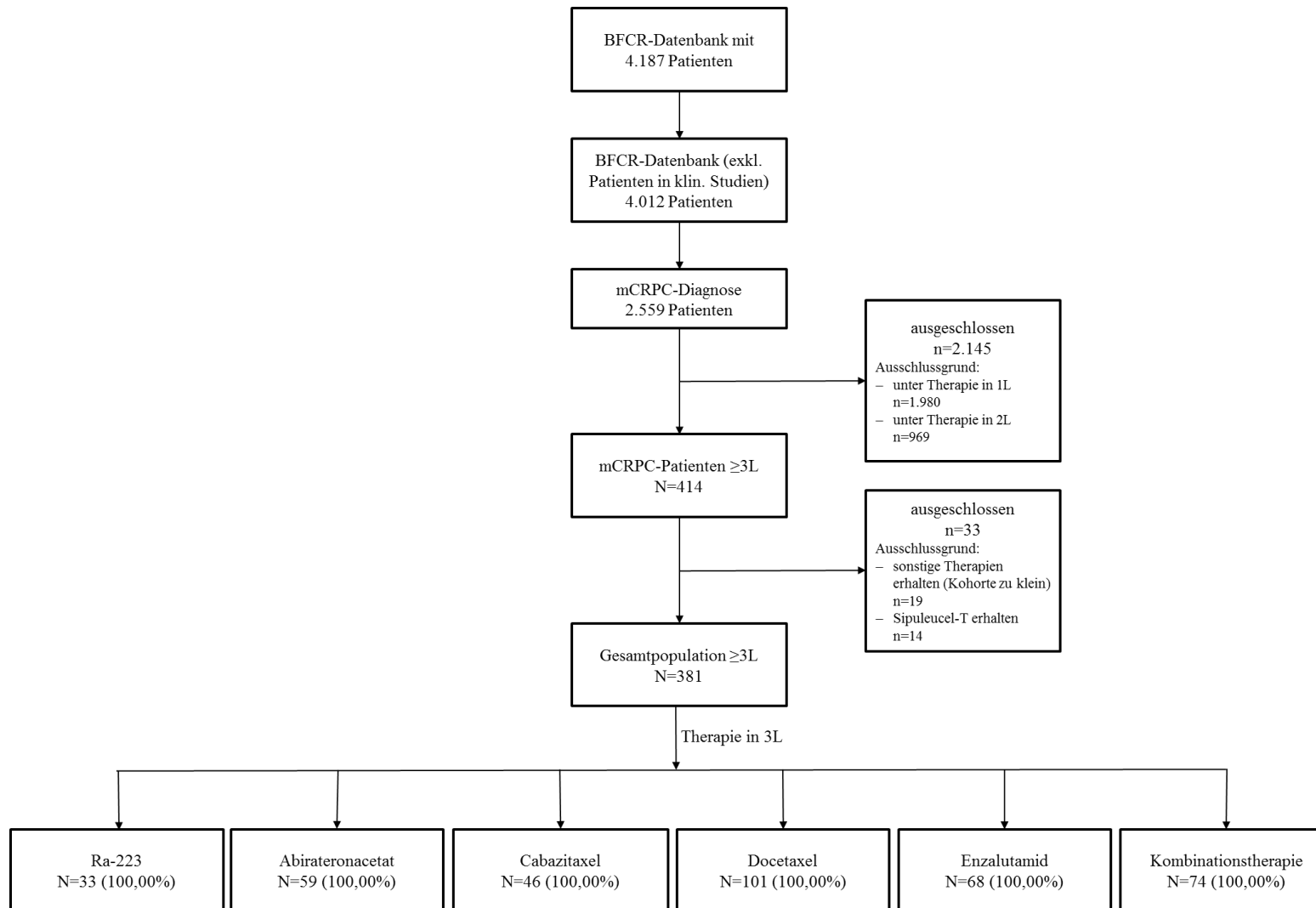


Abbildung 15: Flow-Chart zum Patientenfluss der FLATIRON-Studie

**PARABO-Studie**

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie PARABO

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
3	Zielsetzungen Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	<p>Die beobachtende, prospektive, einarmige Kohortenstudie wurde zur Bewertung von Schmerzen sowie zur Untersuchung des Einflusses von Knochenschmerzen auf die Lebensqualität (<i>Quality of Life, QoL</i>) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (<i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC</i>) unter Behandlung mit Radium-223-dichlorid (Ra-223) in einem realen nuklearmedizinischen Praxissetting in Deutschland durchgeführt. Ferner erfolgte die Bewertung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des Gesamtüberlebens (<i>Overall Survival, OS</i>),</li> <li>• der Zeit bis zur nächsten Tumortherapie (<i>Time To Next Tumor Treatment, TTNT</i>),</li> <li>• der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (<i>Symptomatic Skeletal Event, SSE</i>),</li> <li>• der Entwicklung des Blutbildes und</li> <li>• der Sicherheit.</li> </ul> <p><b>Primäres Studienziel</b></p> <p>Das primäre Studienziel war die Bewertung des Schmerzansprechens bei mCRPC-Patienten unter Ra-223-Behandlung in einem realen Setting in nuklearmedizinischen Praxen.</p> <p><b>Sekundäre Studienziele</b></p> <p>Die sekundären Studienziele umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung der Schmerzentwicklung anhand verschiedener schmerzbezogener Bewertungen gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>). Diese umfassten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Veränderung von Schmerzen und der Knochenschmerzbezogenen QoL im Verlauf der Zeit während der Behandlungsphase.</li> <li>○ Schmerzkontrollrate</li> <li>○ Schmerzprogressionsrate</li> <li>○ Zeit bis zur ersten Schmerzprogression</li> <li>○ Zeit bis zur ersten Opioidaufnahme</li> <li>○ Ermittlung von Kovariaten für das Schmerzansprechen bei Patienten mit mCRPC während der Behandlungsphase.</li> <li>○ Schmerzansprechen, bezogen auf das Ausmaß an Knochenmetastasen zu Studienbeginn.</li> <li>○ Zusammenhang zwischen Knochenaufnahme in bekannte Läsionen und Schmerzlinderung (ausschließlich bei Patienten, bei denen ein Knochenscan vor Behandlungsbeginn sowie ein zweiter Scan während oder innerhalb von 6 Wochen nach Ende der Ra-223-Behandlung durchgeführt worden war).</li> </ul> </li> <li>• Beschreibung folgender weiterer klinischer Bewertungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlungsmuster der Ra-223-Therapie</li> </ul> </li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Behandlungen und TTNT</li> <li>○ Zeit bis zum ersten SSE</li> <li>○ Effekt einer Begleittherapie auf Schmerzen, QoL und OS.</li> <li>○ Zeit ab der Kastrationsresistenz des Tumors bis Behandlungsbeginn mit Ra-223.</li> <li>○ Therapiedauer</li> <li>○ Faktoren, die mCRPC-Patienten positiv beeinflussten, sich <math>\geq 5</math> Injektionen anstelle von <math>\leq 4</math> Injektionen verabreichen zu lassen (z. B. eine begleitende Antihormon-Therapie, keine Vorbehandlung der Chemotherapie).</li> <li>○ Gesamtüberleben</li> <li>○ <i>Bone Scan Index</i> (BSI) als bildgebender Biomarker für mCRPC.</li> <li>● Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (<i>Treatment-emergent Adverse Events</i>, TEAE); erhoben bis zu 30 Tagen nach der letzten Verabreichung von Ra-223.</li> <li>● Beschreibung der Entwicklung des Blutbildes nach Ausmaß der Erkrankung (<i>Extent of Disease</i>, EOD) sowie für die gesamte Patientenpopulation.</li> <li>● Berechnung der Inzidenz pathologischer Frakturen (als Teil von SSE) nicht-pathologischer Frakturen und knochenassoziierter Ereignisse während der Behandlungs- und 5-jährigen <i>Follow up</i>-Periode).</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>4</b>	Studiendesign Beschreiben Sie die wichtigsten Elemente des Studiendesigns möglichst früh im Artikel	Es handelte sich um eine prospektive, nicht-interventionelle, multi-zentrische, einarmige Kohortenstudie, die in Praxen und Kliniken für Nuklearmedizin in Deutschland durchgeführt wurde.
<b>5</b>	Rahmen 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	<p>Die Studie wurde in nuklearmedizinischen Kliniken und Praxen in Deutschland durchgeführt. Die Standorte wurden basierend auf der Erfahrung, die der Oberarzt mit der Indikation und der Behandlung mit Ra-223 hatte, ausgewählt. Es sollten 350 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) mit Knochenmetastasen in die Studie eingeschlossen werden, für die der behandelnde Arzt gemäß seiner üblichen medizinischen Praxis entschieden hatte, die Behandlung mit Ra-223 durchzuführen. Die Behandlung mit Ra-223 erfolgte gemäß Zulassung.</p> <p>Der Prüfarzt dokumentierte die Daten jedes Patienten in einem standardisierten Datenerhebungsbogen (<i>Case Report Form</i>, CRF) im Verlauf der Behandlung zu Studienbeginn, den Visiten im Studienverlauf und der finalen Visite. Die Daten wurden mittels elektronischem CRF (eCRF) erhoben. Der Beobachtungszeitraum für jeden rekrutierten Patienten entsprach der Zeit ab Behandlungsbeginn mit Ra-223 bis zum Tod, dem Rückzug der Einwilligungserklärung, <i>Lost-to-Follow-up</i> oder dem Studienende (maximal 5 Jahre nach der letzten Verabreichung von Ra-223), je nachdem was sich zuerst ereignete.</p> <p>Das Arzneimittel wurde im Rahmen eines realen klinischen Praxissettings angewendet. Es wurden ausschließlich kommerziell erhältliche Produkte zur Behandlung der Patienten eingesetzt.</p> <p>Die Datenerfassung erfolgte vom 31. März 2015 bis 30. Juni 2023. Die Rekrutierungsphase endete am 31. Dezember 2017.</p> <p>Etwa einen Monat nach Behandlungsende wurden Daten im Rahmen einer</p>

		<i>Follow up</i> -Visite erhoben, sofern dies der jeweiligen routinemäßigen klinischen Praxis entsprach. Die <i>Follow up</i> -Periode eines Patienten dauerte maximal 5 Jahre.
<b>6</b>	Studienteilnehmer	
<b>6a</b>	Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung	<p>In die Studie wurden männliche Patienten mit der Diagnose CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen eingeschlossen, nachdem der behandelnde Arzt sich gemäß seiner üblichen medizinischen Praxis für die Behandlung mit Ra-223 entschieden hatte.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene männliche Patienten mit diagnostizierter CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.</li> <li>• Die Entscheidung für die Behandlung mit Ra-223 wurde gemäß der üblichen medizinischen Praxis des Prüfarztes getroffen.</li> <li>• Vorliegen einer unterzeichneten Einwilligungserklärung des Patienten.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterium</b></p> <p>Patienten, die folgendes Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, die an einem Studienprogramm mit Interventionen außerhalb der routinemäßigen klinischen Praxis oder an einer anderen Beobachtungsstudie mit Xofigo® teilnahmen.</li> </ul>
<b>6b</b>	Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	Variablen Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Schmerzansprechen wurde anhand des Items zur Ermittlung des stärksten Schmerzes (<i>Worst Pain</i>-Item) im <i>Brief Pain Inventory – Short Form</i> (BPI-SF)-Fragebogen bestimmt. Ein klinisch signifikantes Schmerzansprechen war definiert als eine Verbesserung des <i>Worst Pain</i>-Scores im BPI-SF um 2 Punkte gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>).</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung der Veränderung verschiedener schmerzbezogener Bewertungen gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Veränderungen der Schmerzen im Verlauf der Zeit wurden anhand des <i>Worst Pain</i>-Items und den Scores auf den Subskalen für Schmerzschwere und Schmerzinterferenz gemäß Patientenangaben im BPI-SF-Fragebogen ermittelt. Das <i>Worst Pain</i>-Item und die Subskalen wurden separat für jede Bewertung nach Studienbeginn dargestellt.</li> <li>○ Die Veränderungen der Knochenschmerz-bezogenen QoL</li> </ul> </li> </ul>

		<p>wurden gemäß der Patientenangaben im Knochenschmerz-spezifischen Fragebogen <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Pain</i> (FACT-BP) ermittelt. Der FACT-BP-Score wurde für jede Bewertung nach Studienbeginn separat dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die Schmerzkontrollrate wurde anhand des <i>Worst Pain</i>-Items im BPI-SF-Fragebogen ermittelt. Die Schmerzkontrolle war definiert als <u>kein</u> Anstieg um <math>\geq 2</math> Punkte des BPI-SF <i>Worst Pain</i>-Scores gegenüber Studienbeginn.</li> <li>○ Die Schmerzprogressionsrate wurde durch das <i>Worst Pain</i>-Item im BPI-SF-Fragebogen ermittelt. Die Schmerzprogression war definiert als ein Anstieg um <math>\geq 2</math> Punkte des BPI-SF <i>Worst Pain</i>-Scores (Frage 3) gegenüber Studienbeginn.</li> <li>○ Die Zeit bis zur ersten Schmerzprogression war definiert als der Zeitraum ab der ersten Ra-223-Injektion bis zum Anstieg des BPI-SF <i>Worst Pain</i>-Items um mindestens 2 Punkte.</li> <li>○ Die Zeit bis zur ersten Opioidaufnahme war als Zeitraum ab der ersten Ra-223-Injektion bis zur ersten Opioidaufnahme definiert, bei Patienten, die zu Studienbeginn keine Opioide einnahmen.</li> <li>○ Beschreibung von Kovariaten für das Schmerzansprechen bei mCRPC-Patienten unter Behandlung mit Ra-223. Die folgenden Kovariaten wurden analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opioidaufnahme</li> <li>▪ Bewertung des Ausmaßes an Knochenmetastasen (&lt; 6, 6-20, &gt; 20, Superscan)</li> <li>▪ Lokalisation der Knochenmetastasen</li> <li>▪ Alkalische Phosphatase (ALP)-Konzentration zu Studienbeginn (&lt; 150 mU/l, 150-300 mU/l und &gt; 300 mU/l)</li> <li>▪ Prostataspezifische Antigen (PSA)-Konzentration zu Studienbeginn (&lt; 50 µg/l, 50-200 µg/l und &gt; 200 µg/l)</li> <li>▪ <i>World Health Organization</i> (WHO)-Stufenschema für tumorbedingte Schmerzen zu Studienbeginn (WHO-Stufe 0+1 und WHO-Stufe 2+3)</li> <li>▪ Vorbehandlung mit einer Chemotherapie (ja/nein)</li> <li>▪ Vorbehandlung mit starker Androgensuppression durch Behandlung mit Abirateronacetat oder Enzalutamid (ja/nein)</li> <li>▪ Ausmaß der Knochenaufnahme in bekannte Läsionen (vergleichbar mit umliegenden Knochen, nur eine leicht erhöhte Aufnahme und stark erhöhte Aufnahme im Vergleich zum umliegenden Knochen)</li> <li>▪ BSI</li> </ul> </li> <li>○ Zusammenhang zwischen Knochenaufnahme in bekannte Läsionen und Schmerzlinderung (nur bei Patienten mit Vorliegen eines Knochenscans vor Behandlungsbeginn und eines zweiten Scans während oder innerhalb von 6 Wochen nach Ende der Ra-223-Behandlung).</li> <li>● Beschreibung weiterer klinischer Bewertungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zur Untersuchung der Ra-223-Behandlungsmuster wurden die Dosierung und die Anzahl an Ra-223-Injektionen analysiert.</li> </ul> </li> </ul>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die TTNT war definiert als der Zeitraum ab der ersten Ra-223-Injektion bis zum Beginn der nächsten mCRPC-Behandlung, einschließlich z. B. einer Chemotherapie und/oder hormoneller Behandlung.</li> <li>○ Die Zeit bis zum ersten SSE war definiert als der Zeitraum ab der ersten Ra-223-Injektion bis zum Auftreten der ersten SSE. Dies war definiert als die erste Anwendung einer externen Strahlentherapie (<i>External Beam Radiation Therapy</i>, EBRT) zur Linderung skelettaler Symptome (symptomatisches skelettbezogenes Ereignis, SSE), neuer symptomatischer, pathologischer, vertebraler oder nicht-vertebraler Knochenfrakturen, Rückenmarkskompressionen oder tumorbezogener orthopädischer chirurgischer Eingriffe.</li> <li>○ Effekt von Begleittherapie auf Schmerzen, QoL und OS. Ferner wurde der Einfluss von Abirateronacetat, Enzalutamid, Opioiden und Denosumab auf das OS, anhand der Anzahl an Injektionen (5-6 vs. 1-4 Injektionen), untersucht.</li> <li>○ Die Zeit ab der Kastrationsresistenz des Tumors bis zum Behandlungsbeginn mit Ra-223 war definiert als Zeit ab der bestätigten Kastrationsresistenz bis zur ersten Ra-223-Injektion.</li> <li>○ Beschreibung von Kovariaten für die Therapiedauer (Verabreichung von <math>\geq 5</math> Injektionen versus <math>\leq 4</math> Injektionen) bei mCRPC-Patienten unter Ra-223-Therapie. Die folgenden Kovariaten wurden beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Opioideinnahme</li> <li>▪ Bewertung des Ausmaßes an Knochenmetastasen (<math>&lt; 6</math>, <math>6-20</math>, <math>&gt; 20</math>, Superscan)</li> <li>▪ ALP-Konzentration zu Studienbeginn (<math>&lt; 150</math> mU/l, <math>150-300</math> mU/l und <math>&gt; 300</math> mU/l)</li> <li>▪ PSA-Konzentration zu Studienbeginn (<math>&lt; 50</math> <math>\mu\text{g/l}</math>, <math>50-200</math> <math>\mu\text{g/l}</math> und <math>&gt; 200</math> <math>\mu\text{g/l}</math>)</li> <li>▪ Vorbehandlung mit einer Chemotherapie (ja/nein)</li> <li>▪ Starke Androgensuppression als Vorbehandlung (durch Behandlung mit Abirateronacetat oder Enzalutamid) und Denosumab (ja/nein)</li> <li>▪ Starke Androgensuppression als Begleittherapie (durch Behandlung mit Abirateronacetat oder Enzalutamid) und Denosumab (ja/nein)</li> </ul> </li> <li>○ Das OS war definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Ra-223-Therapie und dem Tod aus jeglichem Grund. Patienten, die zum Studienende lebten, wurden zum letzten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten. Es wurden sowohl das Todesdatum als auch die Todesursache erhoben.</li> <li>○ Zur Bewertung des BSI als bildgebender Biomarker für mCRPC wurden die BSI-Werte von vor und nach der Ra-223-Behandlung verglichen sowie der Zusammenhang zwischen BSI und anderen Ergebnisparametern (wie z. B. OS) untersucht.</li> <li>● Die Entwicklung des Blutbildes wurde als prozentualer Anteil an Patienten, die gemäß der lokal gültigen Fachinformation unterhalb des Grenzwertes für weitere Injektionen lagen, dargestellt und erfolgte sowohl nach unterschiedlichem EOD als auch für die gesamte Patientenpopulation.</li> </ul>
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• TEAE: Die Patienten wurden gemäß <i>National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE) Version 4.03 hinsichtlich des Auftretens von TEAE überwacht. Für jedes TEAE wurden folgende detaillierte Informationen erhoben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Beschreibung des Ereignisses</li> <li>○ Dauer</li> <li>○ Bewertung, ob das TEAE schwerwiegend war</li> <li>○ Intensität</li> <li>○ Zusammenhang zu Ra-223</li> <li>○ ergriffene Maßnahme</li> <li>○ klinisches Ergebnis</li> </ul> </li> <li>• Schätzung der Inzidenz pathologischer Frakturen (als Teil von SSE), nicht-pathologischer Frakturen und knochenassoziierter Ereignisse im Verlauf der Behandlung und des 5-jährigen <i>Follow up</i>.</li> </ul> <p>Die primären und sekundären Zielvariablen und Sicherheitsdaten wurden unter Berücksichtigung verschiedener <i>Baseline</i>-Faktoren analysiert. Nichtsdestotrotz gab es für die Zielvariablen unbekannte und nicht quantifizierte Risikofaktoren, welche beim Vergleich der Ergebnisse verschiedener Subgruppen und beim Vergleich der Studienergebnisse mit historischen Ergebnissen aus klinischen Studien zu Verzerrungen führen konnten.</p>
8	<p>Datenquellen/Messmethoden 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><b>Variablen zur Bestimmung des primären Endpunktes</b> Folgende Variable wurde für den primären Endpunkt herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Schmerzschwere wurde anhand des <i>Worst Pain-Scores</i> mittels BPI-SF-Fragebogen gemessen. Der BPI-SF wurde vor jeder Ra-223-Injektion ausgefüllt. Ferner wurde der BPI-SF etwa einen Monat nach der letzten Ra-223-Injektion im Rahmen einer <i>Follow up</i>-Visite ausgefüllt, sofern dies der jeweiligen routinemäßigen klinischen Praxis entsprach.</li> </ul> <p><b>Variablen zur Bestimmung der sekundären Endpunkte</b> Folgende Variablen wurden für die sekundären Endpunkte herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Veränderung des Schmerzes im Verlauf der Zeit: Zusätzlich zur Schmerzschwere wurden auch die Subskalen des BPI-SF ausgewertet. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Die BPI-SF-Subskala für die allgemeine Schmerzschwere basierte auf der Summe der 4 Items „geringster Schmerz“, „schlimmster Schmerz“, „mittlerer Schmerz“ und „aktueller Schmerz“.</li> <li>○ Die BPI-SF-Subskala für Schmerzinterferenz basierte auf den 7 Schmerzinterferenz-Items.</li> </ul> </li> <li>• QoL: Die Knochenschmerz-bezogene QoL wurde anhand des FACT-BP-Fragebogens gemessen, basierend auf der Auswertung des Gesamtscores. Der Fragebogen wurde zusammen mit dem BPI-SF vor jeder Ra-223-Injektion ausgefüllt. Ferner wurde der FACT-BP etwa einen Monat nach der letzten Ra-223-Injektion im Rahmen einer <i>Follow up</i>-Visite ausgefüllt, sofern dies der jeweiligen routinemäßigen klinischen Praxis entsprach.</li> <li>• Die Schmerzkontrollrate, Schmerzprogressionsrate sowie Zeit bis zur ersten Schmerzprogression wurden mittels <i>Worst Pain-Score</i> im BPI-SF-Fragebogen gemessen.</li> <li>• Beschreibung folgender Kovariaten für das Schmerzansprechen:</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Opioideinnahme</li> <li>○ Anzahl an Knochenmetastasen (&lt; 6, 6-20, &gt; 20, Superscan) zu Studienbeginn basierend auf der aktuellsten Knochenszintigrafie vor der ersten Ra-223-Injektion (nicht älter als 8 Wochen).</li> <li>○ Lokalisation der Knochenmetastasen basierend auf der Knochenszintigrafie.</li> <li>○ ALP-Konzentration zu Studienbeginn (&lt; 150 mU/l, 150-300 mU/l und &gt; 300 mU/l)</li> <li>○ PSA-Konzentration zu Studienbeginn (&lt; 50 µg/l, 50-200 µg/l und &gt; 200 µg/l)</li> <li>○ WHO-Stufenschema für tumorbedingte Schmerzen zu Studienbeginn (WHO-Stufe 0+1 und WHO-Stufe 2+3)</li> <li>○ Vorbehandlung mit einer Chemotherapie (ja/nein)</li> <li>○ Vorbehandlung mit starker Androgensuppression durch Behandlung mit Abirateronacetat oder Enzalutamid (ja/nein)</li> <li>○ Kochenaufnahme in bekannte Läsionen (vergleichbar mit umliegenden Knochen, nur eine leicht erhöhte Aufnahme und stark erhöhte Aufnahme im Vergleich zum umliegenden Knochen)</li> <li>○ BSI, ausgewertet mittels der Software EXINI®boneBSI</li> <li>• Die Lokalisation des Knochenschmerzes.</li> <li>• Die Ra-223-Behandlungsmuster wurden anhand der Dosierung und der Anzahl an Ra-223-Injektionen analysiert.</li> <li>• Die Entwicklung des Blutbildes.</li> <li>• Der BSI, welcher mit der Software EXINI®boneBSI ausgewertet wurde.</li> <li>• TEAE, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> <li>○ einer Beschreibung des Ereignisses,</li> <li>○ der Dauer,</li> <li>○ der Bewertung, ob das TEAE schwerwiegend war,</li> <li>○ der Intensität,</li> <li>○ des Zusammenhangs zu Ra-223,</li> <li>○ der ergriffenen Maßnahme sowie</li> <li>○ des klinischen Ergebnisses.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens von TEAE gemäß NCI-CTCAE-Version 4.03 überwacht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Tumorbehandlungen mit denen nach der ersten Ra-223-Verabreichung begonnen wurde.</li> <li>• SSE (EBRT zur Linderung skelettaler Symptome, neuer symptomatischer, pathologischer, vertebraler oder nicht-vertebraler Knochenfrakturen, Rückenmarkskompressionen oder tumorbezogener orthopädischer chirurgischer Eingriffe)</li> <li>• Das Datum des Todes und die Todesursache.</li> <li>• Die Zeit ab der Kastrationsresistenz bis Behandlungsbeginn mit Ra-223.</li> <li>• Die Therapiedauer, ermittelt anhand der Anzahl an Ra-223-Injektionen.</li> <li>• Die Inzidenz pathologischer Frakturen (als Teil von SSE), nicht-pathologischer Frakturen sowie knochenassoziierter Ereignisse während der Behandlung und des 5-jährigen <i>Follow up</i>.</li> </ul>
--	--	--

9	Bias Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	<p>Um den <i>Reporting Bias</i> zu reduzieren, wurde eine Datenverifizierung an mindestens 10% der Standorte durchgeführt. Zur Reduktion des Selektionsbias wurde eine repräsentative Stichprobe an Kliniken und Praxen in die Studie einbezogen. Die Standorte wurden nach mehreren Kriterien ausgewählt, davon sind die wichtigsten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Verfügbarkeit von geeigneten Patienten und</li> <li>• eine gleichmäßige geografische Verteilung.</li> </ul> <p>Die Prüfarzte sollten die Patienten, welche in die Studie eingeschlossen werden sollten, ausschließlich anhand deren Eignung basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien auswählen, d. h. jeder Patient mit diagnostiziertem mCRPC und bei dem mit einer Ra-223-Behandlung begonnen werden sollte, sollte in fortlaufender Reihenfolge zur Studienteilnahme aufgefordert werden.</p>																																								
10	Studiengröße Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	<p>Ziel der Fallzahlbetrachtung war es, die Präzision der Schätzung für die Schmerzansprechrates (primärer Endpunkt) zu beurteilen, welche durch die Breite des 95%-Konfidenzintervalls (KI) bei einem gegebenen Stichprobenumfang definiert war. Unter der Annahme, dass mindestens 60% der Patienten für die primäre Analyse des Schmerzansprechens bei einer Bewertung nach Studienbeginn auswertbar sein würden und 30% bis 70% der Patienten ein Schmerzansprechen zeigen würden, wurden zum Erreichen einer Präzision von &lt; 20% mindestens 350 Patienten benötigt.</p> <p>In der nachfolgenden Tabelle werden die verschiedenen Szenarien bei einem tatsächlichen Schmerzansprechen im Bereich von 30% bis 70% dargestellt.</p> <table border="1" data-bbox="568 1025 1315 1570"> <thead> <tr> <th>Tatsächliches Schmerzansprechen</th> <th>Untere Grenze des 95%-KI</th> <th>Obere Grenze des 95%-KI</th> <th>Breite des 95%-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0,7</td><td>0,638</td><td>0,762</td><td>0,124</td></tr> <tr><td>0,65</td><td>0,585</td><td>0,715</td><td>0,13</td></tr> <tr><td>0,6</td><td>0,534</td><td>0,666</td><td>0,132</td></tr> <tr><td>0,55</td><td>0,483</td><td>0,617</td><td>0,134</td></tr> <tr><td>0,5</td><td>0,432</td><td>0,568</td><td>0,136</td></tr> <tr><td>0,45</td><td>0,383</td><td>0,517</td><td>0,134</td></tr> <tr><td>0,4</td><td>0,334</td><td>0,466</td><td>0,132</td></tr> <tr><td>0,35</td><td>0,285</td><td>0,415</td><td>0,13</td></tr> <tr><td>0,3</td><td>0,238</td><td>0,362</td><td>0,124</td></tr> </tbody> </table> <p>Eine Anzahl von insgesamt 350 Patienten war eine realistische Schätzung für die Rekrutierung. Diese Schätzung basierte auf den aktuellen Patientenzahlen sowie den verfügbaren Behandlungsstandorten. Mit dieser Stichprobengröße und einer Schmerzansprechrates von 65% kann eine Präzision von &lt; 20% erreicht werden, vorausgesetzt die Größe der Subgruppen beträgt mindestens die Hälfte davon (d. h. 105 Patienten). Aus klinischer Sicht wurde diese Präzision unter Berücksichtigung der Varianz der Schmerzmessungen als aussagekräftig angesehen.</p> <p>Die Fallzahl konnte erhöht werden, falls die Anzahl an für das Schmerzansprechen nicht auswertbaren Patienten höher als die erwarteten 30% betrug.</p>	Tatsächliches Schmerzansprechen	Untere Grenze des 95%-KI	Obere Grenze des 95%-KI	Breite des 95%-KI	0,7	0,638	0,762	0,124	0,65	0,585	0,715	0,13	0,6	0,534	0,666	0,132	0,55	0,483	0,617	0,134	0,5	0,432	0,568	0,136	0,45	0,383	0,517	0,134	0,4	0,334	0,466	0,132	0,35	0,285	0,415	0,13	0,3	0,238	0,362	0,124
Tatsächliches Schmerzansprechen	Untere Grenze des 95%-KI	Obere Grenze des 95%-KI	Breite des 95%-KI																																							
0,7	0,638	0,762	0,124																																							
0,65	0,585	0,715	0,13																																							
0,6	0,534	0,666	0,132																																							
0,55	0,483	0,617	0,134																																							
0,5	0,432	0,568	0,136																																							
0,45	0,383	0,517	0,134																																							
0,4	0,334	0,466	0,132																																							
0,35	0,285	0,415	0,13																																							
0,3	0,238	0,362	0,124																																							
11	Quantitative Variablen Erklären Sie, wie in	Quantitative Variablen wurden als deskriptive Statistiken dargestellt, einschließlich der Anzahl (N), Mittelwert, Standardabweichung, Median,																																								

	den Auswertungen mit quantitativen Variablen umgegangen wurde Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	Minimum, Maximum und fehlender Werte sowie die Veränderung gegenüber Studienbeginn zu jedem Erhebungszeitpunkt, sofern zutreffend.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	<p><b>Allgemeine statistische Aspekte</b></p> <p>Die statistischen Analysen waren vorwiegend explorativ und deskriptiv. Patienten, die mindestens eine Dosis Ra-223 erhielten, wurden für die Sicherheitsanalyse herangezogen. Für die Schmerz- oder QoL-Analyse wurden Patienten, für die mindestens ein auswertbarer Fragebogen (BPI-SF bzw. FACT-BP) zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) sowie nach Studienbeginn vorlag, einbezogen. Ferner wurde die klinische Zu- oder Abnahme der Opioidaufnahme in der Auswertung berücksichtigt. So wurden zum Beispiel alle Patienten ohne Opioidaufnahme und alle Patienten mit Opioidaufnahme bis zur Zunahme der Opioidaufnahme in die Analysen mit einbezogen.</p> <p>Sofern nicht anders definiert, wurden weitere Analysen basierend auf der <i>Safety</i>-Population (SAF) durchgeführt.</p> <p>Die Kodierung aller dokumentierten Therapien erfolgte gemäß WHO Arzneimittel-Lexikon. Die medizinische Vorgeschichte, sämtliche Erkrankungen und UE wurden gemäß aktuellster <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA)-Version kodiert.</p> <p>Interimsanalysen waren für die Zeitpunkte geplant sobald etwa 200 Patienten die Ra-223-Behandlung abgeschlossen hatten sowie 6 Monate nach der ersten Visite des letzten Patienten (<i>Last Patient First Visit</i>, LPFV). Im Rahmen dieser Analyse wurden teilweise unbereinigte Daten herangezogen und der Hauptfokus lag auf den UE. Ferner wurden Trends hinsichtlich Schmerz- und QoL-Veränderungen beschrieben.</p> <p>Die finale Analyse erfolgt nach Studienende zum Zeitpunkt an dem die Datenbank als bereinigt betrachtet wird.</p> <p><b>Analyse von Demografie, Krankheitscharakteristika, vorangegangene und begleitende Medikamente und weitere Baseline-Daten</b></p> <p>Demografische und <i>Baseline</i>-Charakteristika wurden als deskriptive Statistiken beschrieben. Die Begleitmedikation wurde gemäß WHO Arzneimittel-Lexikon kodiert.</p> <p>Die Anwendung der antihormonellen Wirkstoffe Abirateronacetat mit Prednison/Prednisolon oder Enzalutamid und anderer Anti-Androgene wurde tabellarisch dargestellt, inklusive des zeitlichen Bezugs zur Behandlung mit Ra-223 durch Angabe, ob die Anwendung sequentiell, begleitend oder überschneidend war.</p> <p><b>Analyse von Behandlungsdaten</b></p> <p>Für die folgenden Variablen wurden deskriptive Statistiken erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapiedauer,</li> <li>• Anzahl an Injektionen,</li> <li>• Anfangsdosis und mittlere Dosis,</li> <li>• Anzahl an Patienten mit Dosismodifikation (Unterbrechung,</li> </ul>



		<p>Verzögerung und Abbruch),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl an Dosismodifikationen sowie</li> <li>• Gründe für die Dosismodifikationen.</li> </ul> <p>Die Therapiedauer wurde, stratifiziert nach der Anzahl an Injektionen (<math>\geq 5</math> versus <math>\leq 4</math> Injektionen), für die Patientenpopulationen zusammengefasst. Die Therapiedauer war definiert als die Anzahl an Injektionen im Therapiezyklus.</p> <p><b>Analyse des primären Endpunktes</b></p> <p>Die primäre Analyse des Schmerzensprechens wurde für die Patientenpopulation mit einem Score <math>&gt; 1</math> (0=„kein Schmerz“) als <i>Baseline</i>-Messung des <i>Worst Pain</i>-Items im BPI-SF-Fragebogen zusammengefasst. Für jede Messung nach Studienbeginn wurde die kumulative Inzidenz zusammen mit dem exakten 95%-KI angegeben. Das Schmerzensprechen war definiert als eine Verbesserung des <i>Worst Pain</i>-Scores im BPI-SF um 2 Punkte gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>). Dies wurde als klinisch signifikant angesehen.</p> <p>Ferner wurde die kumulative Inzidenz für Patienten mit <math>\geq 5</math> und Patienten mit <math>\leq 4</math> Injektionen dargestellt.</p> <p><b>Analyse der sekundären Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Veränderung des Schmerzes im Verlauf der Zeit: Die Angaben zu jedem der BPI-SF-Items sowie die nachfolgenden zwei aus den BPI-SF-Items aggregierten Dimensionen wurden deskriptiv zusammengefasst: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schmerzschwere-Index: Die Summe der 4 Items der Schmerzintensität wurde hierfür verwendet. Für die Aggregation des Schmerzschwere-Index mussten alle 4 Items ausgefüllt werden.</li> <li>○ Schmerzinterferenz-Index: Die Summe der 7 Schmerzinterferenz-Items wurde hierfür verwendet. Der Schmerzinterferenz-Index war der Mittelwert aus den Item-Scores multipliziert mit 7, vorausgesetzt, dass mindestens 4 der 7 Items abgeschlossen worden waren.</li> </ul> <p>Deskriptive Statistiken, einschließlich Mittelwert und Veränderung gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>), wurden für jeden Erhebungszeitpunkt dargestellt. Für die Zusammenfassung jeder Bewertung nach Studienbeginn wurden die Patienten ausgeschlossen, für die keine entsprechenden Erhebungen vorlagen.</p> </li> <li>• Für die Bewertung der Knochenschmerz-bezogenen QoL wurden deskriptive Statistiken, einschließlich Mittelwert und Veränderung gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>), für jeden Erhebungszeitpunkt des FACT-BP-Fragebogens dargestellt. Für die Zusammenfassung jeder Bewertung nach Studienbeginn wurden die Patienten ausgeschlossen, für die keine entsprechenden Messungen vorlagen.</li> <li>• Es erfolgte eine Zusammenfassung der Schmerzkontrollrate. Die Schmerzkontrolle war definiert als <u>kein</u> Anstieg des <i>Worst Pain</i>-Items (Frage 3) im BPI-SF um <math>\geq 2</math> Punkte gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>).</li> <li>• Ferner wurde die Schmerzprogressionsrate zusammengefasst. Die Schmerzprogression war definiert als Anstieg um <math>\geq 2</math> Punkte des <i>Worst Pain</i>-Items (Frage 3) im BPI-SF gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>).</li> <li>• Die Zeit bis zur ersten Schmerzprogression wurde mittels Kaplan-</li> </ul>
--	--	--

		<p>Meier-Kurven.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich wurde das Schmerzansprechen für verschiedene Subgruppen deskriptiv zusammengefasst. Um Veränderungen der Schmerzschwere, welche anhand des <i>Worst Pain</i>-Scores im BPI-SF gemessen wurde, zu jedem Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn zu beurteilen, wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt. Der <i>Worst Pain</i>-Score zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) wurde in jeder Kovarianzanalyse als Kovariate verwendet.</li> <li>• Es erfolgte eine Analyse des Zusammenhangs zwischen Knochenaufnahme in bekannte Läsionen und Schmerzlinderung (ausschließlich bei Patienten, bei denen ein Knochenscan vor Behandlungsbeginn sowie ein zweiter Scan während oder innerhalb von 6 Wochen nach Ende der Ra-223-Behandlung durchgeführt worden war).</li> <li>• Ferner wurde die Entwicklung des Blutbildes analysiert. Die Inzidenz von Blutwerten, die gemäß der jeweiligen lokal gültigen Fachinformation unterhalb des Grenzwertes für weitere Injektionen lagen, erfolgte sowohl nach unterschiedlichem EOD als auch für die gesamte Patientenpopulation. Die kumulative Inzidenz wurde zusammen mit dem exakten 95%-KI dargestellt.</li> <li>• Die <i>Time-to-event</i>-Variablen (TTNT, SSE, OS) wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven zusammengefasst. Die medianen Ereigniszeiten wurden zusammen mit dem 25. und dem 75. Perzentil sowie dem 95%-KI dargestellt.</li> <li>• Es erfolgte eine Analyse des BSI, welcher als bildgebender Biomarker für mCRPC diene. In diesem Zusammenhang wurde der BSI mittels der Software EXINI®boneBSI-Software ausgewertet und die Ergebnisse von vor und nach der Ra-223-Behandlung miteinander verglichen. Ferner wurde der Zusammenhang zwischen dem BSI und zeitabhängigen Endpunkten, wie beispielsweise OS, mittels Cox-Regressionsmodell analysiert.</li> <li>• Die Inzidenz von TEAE und von Arzneimittel-bedingten unerwünschten Ereignissen wurde gemäß NCI-CTCAE Version 4.03 dargestellt. Zusätzliche Subkategorien basierten auf der Ereignisintensität und dem Zusammenhang zur Studienmedikation.</li> <li>• Es erfolgte eine Berechnung der Zeit ab der Kastrationsresistenz bis Behandlungsbeginn mit Ra-223.</li> <li>• Um Anzeichen einer Beeinflussung der Wirksamkeitsvariablen (z. B. Schmerz, OS, SSE) zu erkennen, wurden Daten zu Begleitmedikation und Sicherheit beschrieben.</li> <li>• Schmerzbezogene Ergebnisse und OS wurden stratifiziert nach Anzahl an Injektionen (<math>\geq 5</math> versus <math>\leq 4</math> Injektionen) sowie für die gesamte Patientenpopulation dargestellt.</li> <li>• Sofern die Anzahl an Patienten pro Gruppe ausreichend war, erfolgte eine Darstellung der schmerzbezogenen Ergebnisse, OS, SSE und UE nach Begleitmedikation von Interesse (Denosumab, Enzalutamid oder Abirateronacetat).</li> <li>• Es wurden die kumulativen Inzidenzen und die Inzidenzraten pathologischer Frakturen (als Teil von SSE), nicht-pathologischer Frakturen und knochenassoziiertes Ereignisse, die während der Behandlungsphase (als UE berichtet) und des 5-jährigen <i>Follow up</i> auftraten, dargestellt. Als UE gemeldete Frakturen wurden durch den MedDRA <i>High Level Group Term</i> „Frakturen“ gekennzeichnet.</li> </ul>
--	--	---

		Darüber hinaus wurden alle Frakturen und knochenbezogenen Ereignisse aufgeführt sowie Informationen hinsichtlich der Verwendung des antihormonellen Wirkstoffs Abirateronacetat mit Prednison/Prednisolon, Enzalutamid oder der Verwendung anderer Anti-Androgene einschließlich Angaben zum zeitlichen Bezug zur Ra-223-Behandlung bereitgestellt.
<b>12b</b>	Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	Soweit angemessen, wurden die Daten nach Subgruppen stratifiziert (z. B. Alter, andere <i>Baseline</i> -Charakteristika). Alle rekrutierten Patienten, die zusätzlich Abirateronacetat mit Prednison/Prednisolon erhalten hatten, verblieben in der Studie und wurden sowohl innerhalb der gesamten Studienpopulation als auch als separate Subgruppe analysiert.
<b>12c</b>	Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	<p>Bei den Fragebögen wurden fehlende Daten gemäß den Vorgaben in den entsprechenden Handbüchern der einzelnen Fragebögen gehandhabt. Für andere Variablen wurden unvollständige Daten wie unten beschrieben behandelt. Die Imputationen erfolgten für Opioide, UE und dem Datum der Kastrationsresistenz.</p> <p><b>Unvollständiges Anfangsdatum</b></p> <p>Unvollständige Anfangsdaten wurden auf das früheste logisch mögliche Datum gesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sollte lediglich die Angabe des Tages fehlen, so wurde das Datum durch den ersten Tag des Monats imputiert.</li> <li>• Sollten sowohl Angaben zum Tag als auch zum Monat fehlen, d. h. es war nur das Jahr verfügbar, so wurde der 1. Januar als Anfangsdatum oder das Datum der ersten Visite imputiert, je nachdem was sich später ereignete.</li> <li>• Bei vollständigem Fehlen des Anfangsdatums wurde das Anfangsdatum im Minimum durch das Datum der ersten Visite und das Enddatum ersetzt.</li> </ul> <p><b>Unvollständiges Enddatum</b></p> <p>Unvollständige Enddaten wurden auf das späteste logisch mögliche Datum gesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sollte lediglich die Angabe des Tages fehlen, so wurde das Datum als das minimale Datum des Todes oder des letzten Kontakts imputiert und der Tag des unvollständigen Datums wurde durch den letzten Tag des Monats ersetzt.</li> <li>• Sollten sowohl die Angaben zum Tag als auch zum Monat fehlen, d. h. es war nur das Jahr verfügbar, so wurde das Datum als das minimale Datum des Todes oder des letzten Kontakts imputiert und Tag und Monat des unvollständigen Datums wurden durch den 31. Dezember ersetzt.</li> <li>• Bei vollständigem Fehlen des Enddatums wurde das Enddatum mindestens durch das Todesdatum und das Datum des letzten Kontakts imputiert.</li> </ul> <p>Es wurden keine weiteren fehlenden Daten ersetzt.</p>
<b>12d</b>	Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde	Bei einem <i>Lost-to-Follow-up</i> endete der Beobachtungszeitraum des Patienten.

<b>12e</b>	Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	Nicht zutreffend
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Teilnehmer	
<b>13a</b>	Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden	<p>Zum Datenschnitt vom 29.06.2018:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Anzahl an Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden: N=346 (100,00%)</li> <li>b) Anzahl an Patienten, die in die <i>Safety</i>-Population (SAF) eingeschlossen wurden: n=338 (97,69%)</li> <li>c) Anzahl an Patienten, welche die Behandlung abgeschlossen haben (ISAF): n=311 (89,88%)</li> <li>d) Anzahl an Patienten, die für die Bewertung der schmerzbezogenen QoL herangezogen wurden: n=211 (60,98%)</li> <li>e) Anzahl an Patienten, die für die Bewertung des BPI-SF herangezogen wurden: n=269 (77,75%)</li> <li>f) Anzahl an Patienten, die für die Bewertung des FACT-BP herangezogen wurden: n=265 (76,59%)</li> <li>g) Anzahl an Patienten, bei denen das Behandlungsende dokumentiert wurden: n=311 (89,88%)</li> </ul>
<b>13b</b>	Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an	<p>Zum Datenschnitt vom 29.06.2018:</p> <p>Anzahl an Patienten, die aus dem ISAF ausgeschlossen wurden: n=35 (10,12%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fehlende Einwilligungserklärung n=1 (0,29%)</li> <li>– Rückzug der Einwilligungserklärung n=4 (1,16%)</li> <li>– Keine Behandlung mit Ra-223 n=3 (0,87%)</li> <li>– Kein dokumentiertes Behandlungsende n=27 (7,80%)</li> </ul> <p>Patienten mit dokumentiertem Behandlungsende n=311 (89,88%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung abgeschlossen n=191 (55,20%)</li> <li>– Tod n=22 (6,36%)</li> <li>– <i>Lost-to-Follow-up</i> n=4 (1,16%)</li> <li>– Patientenwunsch n=17 (4,91%)</li> <li>– Krankheitsprogression n=29 (8,38%)</li> <li>– Prüfarzentscheidung n=7 (2,02%)</li> <li>– Unerwünschtes Ereignis n=38 (10,98%)</li> <li>– Sonstiger Grund n=3 (0,87%)</li> </ul> <p>Anmerkung: Es ist darauf hinzuweisen, dass die Interimsanalyse auf <i>uncleaned data</i> beruht und sich nachfolgend noch Änderungen in der Auswertung der noch laufenden Studie ergeben können. Darüber hinaus wurden wegen fehlender Einwilligungserklärungen die Daten der betroffenen Patienten gelöscht; ferner wurden Daten anderer Patienten, die</p>

		zuvor in der Interimsanalyse nicht enthalten waren, gemäß Entscheidung des Core-Teams ergänzt wurden.
<b>13c</b>	Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	
<b>a:</b> nach STROBE 2008, von Elm et al. 2008 (41)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

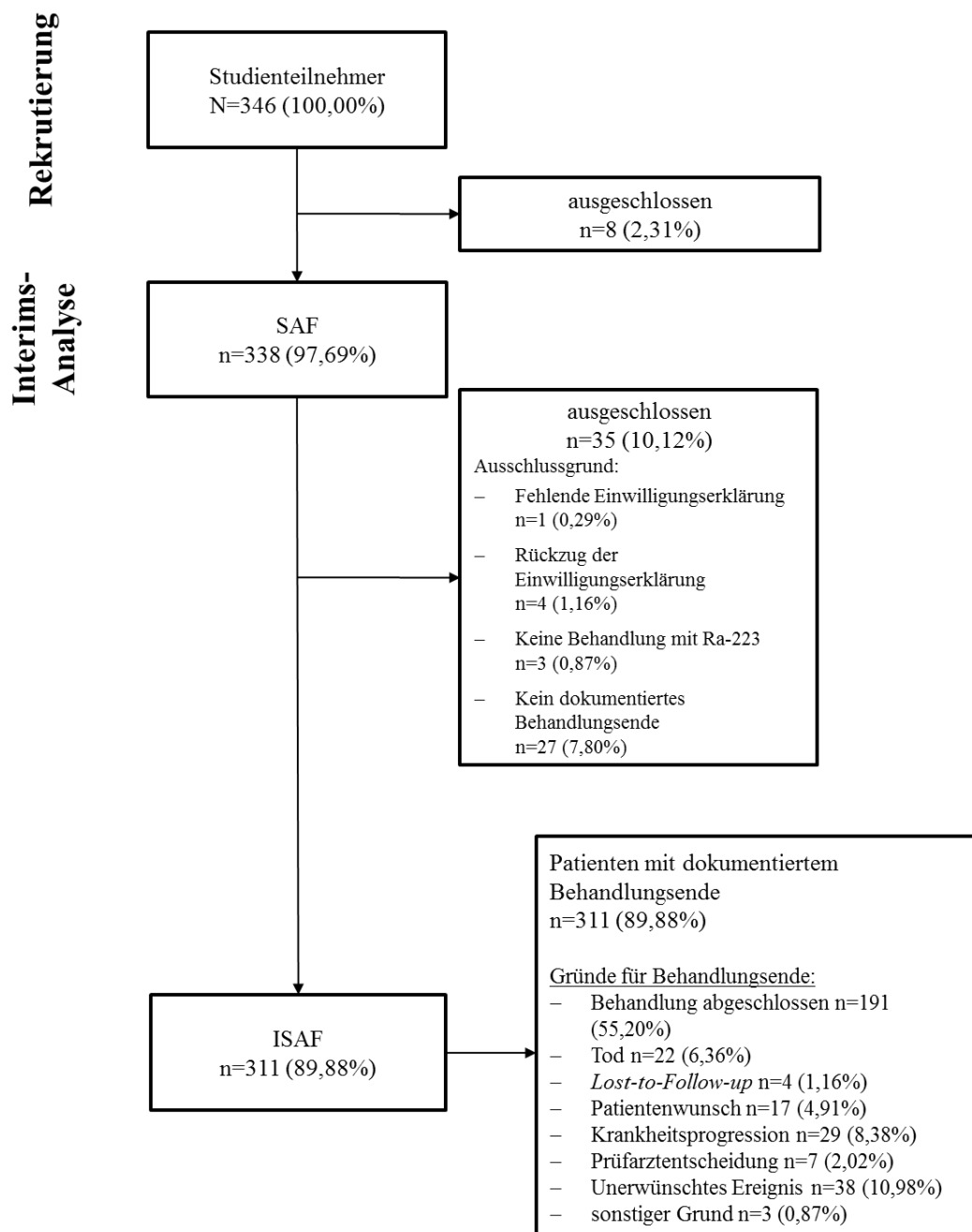


Abbildung 16: Flow-Chart zum Patientenfluss der PARABO-Studie

**REASSURE-Studie**

Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie REASSURE

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
3	Zielsetzungen Geben Sie alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich der (vorab festgelegten) Hypothesen an	<p>Die Beobachtungsstudie <i>Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation</i> (REASSURE) wurde zur Bewertung der kurz- und langzeitigen Sicherheitsprofile von Radium-223-dichlorid (Ra-223) sowie zur Ermittlung der Inzidenz sekundärer Primärtumor-Entstehung bei Patienten mit Prostatakrebs unter Behandlung mit Ra-223 in einem realen klinischen Praxis-Setting durchgeführt.</p> <p><b>Primäre Studienziele</b> Die primären Studienziele umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Inzidenz sämtlicher sekundärer Primärtumore (einschließlich myelodysplastisches Syndrom [MDS]/akute myeloische Leukämie [AML] und Osteosarkome) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (<i>metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, mCRPC</i>) unter Behandlung mit Ra-223 in einem realen klinischen Praxis-Setting.</li> <li>• Bewertung der Inzidenz von unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignissen (<i>Treatment-emergent Adverse Events, TEAE</i>; erhoben bis zu 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation), Arzneimittel-bedingte unerwünschte Ereignisse (UE; erhoben bis zu 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation) sowie Arzneimittel-bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE; erhoben bis zu 7 Jahre nach der letzten Verabreichung von Ra-223).</li> <li>• Bewertung von Knochenmarkssuppression.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Studienziele</b> Die sekundären Studienziele umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ermittlung des Gesamtüberlebens (<i>Overall Survival, OS</i>) bei Patienten unter Behandlung mit Ra-223.</li> <li>• Bewertung der Schmerzentwicklung im Verlauf der Zeit mittels des <i>Brief Pain Inventory - Short Form</i> (BPI-SF)-Fragebogens.</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
4	Studiendesign	Bei der Studie handelte es sich um eine globale, prospektive, multizentrische, beobachtende, einarmige Kohortenstudie.
5	Rahmen Beschreiben Sie den Rahmen (Setting) und Ort der Studie und machen Sie relevante zeitliche	Die Durchführung der Studie erfolgte in einem realen klinischen Praxis-Setting. Die Studie wurde in der Europäischen Union (EU; Länder

	<p>Angaben, einschließlich der Zeiträume der Rekrutierung, der Exposition, der Nachbeobachtung und der Datensammlung</p>	<p>aus andere Regionen konnten ergänzt werden), in Kanada und in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) gemäß dem durch die Gesundheitsbehörden zugelassenem Anwendungsschema durchgeführt.</p> <p>Zum Zeitpunkt der 1. Interimsanalyse wurde die Studie in 153 Zentren in den folgenden 18 Ländern durchgeführt:</p> <p>Argentinien (1), Belgien (11), Dänemark (1), Deutschland (18), Frankreich (4), Griechenland (1), Israel (5), Italien (16), Kanada (3), Luxemburg (3), Niederlande (4), Österreich (8), Portugal (1), Schweden (2), Spanien (12), Tschechien (3), USA (52) Vereinigtes Königreich von Großbritannien und Nordirland (8)</p> <p>Der Beobachtungszeitraum der jeweiligen in die Studie eingeschlossenen Patienten umfasste die Zeit ab Therapiebeginn mit Ra-223 bis zum Tod, dem Rückzug der Einwilligung, <i>Lost-to-follow-up</i> oder dem Studienende (maximal 7 Jahre nach der letzten Verabreichung von Ra-223), je nachdem was sich zuerst ereignete. Bis Studienende wurden für jeden Patienten Daten zu sekundären Primärtumoren und zu mit Ra-223 assoziierten SUE erhoben, um die Entstehung von sekundären Primärtumoren und die Entwicklung potentieller Kurz- und Langzeit-Toxizität zu überwachen.</p> <p>Im Rahmen dieser Beobachtungsstudie erfolgte die Entscheidung über die Therapiedauer und Dosis im Einklang zwischen Patient und behandelndem Arzt. Allerdings wurde dringend empfohlen, dass sich der behandelnde Arzt an die lokal gültige Fach- bzw. Produktinformation hielt. Das Arzneimittel wurde im Rahmen eines realen klinischen Praxissettings angewendet. Es wurden ausschließlich kommerziell erhältliche Produkte zur Behandlung der Patienten eingesetzt.</p> <p>Die Rekrutierung sollte schätzungsweise etwa 1,5 Jahre andauern. Basierend auf den Meilensteinen der Studie waren zwei Interimsanalysen geplant.</p> <p>Folgende Meilensteine waren für die Studie geplant:</p> <p>Beginn der Datenerhebung: 20.08.2014  Ende der Rekrutierungsphase: Q1 2017  Ende der Datenerfassung: geplant 12/2023  Interimsbericht 1: 11.05.2017 (Datenschnitt 22.09.2016)  Interimsbericht 2: geplant 09/2019  Finale Studienergebnisse: geplant 09/2024</p> <p>Zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) wurden demografische Variablen und Informationen hinsichtlich der Krankheitscharakteristika durch den behandelnden Arzt erhoben (einschließlich Diagnosedatum, vorangegangene Behandlung, Tumorstadium, Komorbiditäten, vorherige Medikamente und Begleitmedikation). Behandlungs-Information und potentielle Endpunkte (sekundäre Primärtumore, weitere Sicherheitsinformation, Gesamtüberleben und Progression [definiert als erste Progression nach Behandlungsbeginn mit Ra-223]) wurden</p>
--	--	---

		<p>durch den behandelnden Arzt (medizinischer Onkologe, Urologe) oder durch den Ra-223 verabreichenden Arzt oder die dafür vorgesehene medizinische Fachperson in einem elektronischen Datenerfassungssystem (<i>Electronic Data Capture</i>, EDC) erhoben. Schmerzmessungen wurden vor der ersten Injektion von Ra-223 bis 6 Monate nach der letzten Injektion von Ra-223 dokumentiert.</p> <p>Die Nachbeobachtung zur Erhebung von Informationen in Zusammenhang mit den Endpunkten von Interesse (sekundäre Primärtumore, weitere Sicherheitsinformation, Gesamtüberleben und Progression) erfolgte nach etwa 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60, 72 und 84 Monaten. Die Häufigkeit der Visiten war abhängig von den lokalen Behandlungsstandards des entsprechenden Zentrums.</p>
<b>6</b>	Studienteilnehmer	
<b>6a</b>	Geben Sie die Einschlusskriterien, die Herkunft der Teilnehmer sowie die Methoden ihrer Auswahl an; beschreiben Sie die Methoden der Nachbeobachtung	<p>Die Studienpopulation umfasste Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (<i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>, CRPC) mit Knochenmetastasen, die mit Ra-223 behandelt werden sollten.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die sämtliche der folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren für die Teilnahme an der Studie geeignet:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Die Entscheidung einer Behandlung mit Ra-223 musste studienunabhängig und vor Studieneinschluss des Patienten erfolgen.</li> <li>2) Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem kastrationsresistenten Adenokarzinom der Prostata und Vorliegen von Knochenmetastasen.</li> <li>3) Vorliegen einer unterzeichneten Einwilligungserklärung des Patienten.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Patienten, die jegliches der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Patienten, die zuvor aus jeglichem Grund mit Ra-223 behandelt worden waren.</li> <li>2) Patienten, die aktuell im Rahmen klinischer Studien, einschließlich anderer Ra-223-Studien, behandelt wurden.</li> <li>3) Patienten, bei denen eine begleitende systemische Behandlung mit anderen Radiopharmazeutika zur Behandlung des Prostatakrebses oder zu anderen Zwecken geplant war.</li> </ol> <p>Die Ein- und Ausschlusskriterien sollten im Einklang mit der lokal gültigen Ra-223-Fachinformation sein.</p>
<b>6b</b>	Geben Sie für Studien, die Matching (Paarbildung) verwenden, die Matchingkriterien und die Anzahl der exponierten und der nicht exponierten Teilnehmer an	Nicht zutreffend



7	<p>Variablen Definieren Sie eindeutig alle Zielgrößen, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren; geben Sie gegebenenfalls Diagnosekriterien an</p>	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Inzidenz der sekundären Primärtumor-Entstehung.</li> <li>• UE/SUE <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inzidenz von unter der Behandlung auftretenden SUE (bis zu 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation).</li> <li>○ Inzidenz von Arzneimittel-bedingten unter der Behandlung auftretenden UE (bis zu 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation).</li> <li>○ Inzidenz von Arzneimittel-bedingten SUE (bis zu 7 Jahre nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation).</li> </ul> </li> <li>• Knochenmarkssuppression</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Gesamtüberleben bei mCRPC-Patienten unter Behandlung mit Ra-223 in einem realen klinischen Praxis-Setting.</li> <li>• Der stärkste Schmerzscore (<i>Worst Pain-Score</i>) und die Entwicklung des Schmerzinterferenz-Scores im Verlauf der Zeit gemäß Angaben des Patienten im BPI-SF-Fragebogen.</li> </ul>
8	<p>Datenquellen/Messmethoden 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><b>Variablen zur Bestimmung der primären Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekundäre Primärtumore (als SUE berichtet): Sekundäre Primärtumore waren definiert als neu auftretende Tumore, die nicht in Zusammenhang mit dem Prostatakrebs oder einer Progression des Prostatakrebses standen. Sämtliche sekundäre Primärtumore wurden unabhängig vom Zusammenhang mit Ra-223 erhoben. Die Patienten wurden bis zu ihrem Tod, dem Rückzug der Einwilligung, <i>Lost-to-follow-up</i> oder dem Studierendende, je nachdem was sich zuerst ereignete, nachbeobachtet. Es wurden sämtliche Tumore, einschließlich MDS/AML und Osteosarkome (welche in Zusammenhang mit Strahlentherapie berichtet wurden) und sämtliche weitere Tumore (einschließlich Hautkrebs) dokumentiert. Detaillierte Informationen wurden als SUE wie folgt erhoben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Beschreibung des Ereignisses (einschließlich Lokalisation und Typ)</li> <li>○ Anfangsdatum</li> <li>○ Datum der Auflösung</li> <li>○ Behandlung vor dem Ereignis (insbesondere jegliche Krebstherapie und Strahlentherapie)</li> <li>○ Zusammenhang zu Ra-223</li> <li>○ Toxizitätsgrad</li> <li>○ Ausgang</li> </ul> </li> <li>• Unter der Behandlung auftretende SUE (Daten wurden bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der</li> </ul>

		<p>Studienmedikation erhoben).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arzneimittel-bedingte unter der Behandlung auftretende UE (Daten wurden für den Behandlungszeitraum und bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erhoben).</li> <li>• Arzneimittel-bedingte SUE (Daten wurden bis 7 Jahre nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation erhoben).</li> <li>• In Zusammenhang mit Knochenmarkssuppression wurde folgendes bewertet: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Therapeutische oder präventive Maßnahmen, Behandlungsmodalitäten (z. B. Bluttransfusion/Erythropoetin/koloniestimulierende Faktoren; bis zu 6 Monate nach der letzten Verabreichung von Ra-223).</li> <li>○ Jegliche hämatologische Toxizität des Grades 3 oder 4 im Anschluss an die Behandlung (bis zu 6 Monate nach der letzten Verabreichung von Ra-223, als UE/SUE berichtet): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Beschreibung des Ereignisses</li> <li>▪ Anfangsdatum</li> <li>▪ Datum der Auflösung</li> <li>▪ Therapeutische oder präventive Maßnahmen, Behandlungsmodalitäten</li> <li>▪ Toxizitätsgrad</li> <li>▪ Ausgang</li> <li>▪ Zusammenhang zu Ra-223</li> </ul> </li> <li>○ Patienten, bei denen 6 Monate nach der letzten Verabreichung von Ra-223 die Anzahl an Thrombozyten oder weißen Blutkörperchen unterhalb der unteren normalen Grenze lag, wurden bis zur Auflösung nachbeobachtet, wobei die Häufigkeit der Nachbeobachtungsvisiten von der lokalen klinischen Praxis abhing.</li> <li>○ Patienten, die eine anschließende zytotoxische Chemotherapie erhielten, wurden bis zu 6 Monate nach der letzten Verabreichung der Chemotherapie bezüglich der Entwicklung von febriler Neutropenie und Blutungen nachbeobachtet, wobei die Häufigkeit der Nachbeobachtungsvisiten von der lokalen klinischen Praxis abhing.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Variablen zur Bestimmung der sekundären Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS): Das OS war definiert als das Zeitintervall zwischen dem Beginn der Ra-223-Therapie und dem Tod aus jeglichem Grund. Patienten, die zum Studienende verstarben, wurden zum letzten Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten. Es wurden sowohl das Todesdatum als auch die Todesursache erhoben.</li> <li>• Schmerzen:</li> </ul>
--	--	---

		Die Schmerzschwere wurde anhand des <i>Worst Pain-Scores</i> mittels BPI-SF-Fragebogen gemessen. Die Schmerzinterferenz wurde anhand des Schmerzinterferenz-Scores mittels BPI-SF-Fragebogen gemessen. Der BPI-SF-Fragebogen wurde vor jeder Ra-223-Injektion ausgefüllt. Der BPI-SF-Fragebogen wurde im Rahmen jeder Nachbeobachtungsvisite bis 6 Monate nach der letzten Ra-223-Injektion verwendet. Das Ausfüllen des BPI-SF-Fragebogens durch den Patienten war freiwillig.																								
9	Bias Beschreiben Sie, was unternommen wurde, um möglichen Ursachen von Bias zu begegnen	Nicht zutreffend																								
10	Studiengröße Erklären Sie, wie die Studiengröße ermittelt wurde	<p>Die Schätzung des Stichprobenumfangs dieser Beobachtungsstudie war eine Herausforderung, da bei Prostatakrebs-Überlebenden die Wahrscheinlichkeit einen sekundären Primärtumor zu entwickeln variiert und abhängig von der Krebsart ist. Im Rahmen dieser Studie wurden dementsprechend Daten zu allen sekundären Primärtumoren erhoben und deren potentieller Zusammenhang zu Ra-223 bewertet.</p> <p>Etwa 1.334 Patienten sollten in die Studie eingeschlossen werden (unter Berücksichtigung einer <i>Loss-to-follow-up-Rate</i> von 10% für 1.200 Patienten). Basierend auf aktuellen Daten aus der Phase III-Studie ALSYMPCA und den SEER-Daten, liegt die kumulative Inzidenz sekundärer Primärtumore etwa zwischen 1,1% und 6,9%.</p> <p>In der nachfolgenden Tabelle wird das 95% Konfidenzintervall (KI) für die Rate an sekundären Primärtumoren (basierend auf einer exakten Binominalverteilung) bei 1.200 Patienten für verschiedene beobachtete kumulative Inzidenzen angegeben:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Inzidenz (%)</th> <th>Untere Grenze des 95%-KI</th> <th>Obere Grenze des 95%-KI</th> <th>Breite des 95%-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1,0</td> <td>0,52</td> <td>1,74</td> <td>1,22</td> </tr> <tr> <td>1,1</td> <td>0,64</td> <td>1,95</td> <td>1,31</td> </tr> <tr> <td>5,0</td> <td>3,84</td> <td>6,39</td> <td>2,55</td> </tr> <tr> <td>6,9</td> <td>5,55</td> <td>8,50</td> <td>2,96</td> </tr> <tr> <td>10,0</td> <td>8,36</td> <td>11,84</td> <td>3,48</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wenn die beobachtete kumulative Inzidenz bei einer Anzahl von 1.200 Patienten zwischen 1,1% und 6,9% läge, dann würde die Breite des 95%-KI für die Rate an sekundären Primärtumoren (basierend auf einer exakten Binominalverteilung) etwa zwischen 0,0131 (d. h. etwa 1,3%) und 0,0296 (d. h. etwa 3%) liegen. Die Berechnung des Stichprobenumfangs basierte auf einer geschätzten <i>Loss-to-follow-up-Rate</i> von 10%. Der Stichprobenumfang konnte erhöht werden, wenn die <i>Loss-to-follow-up-Rate</i> höher als erwartet ausfiel.</p>	Inzidenz (%)	Untere Grenze des 95%-KI	Obere Grenze des 95%-KI	Breite des 95%-KI	1,0	0,52	1,74	1,22	1,1	0,64	1,95	1,31	5,0	3,84	6,39	2,55	6,9	5,55	8,50	2,96	10,0	8,36	11,84	3,48
Inzidenz (%)	Untere Grenze des 95%-KI	Obere Grenze des 95%-KI	Breite des 95%-KI																							
1,0	0,52	1,74	1,22																							
1,1	0,64	1,95	1,31																							
5,0	3,84	6,39	2,55																							
6,9	5,55	8,50	2,96																							
10,0	8,36	11,84	3,48																							
11	Quantitative Variablen Erklären Sie, wie in den Auswertungen mit quantitativen	Quantitative Variablen wurden mittels deskriptiver Statistiken, wie Mittelwert, Standardabweichung (STD), Minimum, 25. und 75. Perzentil, Median und Maximum,																								

	Variablen umgegangen wurde Wenn nötig, beschreiben Sie, wie Kategorien (Gruppierungen) gebildet wurden und warum	ausgewertet. Für kategoriale Variablen wurden die Häufigkeiten (%) berechnet.
12	Statistische Methoden	
12a	Beschreiben Sie alle statistischen Methoden, einschließlich der Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden	<p><b>Allgemeine statistische Aspekte</b></p> <p>Die statistischen Analysen waren vorrangig explorativ und deskriptiv. Wenn angemessen, dann wurde die Auswertung nach Subgruppen stratifiziert (z. B. Alter, weitere <i>Baseline</i>-Charakteristika).</p> <p>Patienten, die mindestens eine Dosis Ra-223 erhielten, wurden für die Sicherheitsanalyse herangezogen und in das <i>Full Analysis Set</i> (FAS) eingeschlossen.</p> <p><b>1. Interimsanalyse</b></p> <p>Im Rahmen der 1. Interimsanalyse (Datenschnitt vom 22.09.2018) wurden folgende Patientenpopulationen analysiert:</p> <p><b>Enrolled Patient Set (EPS):</b> Patienten, die bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes die Einwilligungserklärung unterzeichnet hatten und für die einige demografische Charakteristika sowie <i>Baseline</i>-Charakteristika verfügbar waren. Diese Population wurde ausschließlich für die Analyse von demografischen Charakteristika und <i>Baseline</i>-Charakteristika herangezogen.</p> <p><b>Analysis Patients Set (APS):</b> Die ersten 600 Patienten, welche die Einwilligungserklärung unterzeichnet hatten und die mindestens eine Ra-223-Injektion erhalten hatten wurden am 15.02.2016 für die Interimsanalyse ausgewählt und in die Analysepopulation einbezogen.</p> <p><b>Analyse von Demografie, Krankheitscharakteristika, vorangegangene und begleitende Medikamente und weitere Baseline-Daten</b></p> <p>Demografische und <i>Baseline</i>-Charakteristika wurden als deskriptive Statistiken beschrieben. Begleitmedikationen wurden gemäß <i>World Health Organization</i> (WHO) Arzneimittel-Lexikon kodiert.</p> <p><b>Analyse von Behandlungsdaten</b></p> <p>Die Therapiedauer, Anfangsdosis und mittlere Dosis, die Anzahl an Patienten mit einer Dosismodifikation (Unterbrechung, Verzögerung und Abbruch), die Anzahl an Dosismodifikationen sowie die Gründe für Dosismodifikationen wurden mittels deskriptiver Statistiken dargestellt.</p> <p><b>Analyse der primären Endpunkte</b></p> <p><u>Sekundäre Primärtumore (als SUE berichtet)</u></p> <p>Die sekundäre Primärtumor-Entstehung wurde anhand der kumulativen Inzidenz, d. h. der Anzahl an Patienten mit Ereignis dividiert durch die Anzahl an Patienten unter Risiko, zusammengefasst. Die Anzahl an Patienten unter</p>

		<p>Risiko entspricht der <i>Safety</i>-Population mit Ausnahme von Patienten, die eine Therapie mit einem anderen Radiopharmazeutikum begannen oder in eine andere Studie eingeschlossen worden waren, wenn diese keine sekundären Primärtumore vor Behandlungsbeginn mit einem anderen Radiopharmazeutikum oder vor Einschluss in eine andere Studie entwickelten. Ferner wurde die expositionsadjustierte Inzidenzrate (<i>Exposure-Adjusted Incidence Rate</i>, EAIR), definiert als die Anzahl an Patienten mit dem spezifischen Ereignis dividiert durch die gesamte Personen-Beobachtungszeit oder unter Risiko, dargestellt. Bei Patienten, die einen sekundären Primärtumor entwickelten, wurde die Expositionszeit ab dem Zeitpunkt der Dokumentation des sekundären Primärtumors trunziert. Sowohl für die kumulative Inzidenz als auch für die EAIR wurde das entsprechende exakte 95%-KI dargestellt.</p> <p>Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine Therapie mit einem anderen Radiopharmazeutikum begonnen wurde.</p> <p>Die annualisierte Inzidenzrate wurde zusammen mit der medianen Zeit bis zur Nachbeobachtung dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus wurden deskriptive Zusammenfassungen der Kaplan-Meier-Schätzer (einschließlich der Anzahl an gescheiterten Patienten, Anzahl an zensierten Patienten, die 25. und 75. Perzentile mit entsprechendem 95%-KI und der Median mit 95%-KI) und die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur Entstehung eines sekundären Primärtumors dargestellt. Patienten, bei denen eine Therapie mit einem anderen Radiopharmazeutikum begonnen wurde oder die in eine andere Studie eingeschlossen wurden, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem sie mit der Therapie mit dem anderen Radiopharmazeutikum begannen oder in eine andere Studie eingeschlossen wurden.</p> <p><u>UE/SUE</u></p> <p>Die nachfolgenden Ereignisse wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA)- und <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE; Version 4.03)-Kodierungssystem zusammengefasst.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Zusammenhang zur Studienmedikation, Schweregrad, CTCAE-Grad, Therapieabbruch, Folgemaßnahmen und Ausgang zusammengefasst. Ferner wurden die kumulative Inzidenz und die EAIR zusammen mit dem exakten 95%-KI dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz der unter der Behandlung auftretenden SUE (bis zu 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation).</li> <li>• Inzidenz der Arzneimittel-bedingten unter der Behandlung auftretenden UE (bis zu 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation).</li> <li>• Inzidenz der Arzneimittel-bedingten SUE (bis zu 7 Jahre nach der letzten Verabreichung der</li> </ul>
--	--	--

		<p>Studienmedikation).</p> <p><b><u>Knochenmarkssuppression</u></b></p> <p>Die nachfolgenden Daten wurden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil an Patienten mit therapeutischen oder präventiven Maßnahmen, Behandlungsmodalitäten (z. B. Bluttransfusion/Erythropoetin/kolonie-stimulierende Faktoren).</li> <li>• Inzidenz von hämatologischer Toxizität des Grades 3 oder 4 im Anschluss an die Behandlung (bis zu 6 Monate nach der letzten Verabreichung von Ra-223, berichtet als UE/SUE).</li> </ul> <p>Diese wurde gemäß CTCAE-Kategorie und höchstem Schweregrad zusammengefasst. Die kumulative Inzidenz wurde zusammen mit dem 95%-KI dargestellt.</p> <p>Ferner wurden Informationen hinsichtlich der therapeutischen und präventiven Maßnahmen und der Behandlungsmodalitäten zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz abnormaler Laborwerte der Thrombozyten oder weißen Blutkörperchen.</li> </ul> <p>Die Inzidenz wurde pro Periode (bis zu 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienmedikation und nach 30 Tagen nach der letzten Verabreichung bis zu 6 Monaten nach der letzten Verabreichung) und höchstem Schweregrad zusammengefasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz von febriler Neutropenie und Blutungen bei Patienten, die eine anschließende zytotoxische Chemotherapie erhielten.</li> </ul> <p><b><i>Analyse von sekundären Endpunkten</i></b></p> <p><b>Gesamtüberleben</b></p> <p>Für das OS wurden deskriptive Statistiken der Kaplan-Meier-Schätzer und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Patienten, die am Ende der Studie noch lebten, wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten.</p> <p><b>Schmerzbewertung</b></p> <p>Für die BPI-SF-Schmerzbewertungen wurden deskriptive Statistiken, einschließlich Mittelwert und Veränderung gegenüber Studienbeginn (<i>Baseline</i>), für Schmerzschwere, Schmerzintensität und für die entsprechenden Items aus denen sich diese Indexe zusammensetzen pro Erhebungszeitpunkt dargestellt. Ferner wurde die Veränderung der Schmerzstärke, gemessen anhand des <i>Worst Pain</i>-Scores im BPI-SF, für jeden Erhebungszeitpunkt nach Studienbeginn (<i>Baseline</i>) anhand einer Kovarianzanalyse bewertet. Der <i>Worst Pain</i>-Score zu Studienbeginn wurde als Kovariate im Rahmen der Kovarianzanalysen herangezogen.</p> <p><b><i>Vergleich mit externen sekundären Referenz-Datenquellen</i></b></p>
--	--	--

		<p>Die Inzidenz sekundärer Primärtumore bei mCRPC-Patienten unter Behandlung mit Ra-223 in der REASSURE-Studie wurde mit entsprechenden Informationen zu mCRPC-Patienten aus externen sekundären Datenquellen verglichen.</p> <p>Die zentrumsspezifischen Inzidenzen einer Krebsdiagnose wurden durch Vergleich der beobachteten Anzahl an Fällen von sekundären Primärtumoren in der REASSURE-Kohorte mit den entsprechenden erwarteten Zahlen, die auf der Krebsinzidenz-Rate aus externen sekundären Referenz-Datenquellen basierten, analysiert. Die erwarteten Anzahlen wurden durch die individuell berechneten Personenjahre unter Risiko in der gesamten REASSURE-Kohorte ermittelt.</p> <p>Der Dokumentations-Zeitraum begann mit dem Datum der ersten Ra-223-Injektion und endete mit dem Zeitpunkt des Auftretens eines sekundären Primärtumors, dem Todesdatum oder dem Ende der Nachbeobachtung der Studie (geschätzt wird, dass die Datenerhebung im Dezember 2023 abgeschlossen sein wird), je nachdem, was sich zuerst ereignete. Das Alter (Altersgruppen in 5-Jahresschritten) wurde in der Analyse berücksichtigt. Das Verhältnis der beobachteten und erwarteten Anzahl an Fällen wurde anhand des standardisierten Morbiditätsverhältnisses zur Ermittlung der Zu- oder Abnahme von Inzidenzraten und dem exakten 95%-KI für die beobachtete Anzahl an sekundären Primärtumoren herangezogen.</p> <p>Nach Abschluss der Realisierbarkeitsbewertung der Auswahl externer sekundärer Datenquellen, wurden separate individuelle Studienprotokolle für die Anwendung externer sekundärer Datenquellen, unabhängig vom REASSURE-Protokoll, entwickelt.</p> <p><b>Analyse von weiteren Daten</b></p> <p>Für die Zeit bis zur Progression (<i>Time to Progression</i>, TTP) wurden deskriptive Zusammenfassungen der Kaplan-Meier-Schätzer und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Zeit bis zu einer Progression war definiert als der Zeitraum ab dem Tag der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datum der ersten Progression. Sekundäre Primärtumore und Todesfälle wurden nicht in die Analyse der Progression mit einbezogen. Patienten, die keine Progression am Ende der Studie hatten, wurden zum Datum der letzten auswertbaren Bewertung zensiert.</p>
<b>12b</b>	Beschreiben Sie Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden	Die statistischen Analysen waren vorrangig explorativ und deskriptiv. Wenn angemessen, dann wurde die Auswertung nach Subgruppen stratifiziert (z. B. Alter, weitere <i>Baseline</i> -Charakteristika).
<b>12c</b>	Erklären Sie, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde	<p><b>Umgang mit fehlenden Daten</b></p> <p>Wenn nicht anders angegeben, dann wurden im Rahmen dieser Interimsanalyse fehlende Werte nicht imputiert.</p> <p>Die Frequenztabellen für kategorische Daten enthalten eine zusätzliche Kategorie für fehlende Werte. Für jede Kategorie, einschließlich der für fehlende Werte, wurden</p>

		<p>die prozentualen Anteile berechnet.</p> <p>Das allgemeine Prinzip für die Imputation von Daten war wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn das Anfangsdatum für ein UE komplett oder teilweise fehlte, dann wurde, wenn möglich, ein Anfangsdatum zum frühestmöglichen Zeitpunkt unter der Behandlung angenommen.</li> <li>• Bei vollständigem Fehlen des Anfangsdatums der vorangegangenen Therapie, wurde das Datum nicht imputiert. Fehlte das Anfangsdatum der vorangegangenen Therapie nur teilweise, so wurde das frühestmögliche Datum imputiert.</li> <li>• Bei vollständigem Fehlen des Anfangsdatums der Begleittherapie, wurde das Anfangsdatum nicht imputiert. Fehlte das Anfangsdatum der Begleittherapie nur teilweise, so wurde, wenn möglich, ein Anfangsdatum zum frühestmöglichen Zeitpunkt unter der Ra-223-Therapie angenommen.</li> <li>• Fehlte das Anfangsdatum der Folgetherapie komplett, so wurde das Datum der letzten Ra-223-Injektion plus einem Tag als Anfangsdatum imputiert. Bei Fehlen des letzten Ra-223-Injektionsdatums wurde der Wert nicht imputiert. Fehlte das Anfangsdatum der Folgetherapie nur teilweise, so wurde, wenn möglich, ein Anfangsdatum zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach der Ra-223-Therapie angenommen.</li> <li>• Fehlte das Enddatum einer medikamentösen Behandlung (vorangegangen, begleitend oder nachfolgend) oder eines UE komplett oder teilweise, so wurde ein Enddatum imputiert, um eine maximale Dauer des Ereignisses oder der Therapie zu erreichen. In diesem Zusammenhang sollte beachtet werden, dass die Imputation eines Enddatums nur zutrifft, wenn die medikamentöse Therapie oder das UE (d. h. das UE wurde nicht aufgelöst) nicht fortlaufend waren.</li> </ul>
12d	<p>Erklären Sie gegebenenfalls wie mit dem Problem des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie („loss to follow-up“) umgegangen wurde</p>	<p>Eine geringe <i>Loss-to-Follow up</i>-Rate war essentiell für die Validität der Studie, insbesondere bei der gegebenen Patientenpopulation mit chronischer Erkrankung und fragilen Gesamtüberlebens-Chancen.</p> <p>Um die <i>Loss-to-follow-up</i>-Rate zu minimieren, wurde ein facettenreicher Nachbeobachtungsprozess etabliert, mit dem Ziel, den gesamten <i>Loss-to-follow-up</i> zu Studienende so gering wie möglich zu halten. Stufe 1 der Maßnahmen umfasste den elektronischen Patientenerhebungsbogen (<i>Case Report Form</i>, CRF) zum <i>Follow up</i> und –im Falle keiner Reaktion- bis zu zwei elektronischen Erinnerungsbriefen an den behandelnden Arzt. Sollten die Stufe 1-Maßnahmen nicht zum Erfolg führen, so wurden mehrere Versuche unternommen den behandelnden medizinischen Onkologen, Urologen oder die zuständige medizinische Fachperson telefonisch zu kontaktieren (Stufe 2).</p> <p>Obwohl der Patient nicht dazu verpflichtet war seine Gründe für ein vorzeitiges Studienausscheiden anzugeben, so sollte der behandelnde Arzt dennoch einen</p>



		<p>angemessenen Aufwand betreiben, um die Gründe herauszufinden, ohne die Rechte des Patienten zu verletzen. Mit diesem Abschnitt wird betont, dass sich an der Studie beteiligende Ärzte persönlich darum bemühen sollten <i>Lost-to-follow-up</i>-Patienten zu erreichen.</p> <p><b>Umgang mit <i>Lost-to-follow-up</i>-Patienten und vorzeitigem Studienaustritt</b></p> <p>Zur Berechnung des Beobachtungszeitraumes bei Patienten, für die kein Ende des Beobachtungszeitraumes zum Zeitpunkt des Datenschnittes dokumentiert worden war, wurde das letzte verfügbare Datum der letzten Visite für die Berechnung herangezogen.</p> <p>Für die Berechnung des Gesamtüberlebens wurden Patienten, dessen Tod zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht bestätigt worden war, zu dem Datum zensiert, an dem bekannt war, dass sie noch lebten.</p>
<b>12e</b>	Beschreiben Sie vorgenommene Sensitivitätsanalysen	<p><u>Sekundäre Primärtumore (als SUE berichtet)</u></p> <p>Die sekundäre Primärtumor-Entstehung wurde anhand der kumulativen Inzidenz, d. h. der Anzahl an Patienten mit Ereignis dividiert durch die Anzahl an Patienten unter Risiko, zusammengefasst. Die Anzahl an Patienten unter Risiko entspricht der <i>Safety</i>-Population, mit Ausnahme von Patienten, die eine Therapie mit einem anderen Radiopharmazeutikum begannen oder in eine andere Studie eingeschlossen worden waren, wenn diese keine sekundären Primärtumore vor Behandlungsbeginn mit einem anderen Radiopharmazeutikum oder vor Einschluss in eine andere Studie entwickelten. Ferner wurde die EAIR, definiert als die Anzahl an Patienten mit dem spezifischen Ereignis dividiert durch die gesamte Personen-Beobachtungszeit oder unter Risiko, dargestellt. Bei Patienten, die einen sekundären Primärtumor entwickelten, wurde die Expositionszeit ab dem Zeitpunkt der Dokumentation des sekundären Primärtumors trunziert. Sowohl für die kumulative Inzidenz als auch für die EAIR wurde das entsprechende exakte 95%-KI dargestellt.</p> <p>Im Rahmen einer <b>Sensitivitätsanalyse</b> wurden auch Patienten eingeschlossen, bei denen eine Therapie mit einem anderen Radiopharmazeutikum begonnen wurde.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Teilnehmer	
<b>13a</b>	Geben Sie die Anzahl der Teilnehmer während jeder Studienphase an, z. B. die Anzahl der Teilnehmer, die potenziell geeignet waren, die auf Eignung untersucht wurden, die als geeignet bestätigt wurden, die tatsächlich an der Studie teilgenommen haben, deren Nachbeobachtung abgeschlossen wurde und deren Daten ausgewertet wurden	<p>Zum Datenschnitt vom 22.09.2016:</p> <p>a) Anzahl an Patienten, die auf Eignung untersucht wurden (<i>Screening</i>): N=1.267</p> <p>b) Anzahl an Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden: N=1.117</p> <p>c) Anzahl an Patienten, die in das EPS eingeschlossen wurden: N=1.106</p> <p>d) Anzahl an Patienten, die für die Analyse herangezogen wurden (APS): N=583 (100,00%)</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Anzahl an Patienten mit 6 Ra-223-Injektionen: n=329 (56,4%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit dokumentiertem Behandlungsende: n=316 (54,2%)</li> <li>▪ ohne dokumentiertem Behandlungsende: n=13 (2,2%)</li> </ul> </li> <li>– Anzahl an Patienten mit weniger als 6 Ra-223-Injektionen: n=254 (43,6%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit dokumentiertem Behandlungsende: n=239 (41,0%)</li> <li>▪ ohne dokumentiertem Behandlungsende: n=15 (2,6%)</li> </ul> </li> <li>e) Anzahl an Patienten des APS in der Nachbeobachtungsphase (mindestens eine <i>Follow-up</i>-Visite): n=337 (57,8%)</li> <li>f) Anzahl an Patienten des APS, welche die 6-monatige Nachbeobachtungsphase abgeschlossen haben: n=142 (24,4%)</li> </ul>
<b>13b</b>	Geben Sie die Gründe für die Nicht-Teilnahme in jeder Studienphase an	<p>Zum Datenschnitt vom 22.09.2016:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Anzahl an Patienten, die aus der Studie ausgeschlossen wurden: n=150 (11,8%) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Einschlusskriterien nicht erfüllt/Ausschlusskriterien erfüllt: n=92 (7,3%)</li> <li>– Patientenwunsch: n=20 (1,6%)</li> <li>– Medizinischer Grund: n=16 (1,3%)</li> <li>– Administrativer Grund: n=10 (0,8%)</li> <li>– Tod: n=5 (0,4%)</li> <li>– Sonstiger Grund: n=4 (0,3%)</li> <li>– Prüfarztentscheidung: n=1 (&lt;0,1%)</li> <li>– Kosten/Probleme bei Rückerstattung: n=1 (&lt;0,1%)</li> <li>– Fehlender Wert: n=1 (&lt;0,1%)</li> </ul> </li> <li>b) Anzahl an Patienten, die aus dem EPS ausgeschlossen wurden: n=11 (1,0%) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Für 11 von 1,117 eingeschlossenen Patienten lagen zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes keine demografischen Daten vor.</li> </ul> </li> <li>c) Anzahl an Patienten des APS mit dokumentiertem Behandlungsende: n=555 (95,2%) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung abgeschlossen: n=316 (54,2%)</li> <li>– Krankheitsprogression: n=110 (18,9%)</li> <li>– Unerwünschtes Ereignis: n=53 (9,1%)</li> <li>– Tod: n=31 (5,3%)</li> <li>– Patientenwunsch: n=28 (4,8%)</li> <li>– Prüfarztentscheidung: n=12 (2,1%)</li> </ul> </li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lost-to-Follow-up: n=2 (0,3%)</li> <li>– Kosten/Probleme bei Rückerstattung: n=1 (0,2%)</li> <li>– Rückzug der Einwilligungserklärung (Behandlung fortlaufend): n=1 (0,2%)</li> <li>– Sonstiger Grund: n=1 (0,2%)</li> </ul> <p>d) Anzahl an Patienten, welche die 6-monatige Nachbeobachtungsphase nicht abgeschlossen haben: n=441 (75,6%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Anzahl an Patienten unter Beobachtung: n=255 (43,7%)</li> <li>– Anzahl an Patienten nicht unter Beobachtung: n=186 (31,9%) <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tod: n=143 (24,5%)</li> <li>▪ Rückzug der Einwilligungserklärung: n=11 (1,9%)</li> <li>▪ <i>Lost-to-follow-up</i>: n=28 (4,8%)</li> <li>▪ Einschlusskriterien nicht erfüllt/Ausschlusskriterium erfüllt: n=1 (0,2%)</li> <li>▪ Sonstiger Grund: n=1 (0,2%)</li> <li>▪ Fehlender Wert: n=2 (0,3%)</li> </ul> </li> </ul>
<b>13c</b>	Erwägen Sie die Darstellung in einem Flussdiagramm	
<b>a: nach STROBE 2008, von Elm et al. 2008 (41)</b>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

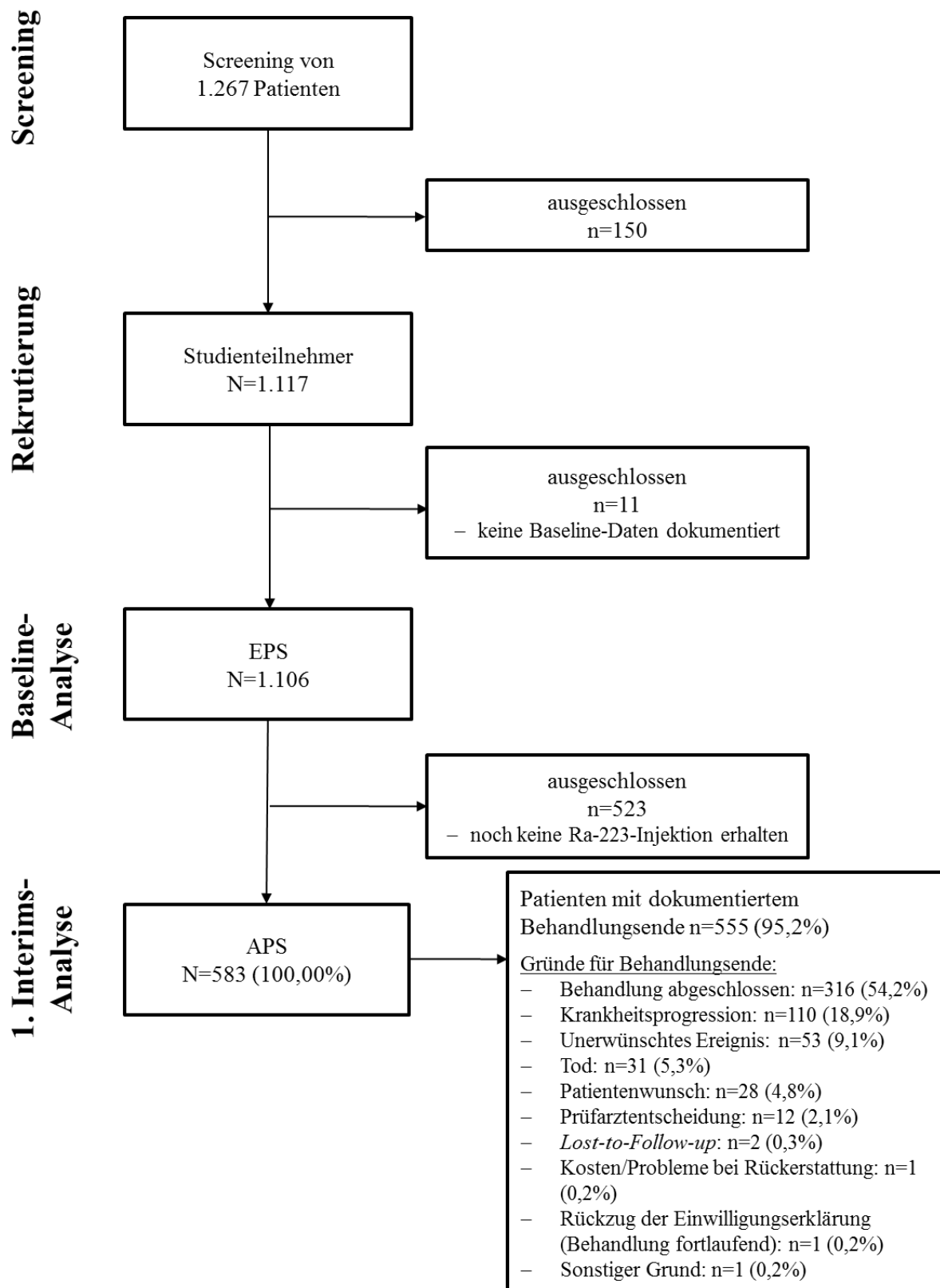


Abbildung 17: Flow-Chart zum Patientenfluss der REASSURE-Studie

**ALSYMPCA-Studie**

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie ALSYMPCA (RCT, Studie BC1-06)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ra-223+BSC bei Patienten mit einem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit Knochenmetastasen, die entweder mit Ra-223 plus Best Supportive Care (BSC) oder Placebo plus BSC behandelt wurden.  Nachzuweisen ist, ob ein Vergleich zwischen der Interventionsgruppe Ra-223+BSC vs. Placebo+BSC bezüglich des Gesamtüberlebens einen Unterschied zugunsten der Ra-223+BSC Gruppe zeigt.
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	Prospektive, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III doppelblinde, 2:1 randomisierte, multizentrische Studie mit zwei parallelen Gruppen (Ra-223+BSC, Placebo+BSC).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Während des Studienverlaufs gab es sechs Protokolländerungen. In Amendment 1 vom 23. Mai 2008 wurden die Stratifizierungsvariablen geändert. Die Faktoren "ECOG-PS" und "Vorbehandlung mit zytotoxischer Therapie" wurden ersetzt durch die Faktoren "Komedikation mit Biphosphonaten" und "Vorbehandlung mit Docetaxel", um eine Gleichverteilung der Patienten in den Behandlungsgruppen zu gewährleisten. In Amendment 2 vom 9. Juli 2008 wurde der Stichprobenumfang von 450 auf 750 Patienten erhöht wegen des neuen Stratifizierungsfaktors "Vorbehandlung mit Docetaxel". In Amendment 4 vom 23. Juni 2010 wurden der Stichprobenumfang von 750 auf 900 Patienten und die Rekrutierungslaufzeit von 24 auf 30 Monaten erhöht, um die Power der Studie von 80% auf 90% zu erhöhen. Grund war die Reduktion des Risikos für ein falsch negatives Ergebnis, die Steigerung der Präzision der Schätzung der primären und sekundären Endpunkte sowie der Subgruppenanalysen und die Erhöhung des Umfangs der Sicherheitspopulation. Im Amendment 5 wurden fünf sekundäre Endpunkte hinzugenommen inklusive eines

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>neuen kombinierten Endpunkts für die Zeit bis zum ersten SRE auf Basis von Erkrankungsereignissen, die bereits beobachtet wurden plus Gesamt-ALP Normalisierung.</p> <p>Mit dem sechsten Amendment vom 24. Juni 2011 wurde aufgrund der IDMC-Genehmigung zur Entblindung der Studie den noch in der Studie befindlichen Patienten der Placebo-Gruppe ein Wechsel zur unverblindeten Behandlung mit Ra-223+BSC ermöglicht. Da dieses Amendment erst nach dem 15. Juli 2011 als Stichtag der finalen Analyse der Studie in Kraft trat blieben die Ergebnisse dieser finalen Analyse von diesem Wechsel der Patienten der Placebo-Gruppe zur Behandlung mit Ra-223 unberührt.</p> <p>Die weiteren Punkte in diesen Protokolländerungen und die übrigen Protokolländerungen in Amendment 3 und 5 beinhalteten keine relevante Änderungen der Methodik der Studie.</p>
4	Probanden / Patienten	<p>Patienten mit einem symptomatischen kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit mindestens 2 Knochenmetastasen (Stadium IV) ohne bekannte Weichteilmetastasen, die mit BSC behandelt wurden. Die „Symptomatik“ wurde dabei definiert als regelmäßige (nicht nur gelegentliche) Therapie mit Schmerzmedikamenten (WHO-Stufe der Schmerztherapie <math>\geq 1</math> oder Behandlung mit EBRT aufgrund von Knochenschmerzen (wobei die Strahlentherapie innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung erfolgt sein sollte).</p> <p>Die Studienpopulation beinhaltete dabei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten, nach Behandlung mit Docetaxel</li> <li>• Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel ungeeignet sind</li> <li>• Patienten, die eine Behandlung mit Docetaxel ablehnten</li> <li>• Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel aus anderen Gründen nicht verfügbar war.</li> </ul> <p>Zur gleichmäßigen Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis möglicherweise beeinflussen können, wurden die Patienten stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt-ALP &lt; 220 U/L versus Gesamt-ALP <math>\geq</math> 220 U/L;</li> <li>• derzeitige Therapie mit Bisphosphonaten (ja/nein)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• jedwede Vortherapie mit Docetaxel (ja/nein)</li> </ul>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch oder zytologisch gesichertes Prostatakarzinom</li> <li>• Bekannte kastrationsrefraktäre Erkrankung definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Serum-Testosteron-Wert im Kastrationsbereich <math>\leq 50</math> ng/dl (1,7 nmol/l)</li> <li>○ Bilaterale Orchiektomie oder Beibehaltung einer Androgenablationstherapie mit einem Antagonisten von LHRH (= luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon) oder mit Polyöstradiolphosphat für die Dauer der Studie</li> <li>○ Progression des Serum-PSA definiert als zwei konsekutive Erhöhungen im PSA über einen vorherigen Referenzwert, wobei beide Messungen wenigstens eine Woche auseinander liegen</li> </ul> </li> <li>• Serum-PSA-Wert von <math>\geq 5</math> ng/ml (<math>\mu\text{g/l}</math>)</li> <li>• Multiple Knochenmetastasen (<math>\geq 2</math> Hotspots) in der Knochenszintigraphie innerhalb der vorangegangenen 12 Wochen</li> <li>• Keine Absicht innerhalb der nächsten sechs Monate eine zytotoxische Chemotherapie zu beginnen</li> <li>• Entweder regelmäßiger (nicht nur gelegentlicher) Gebrauch von Schmerzmedikamenten zur Therapie tumorbedingte Knochenschmerzen oder Behandlung mit externer Strahlentherapie für Knochenschmerzen innerhalb der vorherigen 12 Wochen</li> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS): 0-2</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 6</math> Monate</li> <li>• Voraussetzungen der Laborparameter: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten <math>\geq 1,5 \times 10^9 / \text{l}</math></li> <li>○ Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9 / \text{l}</math></li> <li>○ Hämoglobin (Hb) <math>\geq 10,0</math> g/dl (100 g/l; 6,2 mmol/l)</li> <li>○ Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5</math> fache des oberen Normwertes der Einrichtung</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(ONW)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspartat-Transaminase und Alanin-Transaminase <math>\leq 2,5</math> fache ONW</li> <li>○ Kreatinin <math>\leq ,5</math> fache ONW</li> <li>○ Albumin <math>&gt;25</math> g/l</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewillt und fähig das Protokoll einzuhalten, einschließlich der Folgevisiten und –untersuchungen</li> <li>• Wurde vollständig über die Studie aufgeklärt und unterschrieb die Einverständniserklärung</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung mit einem in der Erprobung befindlichen Arzneimittel innerhalb der vorangegangenen vier Wochen oder geplant während der Behandlungsphase</li> <li>• Geeignet für eine erstmalige Behandlung mit Docetaxel, d. h. Probanden, welche ausreichend fit und gewillt sind und in Ländern leben, in denen Docetaxel verfügbar ist</li> <li>• Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie innerhalb der vorherigen vier Wochen oder während der Studienperiode geplant oder ausbleibende Erholung von UE bedingt durch zytotoxische Chemotherapie, welche vor mehr als vier Wochen appliziert wurde; jedoch ist eine anhaltende Neuropathie erlaubt</li> <li>• Vorherige externe Halbkörperbestrahlung</li> <li>• Systemische Strahlentherapie mit Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186 oder Rhenium-188 für die Behandlung von Knochenmetastasen innerhalb der vorangegangenen 24 Wochen</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Ra-223</li> <li>• Bluttransfusionen oder Erythropoetin stimulierende Substanzen innerhalb der vorherigen vier Wochen</li> <li>• Andere Malignome behandelt innerhalb der letzten fünf Jahre (mit Ausnahme von nicht-melanomartigem Hauttumoren oder niedriggradigem oberflächlichen Harnblasenkarzinom)</li> <li>• Bekannte viszerale Metastasen oder Nachweis von viszeralen Metastasen durch Abdomen/Becken Computer-</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tomographie (CT) oder Thorax-Röntgen innerhalb der vorangegangenen acht Wochen (Abdomen/Becken MRT kann an Stelle des Abdomen/Becken CT erfolgen; ein CT der Thorax-Region kann an Stelle des Thorax-Röntgen erfolgen).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumorbedingte Lymphadenopathie größer als 3 cm im Kurzachsen-Durchmesser</li> <li>• Drohende oder bestehende Rückenmarkskompression basierend auf klinischen Befunden und/oder Magnetresonanztomographie (MRT)</li> <li>• Jede andere schwerwiegende Erkrankung oder Leiden wie z. B., aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jede unkontrollierte Infektion</li> <li>○ Herzversagen New York Heart Association III or IV</li> <li>○ Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa</li> <li>○ Dysplasie des Knochenmarkes</li> </ul> </li> <li>• Nicht beherrschbare Stuhlinkontinenz</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrisch mit 173 initiierten Studienzentren in 19 Ländern, von denen 136 Zentren Patienten einschlossen.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse (14. Oktober 2010) haben weltweit 128 Zentren mindesten einen Patienten eingeschlossen.</p> <p>Aktive Zentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren): Australien (13), Belgien (2), Brasilien (8), Kanada (4), Tschechische Republik (7), Frankreich (4), Deutschland (10), Hongkong (4), Israel (4), Italien (5), Norwegen (8), Polen (8), Singapur (2), Slowakei (6), Spanien (10), Schweden (8), Niederlande (3), Vereinigtes Königreich (23), USA (7)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionsgruppe: BSC+Ra-223 50 kBq/kg Körpergewicht, appliziert sechsmal in Intervallen von vier Wochen als langsame intravenöse Injektion</p> <p>Kontrollgruppe: BSC+physiologische Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml, appliziert sechsmal in Intervallen von vier Wochen als langsame intravenöse Injektion</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens von</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Patienten, die mit Ra-223+BSC und Placebo+BSC behandelt wurden.</p> <p>Zeitraumen: Ab der Randomisierung bis zum Sterbezeitpunkt unabhängig von der Todesursache. Eine Zensurierung fand zum letzten Zeitpunkt statt, an dem sicher war, dass der Patient lebt.</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien zur Effektivität:</u></p> <p>a) Zeit bis zur Progression der Gesamt-ALP; Die Gesamt-ALP wurde definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Probanden ohne Rückgang der Gesamt-ALP vom Ausgangswert als: <math>\geq 25\%</math> Anstieg vom Ausgangswert, mindestens 12 Wochen nach Messung des Ausgangswerts</li> <li>• Bei Probanden mit initialem Rückgang der Gesamt-ALP vom Ausgangswert als: <math>\geq 25\%</math> Anstieg über den Nadir-Wert, welcher durch einen zweiten Wert bestimmt <math>\geq</math> drei Wochen später bestätigt wird</li> </ul> <p>b) Gesamt-ALP-Ansprechen definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestätigtes Ansprechen der Gesamt-ALP: <math>\geq 30\%</math> Reduktion des Blutspiegels verglichen mit dem Ausgangswert bestätigt durch einen zweiten Gesamt-ALP-Wert etwa <math>\geq 4</math> Wochen später</li> </ul> <p>c) Zeit bis zum Auftreten des ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses (SSE):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein SSE ist der Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbedingter Beschwerden oder das Auftreten von neuen symptomatischen pathologischen Knochenfrakturen (Wirbelkörper oder Nicht-Wirbelkörper) oder das Auftreten von Rückenmarkskompressionen oder tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriffe.</li> </ul> <p>d) Normalisierung der Gesamt-ALP definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rückkehr der Werte der Gesamt-ALP in den Normalbereich nach 12 Wochen bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen (durch wenigstens zwei Wochen getrennt) nach Beginn der Behandlung bei Probanden deren Gesamt-ALP als Ausgangswert oberhalb des ONW</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>liegt.</p> <p>e) Zeit bis zur PSA-Progression; PSA-Progression definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Probanden ohne Rückgang des PSA vom Ausgangswert als: <math>\geq 25\%</math> Anstieg vom Ausgangswert und ein Anstieg in absoluten Werten von <math>\geq 2</math> ng/ml, mindestens 12 Wochen nach Messung des Ausgangswerts</li> <li>• Bei Probanden mit initialem Rückgang des PSA vom Ausgangswert als: <math>\geq 25\%</math> Anstieg und ein Anstieg in absoluten Werten von <math>\geq 2</math> ng/ml über den Nadir-Wert, welcher durch einen zweiten Wert bestimmt <math>\geq 3</math> Wochen später bestätigt wird</li> </ul> <p><u>Andere sekundäre Zielkriterien zur Effektivität:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung von skelettbedingten Symptomen (eingeschlossen in SSE)</li> <li>• Zeit bis zum ersten Einsatz von Radioisotopen zur Linderung von skelettbedingten Symptomen</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten von neuen symptomatischen pathologischen Knochen-Frakturen (Wirbelkörper- und Nicht-Wirbelkörperfrakturen) (eingeschlossen in SSE)</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten von tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffen (eingeschlossen in SSE)</li> <li>• Zeit bis zum ersten Auftreten von Rückenmarkskompressionen (eingeschlossen in SSE)</li> <li>• Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumorthapie</li> <li>• Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS von wenigstens zwei Punkten im Vergleich zum Ausgangswert [einschließlich Tod (Score 5) per Definition]</li> <li>• Veränderung des PSA: PSA-Ansprechen definiert als:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 30\%</math> Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>○ <math>\geq 50\%</math> Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>○ Bestätigtes PSA-Ansprechen: <math>\geq 50\%</math> Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert bestätigt durch einen zweiten PSA-Wert etwa <math>\geq 4</math> Wochen später gemessen</li> </ul> <p>Der Prozentsatz der Änderung vom Ausgangswert nach 12 Wochen sowie das Maximum des Rückgang des PSA, das zu irgendeinem Punkt nach Therapie auftritt, wird für jeden Probanden als Wasserfall-Plot dargestellt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der Gesamt-ALP: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamt-ALP-Ansprechen definiert als <math>\geq 50\%</math> Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>○ Bestätigtes Gesamt-ALP-Ansprechen: <math>\geq 50\%</math> Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert bestätigt durch einen zweiten PSA-Wert etwa <math>\geq</math> vier Wochen später gemessen</li> <li>○ Der Prozentsatz der Änderung vom Ausgangswert nach 12 Wochen sowie das Maximum des Rückgang der Gesamt-ALP, das zu irgendeinem Punkt nach Therapie auftritt, wird für jeden Probanden als Wasserfall-Plot dargestellt</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Andere explorative Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysen zur Untersuchung der Beziehung zwischen der applizierten Gesamtdosis und dem Gesamtüberleben innerhalb jeder Therapiegruppe waren geplant, aber an Stelle dieser Untersuchungen wurde entschieden, Analysen für verschiedene hämatologische Parameter durchzuführen.</li> <li>• Analysen zur Untersuchung der Beziehung zwischen Körpergewicht</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und Effektivität wurden durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Analyse der Korrelation des Gesamt-ALP-Spiegels nach 12 Wochen und des Gesamtüberlebens wurde zur Untersuchung des prädiktiven Wertes der Gesamt-ALP auf die Überlebenszeit durchgeführt.</li> </ul> <p>4.7.1.1 <u>Zielkriterien zur Verträglichkeit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz und Schweregrad von UE und Labor-Abnormalitäten beurteilt nach den Kriterien des <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (CTCAE) Version 3.0.</li> <li>• Inzidenz von therapiebedingten UE</li> <li>• Inzidenz von SUE.</li> <li>• Inzidenz von Therapieabbrüchen aufgrund eines UE.</li> <li>• Inzidenz von potentiellen Manifestationen von Spät-Toxizitäten wie neue Primärtumoren und Knochenmarksveränderungen (akute myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom und aplastische Anämie).</li> </ul> <p><u>Patientenbezogene klinische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechen und Progression des ECOG-PS definiert als: Wenigstens ein Punkt Verbesserung oder Verschlechterung auf der ECOG-Scale vom Ausgangswert</li> <li>• QoL untersucht mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Funktionelles Assessment der Tumor-Therapie – Prostata (FACT-P) Fragebogen</li> <li>○ EuroQoL (Fragebogen EQ-5D), welcher auch in die Gesundheitsökonomischen Analysen einbezogen wurde.</li> </ul> </li> </ul> <p>Ein unabhängiges <i>Data Monitoring Committee</i> (DMC) wurde für diese Studie gegründet, um Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten während der Studie zu evaluieren.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlberechnung für diese Phase III-Studie basiert auf den Daten des Gesamtüberlebens aus der Phase II-Studie BC1-02. In der BC1-02 Studie wurde ein niedriges Hazard (ca. 1,4%) in den ersten Monaten in beiden Behandlungsarmen beobachtet (Ra-223 +BSC und Placebo+BSC).</p> <p>Das Hazard stieg nach ca. 3-4 Monaten im Placeboarm und nach ca. 5-6 Monaten im Ra-223+BSC-Arm an, danach zeigte der Placeboarm ein höheres Hazard im Vergleich zum Ra-223+BSC-Arm.</p> <p>Zusätzlich erschien die Hazard-Rate höher bei den Patienten die bereits Docetaxel bekommen hatten, so dass die Fallzahlberechnung unter Zugrundelegung einer Cox Proportional Hazard Regression erfolgte, wobei für die Vorbehandlung mit Docetaxel stratifiziert wurde.</p> <p>Die Fallzahlberechnung erfolgte unter folgenden Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zweiseitiger Typ I-Fehler: 5%</li> <li>• Power: 90%</li> <li>• 50% der Patienten haben eine Vorbehandlung mit Docetaxel</li> <li>• Verhältnis für die Verteilung der Behandlungen: 2:1 (Ra-223+BSC:Placebo+BSC)</li> <li>• Mediane Überlebenszeit im Placeboarm – ohne Docetaxel Vorbehandlung: 18 Monate</li> <li>• Mediane Überlebenszeit im Ra-223+BSC-Arm – ohne Docetaxel Vorbehandlung: 22 Monate</li> <li>• Mediane Überlebenszeit im Placebo+BSC-arm – nach Vorbehandlung mit Docetaxel: 12 Monate</li> <li>• Mediane Überlebenszeit im Ra-223+BSC-Arm – nach Vorbehandlung mit Docetaxel: 15 Monate</li> <li>• Allgemeines Hazard in den ersten 4 Monaten: 1,4%</li> <li>• Hazard im Ra-223+BSC-Arm nach 4 Monaten – ohne Docetaxel-Vorbehandlung: 3,6%</li> <li>• Hazard im Placeboarm nach 4 Monaten – ohne Docetaxel Vorbehandlung: 4,5%</li> <li>• Hazard im Ra-223+BSC-Arm nach 4 Monaten – nach Vorbehandlung mit</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Docetaxel: 5,8%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hazard im Placebo+BSC-Arm nach 4 Monaten – nach Vorbehandlung mit Docetaxel: 8,0%</li> <li>• Geschätzte Anzahl der Ereignisse: 640</li> <li>• Rekrutierungszeit: 30 Monate</li> <li>• Maximale Nachbeobachtungszeit: 36 Monate</li> <li>• Zeitpunkt der primären Analyse: 46 Monate nach Start der Studie</li> <li>• Gleichförmige Rekrutierung</li> </ul> <p>Unter diesen Annahmen würden 900 Patienten benötigt, um die finale Analyse nach 640 beobachteten Ereignissen durchzuführen.</p> <p>Diese Patientenzahl beinhaltet nicht Ausfälle (Drop-outs), so dass die Rate der Ausfälle den Zeitpunkt der finalen Analyse beeinflusst. Dies könnte zu einer Verlängerung der Studie führen um die angestrebten 640 Ereignisse zu erreichen.</p> <p>Die Fallzahlberechnung wurde mit Simulationen unter Benutzung des Programms R in der Version 2.5.1. durchgeführt. Das Simulationsprogramm wurde so gut wie möglich für einfachere Modelle validiert unter Benutzung des Programms nQuery Advisor 6.0.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Überprüfung der Fallzahl wurde geplant, wenn 500-600 Patienten in die ITT Population aufgenommen worden sind.</p> <p>Die primäre Effektivitätsanalyse ist der Überlebensendpunkt, die Power der Studie hängt primär von der Anzahl der beobachteten Todesfälle ab, nicht aber von der Anzahl der Patienten in der Studie.</p> <p>Die Überprüfung der Fallzahl wird sich mit der Fragestellung befassen, ob die Anzahl der rekrutierten Patienten ausreicht, eine ausreichende Anzahl von Ereignissen zu liefern, um eine Power von 80% beizubehalten. Die Fallzahl wird später per Amendment (Amendment 4) entsprechend erhöht, um eine Power von 90% zu erreichen und besser Subanalysen durchführen zu können.</p> <p>Diese Überprüfung wird auf Basis verblindeter Daten durchgeführt und wird eine Re-Evaluierung der Kurve des Gesamtüberlebens für alle Patienten in der Studie zu diesem Zeitpunkt beinhalten. Diese Kurve ist eine verbesserte Version der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Methode für Überlebensdaten beschrieben von <i>Bolland et al.</i>, wobei die Auswirkung auf den Typ I Fehler während eines solchen Reviews als vernachlässigbar anzusehen ist und somit keine Adjustierung des Typ I Fehlers erfordert.</p> <p>Es wird keine Reduktion der Fallzahl vorgenommen, selbst wenn die Überprüfung der Planung dies nahelegt.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Den Patienten wird eine einzigartige Randomisierungsnummer zugeordnet, sobald ihre Eignung für den Einschluss in die Studie bestätigt wurde. Diese Nummer wird sequentiell von einer von acht Listen entnommen in Abhängigkeit davon, welche der acht Kombinationen der drei binären Stratifikationsfaktoren der Patient besitzt.
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Benutzung von vorgefertigten Randomisierungslisten.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierungsnummer des Patienten wird sequentiell von einer von acht Listen entnommen in Abhängigkeit davon, welche der acht Kombinationen der drei binären Stratifikationsfaktoren der Patient besitzt.</p> <p>Folgende Faktoren wurden für die Stratifikation benutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamt-ALP &lt;220 U/L vs. Gesamt-ALP ≥220 U/L</li> <li>• Derzeitige Therapie mit Bisphosphonaten: Ja vs. Nein</li> <li>• Vorbehandlung mit Docetaxel: Ja vs. Nein</li> </ul>
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Die Geheimhaltung der Gruppenzugehörigkeit war durch die zentral erstellten Randomisierungslisten und durch die zentrale Vergabe der Patientennummern über Computer (IVRS) gewährleistet.
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Patienten wurden vom Studienpersonal nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung im IVRS-System angemeldet und erhielten dabei eine Identifikationsnummer. Wenn die Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden sie vom IVRS-System in einem Verhältnis 2:1 zu Ra-223+BSC oder Placebo+BSC unter Beachtung der 3 Stratifizierungsfaktoren randomisiert. Dabei wurde den Patienten eine Randomisierungsnummer zugeteilt, sobald ihre Eignung für den Einschluss in die Studie bestätigt wurde. Diese Nummer wurde dabei sequentiell von einer von acht Listen entsprechend der binären Kombination der 6</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Stratifikationsfaktoren des Patienten entnommen. Die Randomisierung erfolgte durch das IVRS-System nach Anruf durch das lokale Studienpersonal, das sich vorher im System identifizieren musste. Nach Eingabe von Geburtsdatum, Stratifikationsinformationen und anderen relevanten Daten wurde vom System nach einem vordefinierten Programm die Randomisierungsnummer und Therapiezuordnung vergeben. Dabei wurde dem Anrufer nur die Randomisierungsnummer aber nicht die Therapiezuordnung mitgeteilt. Diese wurde per Email an die unverblindete Person übermittelt, welche dann die Injektion für die erste Injektion vorbereitete. Vom IVRS-System wurde bei Zuordnung zum Ra-223+BSC-Arm die Bestellung der Studienmedikation beim Hersteller ausgelöst. Bei Zuordnung zum Placebo+BSC-Arm wurde von der unverblindeten Person eine Spritze mit Natriumchloridlösung vorbereitet.</p>
11	Verblindung	<p>Es wurden alle Maßnahmen ergriffen die Verblindung innerhalb der Studie aufrechtzuerhalten. Die Präparation der Spritzen mit der Studienmedikation wurde vom unverblindeten Studienpersonal so vorgenommen, dass die Spritzen die richtige Menge an Ra-223 oder isotonischer Natriumchloridlösung enthielten und entsprechend gekennzeichnet. Sowohl Ra-223 als auch die Natriumchloridlösung erschienen als visuell gleichaussehende farblose Lösungen, die visuell nicht voneinander zu unterscheiden waren. Es wurde in jedem Fall sichergestellt, dass das Studienpersonal, welches die Injektion vornahm, für die Zuordnung zum jeweiligen Therapiearm verblindet war. Dem Patienten wurde ebenfalls nicht mitgeteilt, ob er Ra-223+BSC oder Placebo+BSC erhalten hatte. Alle behandelnden Ärzte, das klinische Personal, die Patienten oder Sponsormitarbeiter wurden für die Zugehörigkeit des Therapiearms des Patienten verblindet mit Ausnahme der benannten Person bei Algeta, welche für die Kontrolle der Studienwarenverwendung in den Zentren und der Studienwarenbestellung verantwortlich war. Interimanalysen der unverblindeten Daten wurden vom Independent Data Monitoring Committee (IDMC) vorgenommen, welches sonst nicht in die Durchführung der Studie einbezogen war. Das IDMC gab nur Empfehlungen für die Fortführung der Studie, berichtete aber in keinem Fall unverblindete Ergebnisse der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Studie.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten wurden randomisiert, um Ra-223 oder ein identisch aussehendes Placebo aus physiologischer Natriumchloridlösung in einer doppelblinden Art und Weise zu erhalten, d. h. weder der Prüfarzt, Sponsor, noch der Patient wissen, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Ra-223 und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten erhielten sechs Injektionen von jeweils 50 kBq/kg Körpergewicht im Abstand von vier Wochen. Um eine Verblindung in der Einrichtung zu gewährleisten, erfolgte die Präparation der injektionsfertigen Spritze von einem zur Verschwiegenheit verpflichteten Team, welches unabhängig von den die Injektion durchführenden Prüfarzten agierte.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren im Aussehen identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Intent-to-treat Population (ITT):</u> alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. Die ITT Population ist die primäre Population für die Analyse des primären Endpunktes und für die Analyse aller sekundären Effektivitätspunkte und Endpunkte des klinischen Nutzens.</p> <p><u>Safety-Population:</u> alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Safety Population wird für alle Analysen der Sicherheitsendpunkte herangezogen.</p> <p><u>Per-Protokol Population (PP):</u> alle Patienten der ITT-Population, welche mindestens 3 Behandlungszyklen erhielten und keine schwerwiegenden Protokollverstöße oder –abweichungen hatten. Diese schwerwiegenden Protokollverstöße, welche einen Ausschluss von dieser Population zur Folge haben, sind im Statistischen Analyseplan (SAP) definiert. Diese Population ist die sekundäre Population für die Analyse des primären Endpunktes.</p> <p><u>Wirksamkeitsanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die primäre Wirksamkeitsanalyse des OS basiert auf der ITT</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Population. Eine sekundäre Analyse des OS wird für die PP Population vorgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle sekundären Wirksamkeitsanalysen werden an der ITT Population durchgeführt.</li> <li>• Biomarkerreduktion für PSA und ALP werden bei Patienten der ITT Population untersucht, welche einen abnormal erhöhten Ausgangswert für den entsprechenden Biomarker haben.</li> </ul> <p><i>Sicherheitsanalysen:</i> Alle Analysen basieren auf der Sicherheitspopulation. Zusätzlich werden spezifische Untersuchungen zur Langzeittoxizität für Patienten der Sicherheitspopulation durchgeführt, welche für die Sicherheit für mindestens 1 Jahr nach Therapiebeginn verfolgt werden. Exploratorische Analysen konnten für andere Subgruppen durchgeführt werden, um potentielle Sicherheitsprobleme zu untersuchen.</p> <p><i>Andere Analysen:</i> Alle Analysen zum klinischen Nutzen und QoL wurden in der ITT Population durchgeführt.</p> <p><i>Behandlung von Drop-outs und fehlenden Daten:</i> Es wurden keine fehlenden Daten und keine Drop-outs ersetzt. Für Time-to-Event-Analysen wurden Patienten ohne Ereignis zensiert. Es wurde definiert, dass frühzeitig ausscheidende Patienten für das Gesamtüberleben nachverfolgt wurden. Für frühzeitig ausscheidende Patienten ohne Status zum Überleben, wurde die Zeit bis zum Ereignis zensiert zum Zeitpunkt des letzten Datums, zu dem das Überleben noch bekannt war.</p> <p><u>Statistische Methoden:</u> Die Datenanalysen wurden durchgeführt nach Abschluss der Studie und nachdem die Datenbank zur Entblindung freigegeben wurde. Alle Analysen und Programmierungen wurden in SAS® 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><i>Wirksamkeitsdaten:</i></p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts, das Gesamtüberleben, (OS) wird mittels eines stratifizierten log-Rank-Tests durchgeführt, wobei die drei binären Stratifikationsfaktoren berücksichtigt werden. Der Behandlungseffekt wird an Hand eines Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell stratifiziert für die 3 Stratifikationsfaktoren (Gesamt-ALP &lt;220 U/L vs. Gesamt-ALP &gt;220 U/L, aktuelle Therapie mit Bisphosphonaten: ja/nein und jedwede Vortherapie mit Docetaxel: ja/nein) sowohl für die ITT als auch die PP-Population bestimmt.</p> <p>Alle sekundären Time-to-Event Wirksamkeitsendpunkte (Zeit bis zum ersten Krankheitsereignis, Zeit bis zur Progression des PSA und Zeit bis zur Progression der Gesamt-ALP werden mittels eines stratifizierten log-Rank-Testes durchgeführt, wobei die drei binären Stratifikationsfaktoren berücksichtigt werden. Das Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell stratifiziert für die 3 Stratifikationsfaktoren wird für die Bestimmung der Hazard-Ratios benutzt.</p> <p>Diese Endpunkte werden auch als exploratorische Analyse mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert für andere Ausgangs-Covariaten untersucht.</p> <p><i>Sicherheitsdaten:</i></p> <p>Alle Sicherheitsdaten werden für die Sicherheitspopulation dargestellt. Es wird keine formale statistische Analyse der Sicherheits-Endpunkte durchgeführt. Die UE werden entsprechend der aktuellen MEDRA-Version 11 kodiert. UE ab Start der Therapie (Treatment-Emergent Adverse Event, TEAE) sind definiert als Ereignis, welches nach der ersten Injektion der Studienmedikation auftritt oder vor der ersten Injektion beginnt und sich während der Behandlung verschlechtert. Eine Übersicht der UE der Studie wird pro Therapiearm erstellt, welche die Anzahl und Prozentsatz der Patienten mit irgendeinem UE, einem TEAE, einem schwerwiegenden UE, im Zusammenhang aufgetretener TEAE, schwerwiegender im Zusammenhang aufgetretener TEAE, UE, welche zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod führten. Die Anzahl und Prozentwerte der Patienten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit einem TEAE wird auch für die Injektionen und Therapiearm dargestellt.</p> <p>Klinische Laborteste (Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse) und ihre Änderungen vom Ausgangswert werden mittels deskriptiver Statistik dargestellt.</p> <p>Eine Anzahl von Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte wird durchgeführt und im SAP beschrieben. Eine explorative Analyse des Zusammenhangs zwischen UE und der applizierten Gesamtdosis wird durchgeführt. Subgruppenanalysen werden für Patienten in verschiedenen Gewichtsgruppen durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><i>Wirksamkeitsdaten:</i></p> <p>Subgruppenanalysen definiert durch die Stratifikationsfaktoren und andere potentielle prognostische Faktoren werden für OS durchgeführt. Subgruppenanalysen verschiedener Wirksamkeitsendpunkte wurden durchgeführt und im SAP beschrieben.</p> <p>Das Verhältnis der applizierten Gesamtdosis und der Wirksamkeit sowie von Körpergewicht und Wirksamkeit wird im Rahmen von explorativen Analysen untersucht.</p> <p>Alle Time-to-Event Endpunkte werden unter Benutzung einer Kaplan-Maier-Schätzung zusammengefasst. Diese Zusammenfassungen werden eine Schätzung der mittleren Zeit, der 25sten und 75sten Perzentile, Minimum und Maximum und das 95% CI für die mediane Zeit bis zum Ereignis beinhalten. Die Anzahl und den Prozentsatz der zensierten Patienten wird für jeden Therapiearm angegeben und eine graphische Darstellung der Überlebenskurven erstellt.</p> <p>Die Änderungen oder ein Ansprechen des PSA und der Gesamt-ALP, definiert als Inzidenz eines bestimmten prozentualen Rückgangs vom Ausgangswert werden als Häufigkeiten und Prozentsätze zusammengefasst und die Therapiearme mittels Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Test verglichen.</p> <p><i>Klinischer Nutzen:</i></p> <p>Für die Endpunkte des klinischen Nutzens werden die Veränderungen des Ausgangszustandes des körperlichen Allgemeinzustandes auf der ECOG-PS pro</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapiearm zusammengefasst. Für diese Daten wird keine formale statistische Analyse durchgeführt.</p> <p><i>Lebensqualität:</i> Die Ergebnisse der QoL Fragebögen (FACT-P und EQ-5D) werden mit deskriptiver Statistik dargestellt. Die Verbesserung der QoL auf jeder Skala wird für jeden Therapiearm dargestellt.</p>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	<p>Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>Zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010:</p> <p>a) Ra-223+BSC: N=541 Placebo+BSC: N=268 Entspricht der ITT-Population</p> <p>b) Ra-223+BSC: N=509 Placebo+BSC: N=253 Entspricht der Safety-Population</p> <p>c) wie a)</p> <p>Zum Zeitpunkt 15. Juli 2011:</p> <p>a) Ra-223+BSC: N=614 Placebo+BSC: N=307 Entspricht der ITT-Population</p> <p>b) Ra-223+BSC: N=600 Placebo+BSC: N=301 Entspricht der Safety-Population</p> <p>c) wie a)</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Zum Zeitpunkt 15. Juli 2011 wurden 18 Patienten nicht behandelt und vor der ersten Injektion zurückgezogen: 13 im Arm von Ra-223+BSC und 5 im Placebo+BSC-Arm. Bei 2 Patienten ohne Behandlung fehlte das Datum des Rückzugs von der Studie (Patient-Nr. 134/004 und 208/007).</p> <p>Zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010 wurden 47 Patienten nicht behandelt und vor der ersten Injektion zurückgezogen: 33 im Arm von Ra-223+BSC und 14 im Placebo+BSC-Arm.</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 12. Juni 2008 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient am 1. Februar 2011 randomisiert. Derzeit befinden sich noch Patienten in der Nachbeobachtungsphase der Studie.</p> <p>Eine per Protokoll geplante Interimsanalyse wurde durchgeführt, nachdem ca. 320</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignisse aufgetreten waren. Der Stichtag für diese Analyse war der 14. Oktober 2010 zu dem 314 Ereignisse aufgetreten waren. Eine zweite Analyse wurde mit Stichtag vom 15. Juli 2011 durchgeführt, welche die erfassten Daten von allen 921 randomisierten Patienten zu diesem Zeitpunkt enthielt.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wird derzeit noch für die Erhebung von Langzeitdaten fortgeführt.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

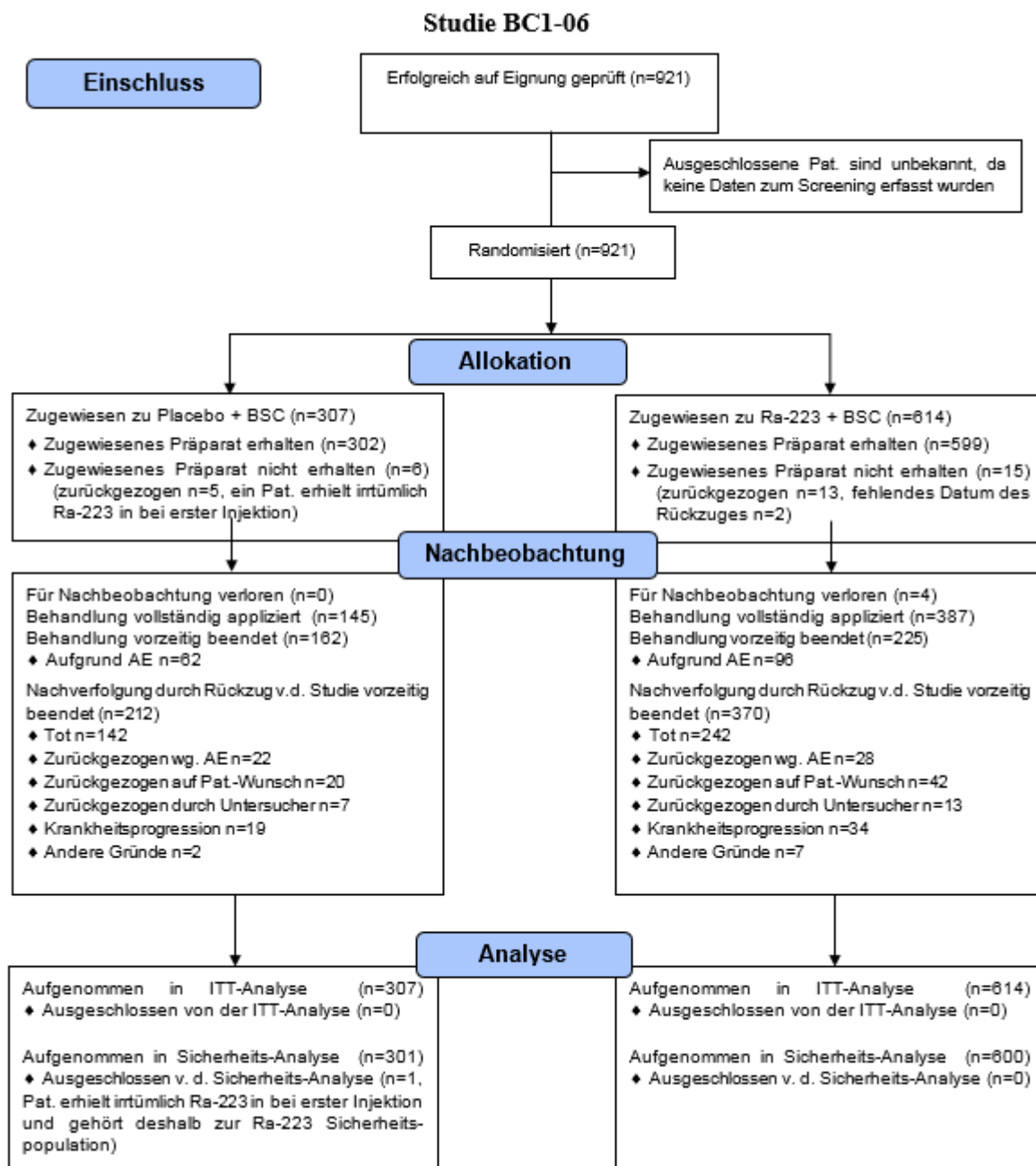


Abbildung 18: Flow-Chart zum Patientenfluss der ALSYMPCA-Studie



**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

**FLATIRON-Studie**

Tabelle 4-99 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Studie FLATIRON

Studie: FLATIRON \_\_\_\_\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studie FLATIRON (SAP Dossier): Amendment of TRAMPFLAT project: Supplemental analysis of use of Xofigo and other 3L therapies after two prior lines of treatment in patients with mCRPC. Oct 30, 2018; Revised Oct 31, 2018; Modification 1 added (Dec 12, 2018) (39)	A
Studie FLATIRON (SAP Dossier): Amendment of TRAMPFLAT project: Supplemental analysis of use of Xofigo and other 4L therapies after three prior lines of treatment in patients with mCRPC. Jan 15, 2019 (40)	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

- ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Patienten wurden nicht randomisiert.  
Es handelt sich um eine retrospektive Registerstudie, basierend auf elektronischen Patientenakten.(A-B)

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

- ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Studie wurden Patienten aus der BFCR-Datenbank eingeschlossen, die sich zwischen 01/2013 und 09/2017 unter Behandlung ab der dritten Therapielinie nach mCRPC-Diagnose befanden. Die Diagnose mCRPC lag vor, wenn ein

metastasiertes Prostatakarzinom sowie die Kastrationsresistenz diagnostiziert worden waren. Das Indexdatum war definiert als Anfangsdatum der Drittlinientherapie (Anmerkung: die Therapielinie wurde ab dem Datum der mCRPC-Diagnose gezählt). Die Nachbeobachtung erfolgte bis zum Tod oder dem letzten Eintrag in die Datenbank.

Die Behandlung der einzelnen Gruppen erfolgte zeitlich nicht parallel. (A-B)

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie wurde die BFCR-Datenbank (Stand 01/2018; Datenschnitt: 09/2017) herangezogen. Die Datenbank umfasst sämtliche erwachsene Patienten aus der Flatiron Health-Datenbank, die ab 01.01.2013 mit metastasiertem Prostatakarzinom diagnostiziert worden waren und für die mindestens zwei dokumentierte klinische Visiten ab diesem Zeitpunkt vorlagen.

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten aus der BFCR-Datenbank eingeschlossen, die sich unter Behandlung ab der dritten Therapielinie nach mCRPC-Diagnose befanden. (A-B)

Da es sich um eine Datenbankabfrage handelt, gibt es Variationen in den Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die retrospektive Registerstudie basiert auf Daten aus elektronischen Patientenakten, daher waren die Patienten nicht verblindet. (A-B)

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die retrospektive Registerstudie basiert auf Daten aus elektronischen Patientenakten, daher waren die behandelnden Personen nicht verblindet. (A-B)

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die retrospektive Registerstudie basiert auf Daten aus elektronischen Patientenakten, die Endpunkterheber waren daher nicht verblindet. (A-B)

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht anwendbar.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Keine Einstufung, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt.

---

**ALSYMPCA-Studie**

Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten der Studie ALSYMPCA

**Studie: ALSYMPCA (RCT, Studie BC1-06)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienreport der Studie BC1-06 (CSR_BC1-06_IA) zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010 (63)	A
Klinischer Studienreport der Studie BC1-06 (CSR_BC1-06) zum Zeitpunkt 15. Juli 2011 (64)	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:



**Endpunkt: Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt. Ein skelettales Ereignis war definiert als ein Ereignis, wenn eine EBRT zur Linderung skelettaler Symptome verwendet wurde oder bei neu aufgetretenen symptomatischen pathologischen Knochenfrakturen (vertebral oder nicht vertebral) oder bei Auftreten einer Rückenmarkskompression oder einer tumorabhängigen orthopädischen chirurgischen Intervention.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT-Population ausgewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum ersten Start einer nachfolgenden Tumortherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT-Population ausgewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT-Population ausgewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT-Population ausgewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT-Population ausgewertet.

---

**Endpunkt: Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT Population ausgewertet, begrenzt auf die Patienten, die zu Beginn der Studie noch keine Opiattherapie erhielten.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P und EQ-5D****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Zum Ende der Studie (Woche 24) lagen für die Bewertung des EQ-5D in der Ra-223+BSC Gruppe Daten von je nach Subdomain zwischen 351 bis 357 (80,7% bis 82,1%) und in der Placebo+BSC Gruppe Daten von 135 bis 136 (71,8% bis 72,3%) der verbliebenen Patienten in der Studie BC1-06 vor, für die Bewertung des FACT-P 342 bis 351 (78,6% bis 80,7%) in der Ra-223+BSC Gruppe und 124 bis 130 (66,0% bis 69,1%) in der Placebo+BSC Gruppe (7). Damit gab es eine Abweichung von der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, da für mehr als 5% der ITT-Population keine Daten vorlagen. Der häufigste Grund, warum die Fragebogen den Patienten sowohl in der Ra-223- als auch in der Placebogruppe nicht ausgehändigt wurden, waren „Institution Errors“ sowie „Other“.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse des FACT-P und des EQ-5D basierte auf einer mITT Population, die um mehr als 5% von der ITT abwich. Es wurden keine Gründe für das Fehlen der Daten zur Lebensqualität beschrieben, eine Verzerrung der Ergebnisse ist somit nicht auszuschliessen. Sensitivitätsanalysen lagen nicht vor.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Verträglichkeit)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Insgesamt wurden zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010 762 von 809 (94,2%) und zum Zeitpunkt 15. Juli 2011 901 von 921 (97,28%) Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt. In der Ra-223-Gruppe beendeten zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010 33 von 541 Patienten (6,1%) und 13 von 614 (2,1%) Patienten zum Zeitpunkt 15. Juli 2011 die Studie vor der ersten Medikation, in der Placebo-Gruppe 14 von 268 (5,2%) Patienten zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010 und 5 von 307 (1,6%) Patienten zum Zeitpunkt 15. Juli 2011. Es zeigten sich demnach keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der Rate an Patienten mit Studienabbruch vor erster Behandlung. Daher ist die Sicherheitspopulation als valide für die Bewertung eines größeren oder geringeren Schadens anzusehen.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der Sicherheitspopulation ausgewertet, die als adäquat angesehen wird.

---