Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Radium-223-dichlorid (Xofigo®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 A

Zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 13.12.2013

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 20
4.2 Methodik ... 39
4.2.1 Fragestellung ... 39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 40
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 42
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 42
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 43
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 47
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 60
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 69
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 82
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – RCT ... 84
4.3.1.3.2 Morbidität: Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses (SSE) – RCT ... 92
4.3.1.3.3 Morbidität: Endpunkt Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie – RCT ... 101

4.3.1.3.4 Morbidität: Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS – RCT ... 109
4.3.1.3.5 Morbidität: Endpunkt Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS – RCT ... 117
4.3.1.3.6 Endpunkt Morbidität: Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome– RCT ... 125
4.3.1.3.7 Endpunkt Mortalität: Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie – RCT ... 132
4.3.1.3.8 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P und EQ-5D (BC1-06 (15. Juli 2011)) ... 138
4.3.1.3.9 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit – RCT ... 145
4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT ... 155
4.3.1.3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 291
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 295
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 295
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 302
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 302
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 303
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 303
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 305
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 305
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 305
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 306
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 306
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 306
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 307
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 307
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 307
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 308
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 308
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 308
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 309
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 309
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 309
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 309
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 311
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 316
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ... 316
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 317
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 317
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 317

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 317
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 318
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 319
4.7 Referenzliste 320
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 326
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 328
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund 330
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien 335
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien 336
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 337
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 369

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223 23

Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität 25

Tabelle 4-3: In der BC1-06-Studie *a priori* geplante Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 27

Tabelle 4-4: In den *a priori* geplanten und *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen berücksichtigte Subgruppen in den Studien BC1-02 und BC1-06 28

Tabelle 4-5: Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene in der Meta-Analyse von BC1-02 und BC1-06 31

Tabelle 4-6: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen 36

Tabelle 4-7: Prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223 40

Tabelle 4-8: Sensitivitätsanalyse 3 – UE-Kategorien gelistet, die als im Zusammenhang mit dem SSE stehend ausgeschlossen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59

Tabelle 4-9: In der BC1-06-Studie *a priori* geplante Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62

Tabelle 4-10: In den *a priori* geplanten und *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen berücksichtigte Subgruppen in den Studien BC1-02 und BC1-06 62

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtüberleben 84

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86
Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse 1: Korrektur für Baseline Co-Faktoren auf das Gesamtüberleben in der Studie BC1-06 91
Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse 2: Effekt des Körpergewichts und der Dosis pro Zyklus auf das Gesamtüberleben in der BC1-06 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-25: Operationalisierung von SSE 93
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SSE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-27: Ergebnisse für SSE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-28: Operationalisierung von "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" 102
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" aus den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS“ 110
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 111
Tabelle 4-33: Ergebnisse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS“ 118
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-36: Ergebnisse für "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome 126
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-40: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie 133
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134

Tabelle 4-43**:** Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität 139

Tabelle 4-44**:** Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P (BC1-06) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .. 140

Tabelle 4-45**:** Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D (BC1-06) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140

Tabelle 4-46**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-P Total Score: Mittelwert der Änderungen des Least Square während der Behandlungsperiode insgesamt zur Baseline und Differenz der Behandlungsgruppen (primäres Ziel der HRQoL-Analyse) 141

Tabelle 4-47**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Utility Index: Mittelwert der Änderungen des Least Square während der Behandlungsperiode insgesamt zur Baseline und Differenz der Behandlungsgruppen (primäres Ziel der HRQoL-Analyse) 142

Tabelle 4-48**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-VAS: Mittelwert der Änderungen des Least Square während der Behandlungsperiode insgesamt zur Baseline und Differenz der Behandlungsgruppen (primäres Ziel der HRQoL-Analyse) 142

Tabelle 4-49**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P Total Score - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) 143

Tabelle 4-50**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P PCS Schmerz-Score - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) 143

Tabelle 4-51**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D Utility Index in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) 144

Tabelle 4-52**:** Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen / Verträglichkeit 146

Tabelle 4-53**:** Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse/ Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Tabelle 4-55: Studie BC1-06 (15. Juli 2011) - Inzidenzen von signifikanten unerwünschten Ereignissen (alle Grade, Sicherheitspopulation) 149

Tabelle 4-56: Studie BC1-02 - Inzidenzen von signifikanten unerwünschten Ereignissen (alle Grade, SAF) 149

Tabelle 4-57: Gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06 (15. Juli 2011) - Inzidenzen von signifikanten unerwünschten Ereignissen (alle Grade, SAF) 150

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit in RCT mit Ra-223 und Placebo ohne Zählung der UE im Rahmen eines SSE 152

Tabelle 4-59**:** Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 158

Tabelle 4-60**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "SSE" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 166

Tabelle 4-61**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt " Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4-62**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 182

Tabelle 4-63**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt " Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 190

Tabelle 4-64**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 199

Tabelle 4-65**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 207

Tabelle 4-66**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 215

Tabelle 4-67**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223

Tabelle 4-68**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 231

Tabelle 4-69**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 239

Tabelle 4-70: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT zu Docetaxel für indirekte Vergleiche mit Ra-223 aus ALSYMPCA-Studie 299

Tabelle 4-71: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT zu Docetaxel für indirekte Vergleiche mit Ra-223 aus ALSYMPCA-Studie 299

Tabelle 4-72: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu Docetaxel für UE mit Grad 3 und 4 aus RCT für indirekte Vergleiche mit Ra-223 aus ALSYMPCA-Studie 301

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 303

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 303

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 304

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 304

Tabelle 4-77: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 304

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 306

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 306

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 307

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 308

Tabelle 4-82: Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene 312

Tabelle 4-83: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen 314

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 316
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 317
Tabelle 4-86: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen 319
Tabelle 4-87 (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien aus der Studienregisterrecherche und Kriterien für Studienausschluss 330
Tabelle 4-88 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel 335
Tabelle 4-89 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel 336
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BC1-06 337
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BC1-02 357
Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BC1-06 369
Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BC1-02 400

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68

Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für das mediane Gesamtüberleben - Zeitschnitt 14. Oktober 2010 (BC1-06; ITT Population) 87

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für das mediane Gesamtüberleben - Zeitschnitt 15. Juli 2011 (BC1-06; ITT Population) 88

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das mediane Gesamtüberleben (BC1-02; ITT Population) 89

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das mediane Gesamtüberleben (gepoolte BC1-02 und BC1-06 (Juli 2011); ITT Population) 90

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt "Gesamtmortalität" aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC 92

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (BC1-06 (14. Oktober 2010); ITT Population) 97

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (BC1-06 (15. Juli 2011); ITT Population) 98

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (BC1-02; ITT Population) 99

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (gepoolte BC1-02 und BC1-06; ITT Population) 100

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt " Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis " aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC 101

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (BC1-06 (14. Oktober 2010); ITT Population) 105

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (BC1-06 (15. Juli 2011); ITT Population) 106

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (BC1-02; ITT Population) 107

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (gepoolte BC1-02 und BC1-06; ITT Population) 108

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC 109

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (BC1-06 (14. Oktober 2011); ITT Population) 113

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (BC1-06 (15. Juli 2011); ITT Population) 114

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (BC1-02; ITT Population) 115

Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (gepoolte BC1-02 und BC1-06; ITT Population)..... 116

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC..... 117

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (BC1-06 (14. Oktober 2010); ITT Population) 121

Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (BC1-06 (15. Juli 2011); ITT Population)..... 122

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (BC1-02; ITT Population) 123

Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (gepoolte BC1-02 und BC1-06; ITT Population)..... 124

Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC 125

Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome- Zeitschnitt 15. Juli 2011 (BC1-06; ITT Population) 129

Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome (BC1-02; ITT Population)..... 130

Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome (gepoolte BC1-02 und BC1-06 (Juli 2011); ITT Population) 131

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome“" aus RCT; Ra-223+BSC versus Placebo+BSC 132

Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie - Zeitschnitt 15. Juli 2011 (BC1-06; ITT Population)..... 135

Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis Beginn der Opiattherapie (BC1-02; ITT Population)..... 136

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis Beginn der Opiattherapie (gepoolte BC1-02 und BC1-06 (Juli 2011); ITT Population) 137

Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt " Zeit bis Beginn der Opiattherapie " aus RCT; Ra-223+BSC versus Placebo+BSC 138

Abbildung 4-35: Meta-Analyse für "UE"; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC..... 153

Abbildung 4-36: Meta-Analyse für "UE mit CTCAE Grad 3 oder 4"; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC 153

Abbildung 4-37: Meta-Analyse für "SUE"; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC..... 154

Abbildung 4-38:: Meta-Analyse für "UE, die zum Studienabbruch führten"; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC 154

Abbildung 4-39**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Gesamtüberleben" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 248

Abbildung 4-40**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Gesamtüberleben" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 249

Abbildung 4-41**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Gesamtüberleben" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Abbildung 4-42**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "SSE" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Abbildung 4-43**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "SSE" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 252

Abbildung 4-44**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "SSE" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 253

Abbildung 4-45**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254

Abbildung 4-46**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für " Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 255

Abbildung 4-47**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 256

Abbildung 4-48**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 257

Abbildung 4-49**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Abbildung 4-50**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 259

Abbildung 4-51**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 260

Abbildung 4-52**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 261

Abbildung 4-53**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 262

Abbildung 4-54**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 263

Abbildung 4-55**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 264

Abbildung 4-56**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Beginn der Opiatherapie" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Abbildung 4-57**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 266

Abbildung 4-58**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 267

Abbildung 4-59**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 268

Abbildung 4-60**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 269

Abbildung 4-61**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 270

Abbildung 4-62**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Abbildung 4-63**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 272

Abbildung 4-64**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 273

Abbildung 4-65**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 274

Abbildung 4-66**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 275

Abbildung 4-67**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Abbildung 4-68**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 277

Abbildung 4-69**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten" (Sicherheitspopulation) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 278

Abbildung 4-70**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten" (Sicherheitspopulation) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 279

Abbildung 4-71**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 280

Abbildung 4-72**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Skelettale Ereignisse" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 281

Abbildung 4-73**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Knochenschmerzen" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 282

Abbildung 4-74**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Diarrhoe" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 283

Abbildung 4-75**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 284

Abbildung 4-76**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 285

Abbildung 4-77**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Dehydrierung" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 286

Abbildung 4-78**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Muskelschwäche" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 287

Abbildung 4-79**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Pathologische Frakturen" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 288

Abbildung 4-80**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Periphere motorische Neuropathie" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 289

Abbildung 4-81**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Rückenmarkskompression" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 290

Abbildung 4-82 **:** Patientenfluss BC1-06 Studie..... 356

Abbildung 4-83 **:** Patientenfluss BC1-02 Studie..... 368

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ALP	Alkalische Phosphatase
ALSYMPCA	Alpharadin in Patients with Symptomatic Hormone Refractory Cancer with Skeletal Metastases
AMG	Arzneimittelgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzen Verordnung
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BMI	Body Mass Index
BSC	Best Supportive Care (beste unterstützende Behandlung)
bspw.	Beispielsweise
bzgl.	Bezüglich
bzw.	beziehungsweise
Ca	Carzinoma (Karzinom)
CDC	Clinical Data-Center (Zentrum für klinische Daten)
CI	Confidence Interval
CMH-Test	Cochran-Mantel-Haenszel-Test
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Case Report Form (Patientenerhebungsbogen)
CRO	Contract Research Organization (Anbieter für Auftragsforschung)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria (allgemeine Toxizitätskriterien)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
d.h.	das heisst
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
DMC	Data Monitoring Committee (Datenkontrollkomitee)
DSMB	Data and Safety Monitoring Board (Gremium zur Beobachtung von Daten und Sicherheit)

EbM	Evidendzbasierte Medizin
EBRT	External Beam Radiation Therapy (externe Strahlentherapie)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medical Agency (europäische Zulassungsbehörde)
EOD	Extend of Disease (Krankheitsverlängerung)
EORTC QLQ C30	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EPIC	European Prospective Investiation into Cancer and Nutrition
EQ-5D	European Quality of Life Group Questionnaire 5D
ESAS	Edmonton Symptom Assessment Scale (Edmonton Symptom Erhebungs-Skala)
etc.	et cetera
EUCTR	EU Clinical Trials Register
EuroQoL	European Quality of Life
EWB	emotional well-being (emotionales Wohlbefinden)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-G	Functional Assessmant Cancer Therapy – General (Funtionelles Assessment der Tumor Therapie – Allgemein)
FACT-P	Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate (Funtionelles Assessment der Tumor Therapie – Prostata)
FDA	Food and Drug Administration
FWB	functional well-being (Funktionalität)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
Hb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
HRPC	Hormonrefraktäres Prostatakarzinom
HRQoL	Health related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
i.d.R.	in der Regel
i.S.d.	im Sinne des
ICH	International Conference of Harmonisation

ICTP	Serum-Typ 1 Kollagen kreuzvernetztes C-Telopeptid
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
Kap.	Kapitel
kBq	Kilo-Becquerel
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LHRH	luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M.-H.	Mantel-Haenszl
m^2	Quadratmeter
Mb.	Morbus
Mbq	Megabequerel
mCRPC	metastatic castration-resistant prostate cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom)
MEDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modified Intention to treat
mmol	Milimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
NCI-CTC	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Adverse Events
ND	nicht berechnet
NE	Not estimated (nicht geschätzt)
ng	Nanogramm
Nr.	Nummer
ONW	oberer Normwert

OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progressionsfreies Überleben
PCS	Prostate Cancer Scale (Prostatakrebs-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität)
PINP	Serum-Kollagen IN Propeptid
PP	per Protokoll
PSA	Prostate-specific antigen (Prostataspezifisches Antigen)
PWB	physical well-being (körperliches Wohlbefinden)
QoL	Quality of Life (Lebensqualität)
Ra-223	Radium-223-dichlorid
RANKL	Receptor Activator of NF-xK Ligand
RCT	Randomised Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
S-CTX-1	C-terminales kreuzvernetztes Telopeptid des Typ I Kollagen im Serum
SAF	Safety Population (Sicherheitspopulation)
SAP	Statistical Analysis Plan (Statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SRE	skeletal relatetd events (skelettales Ereignis)
SSE	Symptomatic skeletal event (symptomatisches skelettales Ereignis)
STD	Standard Deviation (Standardabweichung)
STE	Surrogate-Threshold-Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SWB	social/family Well-Being (soziales/familiäres Wohlbefinden)
TEAE	Unerwünschtes Ereignis ab Therapiebeginn
TOI	Trial Outcome Index (studienergebnisbezogener Index)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
U/L	Unit per liter
UE	Unerwünschtes Ereignis

US	United States
VAS	Visual-Analog-Skala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
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.

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Es wurde untersucht, ob die Behandlung mit Radium-223 -Dichlorid (Ra-223) (Xofigo®) im Anwendungsgebiet zu einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne des § 35 a SGB V führt. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Ra-223 umfasst Erwachsene mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) mit symptomatischen Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen mit dem vorrangigen Therapieziel

- der Lebensverlängerung ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon;

- der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, sowie für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, ist „Best Supportive Care“

    - Als Best Supportive Care (BSC) wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder ß-Strahlen emittierenden Radionukliden).

    - Mögliche Gründe weswegen Patienten für eine Therapie mit Docetaxel nicht infrage kommen könnten, sind beispielsweise:

        - Kontraindikationen für Docetaxel + Prednison / Prednisolon

        - eine abgeschlossene Behandlung mit Docetaxel,

        - eine therapierefraktäre Behandlungssituation mit Docetaxel,

        - oder auch ein schlechter Allgemeinzustand.

    - Für Patienten für die eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommt ist im GBA Beratungsgespräch festgelegt worden, dass BSC unabhängig vom Therapieziel die ZVT ist. Damit können eine Verlängerung des Gesamtüberlebens als auch Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen als Therapieziel gewertet werden.

Umsetzung der ZVT im Nutzendossier

Im Hinblick auf die in diesem Dossier betrachtete Population, ergibt sich für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel in Frage kommen – sprich: Docetaxel-geeignete Patienten – die ZVT Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung. Unter Docetaxel als ZVT wird in diesem Dossier spezifisch das Dosierungsschema mit 75 mg/m^2 Docetaxel intravenös alle drei Wochen einmal + täglich 5 mg Prednison oder Prednisolon oral verstanden, weil nur dieses Schema für das CRPC zugelassen ist und eine Verbesserung des Gesamtüberlebens zeigte. Docetaxel-geeignete Patienten werden im weiteren Verlauf dieses Dossiers als *Docetaxel-Population* bezeichnet.

Für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel nicht in Frage kommen – sprich: Docetaxel-ungeeignete Patienten – ergibt sich BSC als ZVT unabhängig vom Therapieziel. D.h., dass für Docetaxel ungeeignete Patienten sowohl das Therapieziel der Lebensverlängerung als auch das Therapieziel der Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen bewertet und als Zusatznutzen anerkannt werden kann. Diese Patienten werden im weiteren Verlauf dieses Dossiers als *BSC-Population* bezeichnet.

Unabhängig von der Eignung der Patienten für eine Docetaxel-Therapie ist bei Patienten mit vorrangigem Therapieziel der Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen BSC die ZVT.

Damit wird dem Ergebnis des Beratungsgesprächs mit der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gefolgt.

Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt auf der Basis randomisierter, kontrollierter klinischer Studien (RCT), die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit untersuchten.

Um nachzuweisen, dass die Behandlung mit Ra-223 einen medzinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, werden folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Wichtigster patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die Mortalität ist die **Verlängerung des Gesamtüberlebens**, gemessen als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (nicht krankheitsspezifisch).

- Als wichtige Endpunkte der Morbidität (einschließlich der Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen) werden die Zeit bis zum ersten **skelettalen Ereignis**, die Zeit bis zum **Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie**, die Zeit bis zur **ersten Verschlechterung des ECOG-PS**, sowie die Zeit bis zur **ersten Änderung des ECOG-PS**, die Zeit bis zum **ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome**, sowie die Zeit bis zum **Beginn einer Opiattherapie** betrachtet.

- Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** während der Behandlung werden ebenfalls berücksichtigt.

- Parameter der **Verträglichkeit**, die anhand der Rate unerwünschter Ereignisse während der Behandlung ausgewertet werden, werden ebenfalls in die Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens mit einbezogen.

Datenquellen

Die Bayer Vital GmbH listet gemäß den Kriterien der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO des G-BA) alle Studien mit Ra-223 im Anwendungsgebiet auf, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden. Des Weiteren wurde eine systematische Recherche in Studienregistern (*clinicaltrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)*, *EU Clinical Trials Register (EUCTR) und PharmNet.Bund - Klinische Prüfungen*) am 29.10.2013 durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.3.3 und Anhang 4-B).

Es wurden dabei alle randomisierten kontrollierten Studien mit Ra-223 in der Indikation "CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen" berücksichtigt, die nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien als relevant beurteilt wurden (siehe Tabelle 4-11).

Da eine Zulassung von Ra-223 weltweit noch nicht länger als zwölf Monate besteht und nur ein nicht standardisierter, qualitativer indirekter Vergleich herangezogen wird, ist nach den Kriterien der VerfO des G-BA eine bibliographische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken nicht notwendig und wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Kriterien für den Ein- und Ausschluss wurden entsprechend der Angabe zum Modul 4.2.2 der VerfO des G-BA gewählt und in Bezug auf das zugelassene Anwendungsgebiet präzisiert. Die Studienpopulation beinhaltet gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen mit der Intervention Ra-223 in einer Dosis von 50 kBq/kg Körpergewicht pro Injektion in 4-wöchigen Abständen.

Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte

- Mortalität: Gesamtüberleben (OS)

- Morbidität

  - Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE) bzw. in diesem Dossier und den betreffenden Studien gleichbedeutend mit Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)

  - Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie

- Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS
- Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS
- Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symtome
- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
- Therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)

sollte untersucht worden sein.

Da der Begriff SRE in den Studien mit Ra-223 gleichbedeutend mit SSE im Sinne von symptomatisch definiert wurde und SSE in der Fachinformation gebraucht wird sowie aussagekräftiger ist, wird im Folgenden einheitlich der Begriff SSE verwendet.

Es wurden nur abgeschlossene randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) einbezogen. Tabelle 4-1 fasst diese prädefinierten Einschlusskriterien zusammen.

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

Kürzel	**Kategorie**	**Prädefinierte Kriterien (Einschlusskriterien, sofern nicht anders vermerkt)**
E1	Patientenpopulation	Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen
E2	Intervention	Ra-223 in einer Dosis von 50 kBq/kg Körpergewicht
E3	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität: Gesamtüberleben (OS) • Morbidität: Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SSE) • Morbidität: Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie • Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG -PS • Morbidität: Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS • Morbidität: Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome • Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Kriterien (Einschlusskriterien, sofern nicht anders vermerkt)
		• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Verträglichkeit
E4	Studientyp	Abgeschlossene, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) in Phase II, III und IV
E5	Vergleichsintervention	• BSC, d.h. Therapieoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität bewirken sollen • Docetaxel für Patienten, die für Docetaxel geeignet sind
E6	Publikationstyp	Keine Einschränkung
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
E8	Sprache	Keine Einschränkung
OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*)		

Die Selektion der relevanten Studien aus der Auflistung von BAYER und der Suche in Studienregistern wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt (für den resultierenden Studienpool siehe 4.3.1.1.4).

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

Gemäß §5 Abs. 5 Satz 1 5. Kap. VerfO des G-BA ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dann festgestellt, wenn die Verbesserung patientenrelevanter Endpunkte gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen werden kann (1). Vorrangig sind für den Nachweis randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien nach internationalem Standard der evidenzbasierten Medizin (EbM) zu berücksichtigen, die für die Behandlungssituation in der klinischen Routine repräsentativ und relevant sind (§ 5 Abs. 5 Satz 2 5. Kap. VerfO des G-BA) (1).

Darstellung des Designs und der Methodik: Die als relevant identifizierten Studien werden gemäß der *items* 1 bis 14 des CONSORT-Statements beurteilt (2). Dabei werden sowohl die Checkliste des CONSORT-Statements als auch die weiteren Ausführungen zu einzelnen *items* zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen.

Beschreibung der Endpunkte: Die Charakteristika der Studienpopulation sowie die Ergebnisse aller berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte werden Angaben zur Validität gemacht. In diesem Dossier müssen die Morbiditätsendpunkte nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben validiert

werden, da das Gesamtüberleben der primäre Endpunkt der Studie ALSYMPCA (BC1-06) war und somit bereits enthalten ist. Die Morbiditätsendpunkte werden in dieser Indikation als separate valide patientenrelevante Endpunkte angesehen.

Als patientenrelevant im Anwendungsgebiet wurden folgende Endpunkte identifiziert und in der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt:

Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität

Endpunkt	**Patientenrelevanz, Validität**
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)	Das Gesamtüberleben ist ein Goldstandard als patientenrelevanter Endpunkt in onkologischen Studien. Das Gesamtüberleben entspricht als reziproker Wert der Mortalität.
Morbidität: Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis	Skelettale Ereignisse sind ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt und werden auch von der „Prostate Cancer Working Group 2“ für klinische Entwicklungsstudien für das metastasierende Prostatakarzinom als Endpunkt des klinischen Nutzens für den Patienten empfohlen. Somit stellt auch die Zeit bis zu einem ersten skelettalen Ereignis, d.h. die Verzögerung des Eintritts des Morbiditätsereignisses, einen patientenrelevanten Endpunkt dar, insofern als skelettale Symptome kontrolliert und Skelettkomplikationen verhindert werden.
Morbidität: Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie	Der Endpunkt „Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie “ ist als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen, da die Therapieumstellung in der Regel bei einem Progress unter der alten Therapie erfolgt, der meistens mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der Symptome des Patienten einhergeht. Er reflektiert insofern die therapeutische Symptomkontrolle. Die möglichen weiteren wirksamen Therapieoptionen verringern sich. Deshalb setzt die notwendige Umstellung auf eine neue Therapie den Patienten neben den körperlichen zusätzlichen Beschwerden einer erheblichen zusätzlichen psychischen Belastung aus (vgl. Kapitel 4.2.5.2).
Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG -PS	Der ECOG -PS ist ein anerkannter Prognosefaktor für Tumorpatienten und wird als prognostisch stratifizierender Parameter und als Messinstrument für die Morbidität und Lebensqualität von Patienten in klinischen Studien angewandt. Da bereits die Verschlechterung des ECOG-PS um nur eine Stufe mit einer signifikanten Beeinträchtigung der Morbidität und Lebensqualität gleichzusetzen ist, ergibt sich daraus auch die Patientenrelevanz dieses Endpunktes, der die Symptomkontrolle der Therapie widerspiegelt (vgl. Kapitel 4.2.5.2).

Morbidität: Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS	Die Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS erscheint als sensitiver Parameter zur Erfassung einer Veränderung des körperlichen Allgemeinzustandes, der sich in der Regel in der palliativen Situation des CRPC langsam mit der fortschreitenden Tumorerkrankung verschlechtert. Da eine Verschlechterung des ECOG-PS um nur eine Stufe mit einer signifikanten Beeinträchtigung der Morbidität und Lebensqualität verbunden ist, ergibt sich daraus auch die Patientenrelevanz dieses Endpunktes (vgl. Kapitel 4.2.5.2).
Morbidität: Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome	Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen besitzt insbesondere in der palliativen Situation einen hohen Stellenwert, da die tumorbedingten Schmerzen den Patienten stark belasten und seine Lebensqualität einschränken. Da die Reduktion tumorbedingter Schmerzen einen anerkannten patientenrelevanten Endpunkt darstellt, ist auch die Verhinderung oder Verzögerung des Auftretens von Schmerzen, die der EBRT bedürfen, patientenrelevant und somit die Zeit (Verzögerung) bis zum Einsatz einer EBRT patientenrelevant. (vgl. Kapitel 4.2.5.2). Außerdem spiegelt dieser Endpunkt die Vermeidung von Folgekomplikationen wider.
Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	Die Kontrolle tumorbedingter Schmerzen hat insbesondere in der palliativen Situation eine große Bedeutung, da die tumorbedingten Schmerzen den Patienten stark belasten und seine Lebensqualität einschränken. Da die Reduktion tumorbedingter Schmerzen einen anerkannten patientenrelevanten Endpunkt darstellt, ist auch die Verhinderung und Verzögerung des Auftretens von höhergradigen Schmerzen, die der Opiattherapie bedürfen (Opiate werden erst bei stärkeren Schmerzen eingesetzt, wenn andere mildere Schmerzmittel nicht mehr ausreichen), patientenrelevant und somit ist auch die Zeit bis zum Einsatz einer Opiattherapie ein patientenrelevanter Endpunkt. (vgl. Kapitel 4.2.5.2).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)	Die Lebensqualität ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt; die eingesetzten Fragebögen sind validiert (FACT-P, EQ-5D und EQ-VAS) und zur Bewertung des Zusatznutzens geeignet.
Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse (UE)	Unerwünschte Ereignisse reflektieren vor allem in Form der therapiebedingten unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie. Da die therapiebedingten unerwünschten Ereignisse nicht unbedingt alle erfasst werden, weil bei einer niedrigen Inzidenz in diesem Entwicklungsstadium die kausale Zuordnung zur Studientherapie manchmal nicht leicht fällt, werden alle unerwünschten Ereignisse während der Studientherapie ausgewertet und können dann im Vergleich zu der Kontrolltherapie (insbesondere BSC + Placebo) bewertet

	werden. Außerdem ist die Schwere und Häufigkeit der UEs patientenrelevant. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der vorliegenden Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert.

Bewertung der Aussagekraft: Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studien bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden. Weiterhin werden die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotentials herangezogen.

Subgruppenmerkmale und -effekte: Für die zur Bewertung identifizierten Studien wird geprüft, inwiefern die dargestellten Patientencharakteristika für die Studienpopulation als relevant zu betrachten sind und inwiefern diese mit den in den Studien *a priori* gewählten Subgruppenkategorien übereinstimmen. Für die in der Studie BC1-06 zu untersuchende Patientenpopulation "Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen" werden folgende prospektiv geplanten Subgruppenmerkmale betrachtet:

Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-3: In der BC1-06-Studie *a priori* geplante Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Subgruppenlevel**
ALP (U/L)	<220, ≥220
Begleittherapie mit Biphosphonaten	Ja, nein
Frühere Docetaxel Therapie	Ja, nein
ECOG-PS zum Therapiebeginn	0 bis 1, ≥2
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn	1 (<6 Metastasen), 2 (6 bis 20 Metastasen), 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan), 4 (Superscan)
Schmerzen zum Beginn	Ja, nein
Opiattherapie zum Beginn	Ja (WHO 2-3), nein (WHO 0-1)
Ethnische Herkunft	Kaukasier, andere

(Quelle: CSR BC1-06, Seite 65 und 66)

Für die Studie BC1-06 werden zusätzlich Alter (Jahre), Gewicht (kg) und Body Mass Index (BMI, kg/m^2) in den *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen betrachtet (vgl. Tabelle 4-4). In der Studie BC1-02 wurden keine Subgruppenanalysen geplant. *Post hoc* werden für die Studie BC1-02 Subgruppenanalysen der in Tabelle 4-4 dargestellten Merkmale durchgeführt.

Tabelle 4-4: In den *a priori* geplanten und *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen berücksichtigte Subgruppen in den Studien BC1-02 und BC1-06

Subgruppe	**Subgruppenlevel**
Alter (Jahre)	<65, ≥65
Gewicht (kg)	<80, 80 bis <100, ≥100
Body Mass Index (BMI, kg/m²)	<30, ≥30
ALP (U/L)	<220, ≥220
Begleittherapie mit Biphosphonaten	Ja, nein
Frühere Docetaxel Therapie	Ja, nein
ECOG-PS zum Therapiebeginn	0 bis 1, ≥2
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn	1 (<6 Metastasen), 2 (6 bis 20 Metastasen), 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan), 4 (Superscan)
Schmerzen zum Beginn	Ja, nein
Opiattherapie zum Beginn	Ja (WHO 2-3), nein (WHO 0-1)
Ethnische Herkunft	Kaukasier, andere

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Die Gruppe der Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kamen, wurden aus den Studien BC1-06 und BC1-02 per Ausschlußkriterium ausgeschlossen. Es liegen daher keine Daten für diese Gruppe für Ra-223 vor.

Sensitivitätsanalysen

Für die identifizierten Studien wird geprüft, welche Art von Sensitivitätsanalysen geplant waren und welche Sensitivitätsanalysen *post hoc* durchgeführt wurden. Für den Endpunkt "Gesamtüberleben" werden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss der Co-Faktoren wie Albumin, ALP, Hämoglobin, PSA, usw. und der Dosis pro Zyklus auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt "Verträglichkeit" werden alle unerwünschten Ereignisse, die zum gleichen Zeitpunkt berichtet wurden und im Zusammenhang mit einem SSE standen, aus der Analyse ausgeschlossen. Weitere Details zu den durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden im Dossier unter Beschreibung der Methoden angegeben.

Patientenrelevanz der Endpunkte

Vorbemerkung: In diesem Dossier müssen Surrogat-Endpunkte nicht als Surrogate für das Gesamtüberleben validiert werden, da das Gesamtüberleben der primäre Endpunkt der ALSYMPCA-Zulassungsstudie bzw. ein wichtiger Endpunkt der BC1-02-Studie in Phase II war. Die Morbiditätsendpunkte werden in dieser Indikation als separate valide patientenrelevante Endpunkte gesehen. Eine ausführliche Darstellung der Patientenrelevanz dieser Endpunkte erfolgt in Abschnitt 4.2.5.2.

Wie in Tabelle 4-2 im Einzelnen begründet, sind die Endpunkte, die sich auf die Morbidität beziehen, nämlich jeweils die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis, bis zur ersten nachfolgenden Tumortherapie, bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS, bis zur ersten Änderung des ECOG-PS, bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome sowie bis zum Beginn einer Opiattherapie allesamt von großer Patientenrelevanz, da sie messen, ob und wann sich die Symptome, insbesondere Schmerzen oder der Allgemeinzustand und die Leistungsfähigkeit des Patienten während der Therapie verschlechtern bzw. ob und wann belastende, nebenwirkungsträchtige therapeutische Maßnahmen ergriffen werden müssen, um die Symptome zu lindern und Komplikationen zu verhindern oder zu behandeln. Es sei hier hervorgehoben, dass die Verhinderung bzw. Verzögerung des Auftretens von skelettalen Ereignissen von besonderem Nutzen für die Patienten ist, da Operationen, pathologische Frakturen und insbesondere Rückenmarkkompressionen durch pathologische Wirbelkörpereinbrüche wegen Prostatakarzinommetastasen, die Querschnittslähmungen verursachen können, das Leiden der Patienten dramatisch verschlimmern und das Leben enorm einschränken.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 gegenüber BSC in der Behandlung von Patienten mit symptomatischem CRPC und skelettalen Metastasen können die prospektiven, zweiarmigen, randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten, multizentrischen Studien BC1-02 (Phase II) und BC1-06 (Phase III) gemäß den oben beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen werden. Hierbei handelt es sich um Nachweise der Evidenzstufe Ib i.S.d. §5 Abs. 6 Satz 4 Nr. 2 VerfO-GBA. Auf Basis dieser beiden RCTs wurde eine Meta-Analyse der Evidenzstufe Ia i.S.d. §5 Abs. 6 Satz 4 Nr. 2 VerfO-GBA durchgeführt.

Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen

Intervention und Vergleichstherapie

Die BC1-06 Studie (ALSYMPCA) ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, die vom 12. Juni 2008 (First Patient First Visit) bis zum Zeitpunkt 15. Juli 2011 (Datenschnittpunkt) in 136 Zentren weltweit durchgeführt wurde. Aktive Zentren waren in den Ländern Australien (13 Zentren), 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). In Deutschland wurden 56 von insgesamt 921 Patienten eingeschlossen (6%). Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte randomisiert im Verhältnis 2:1 zu Ra-223 + BSC bzw. Placebo + BSC. Ra-223 wurde wie folgt dosiert: 50 kBq/kg Körpergewicht, appliziert sechsmal in Intervallen von vier Wochen als langsame intravenöse Injektion. Als Placebo wurde ein entsprechendes Volumen physiologischer Natriumchlorid-Lösung sechsmal in Intervallen von vier Wochen als langsame intravenöse Injektion appliziert.

Die BC1-02 Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase II-Studie, welche in 11 Zentren in Europa durchgeführt wurde. Die Zentren lagen in den Ländern Schweden (6 Zentren), Norwegen (1) und Vereinigtes Königreich (4). In Deutschland wurden keine Patienten in die Studie BC1-02 eingeschlossen. Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte randomisiert im Verhältnis 1:1 zu Ra-223 + BSC bzw. Placebo + BSC. Ra-223 wurde wie folgt dosiert: 50 kBq/kg Körpergewicht wurden viermal in Intervallen von vier Wochen als langsame intravenöse Injektion appliziert. Als Placebo wurde ein entsprechendes Volumen physiologischer Natriumchlorid-Lösung appliziert.

Die Studien BC1-06 und BC1-02 wurden ähnlich konzipiert. Die Studie BC1-02 ist eine explorative Phase-II-Studie, auf der die Planung der Phase-III-Studie BC1-06 beruht. BC1-02 und BC1-06 weisen trotz ihrer Ähnlichkeit Unterschiede hinsichtlich einiger Studienparameter auf. Der Heterogenitätstest war negativ, so dass ein Poolen der Daten von BC1-02 und BC1-06 sowie eine metaanalytische Auswertung möglich sind. Die Zulassung von Xofigo® deckt das Therapieschema der Studie BC1-02 und BC1-06 ab (3).

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird aus den Studien gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet der Vergleich der Ra-223 + BSC-Arme mit den Placebo + BSC-Armen herangezogen. Dieser Vergleich war prospektiv in den Studien geplant.

Studienpopulation

Die BC1-06 Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ra-223 plus BSC im Vergleich zu Placebo plus BSC bei erwachsenen Patienten mit einem symptomatischen kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit mindestens 2 Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. In die Studie wurden insgesamt 921 Patienten randomisiert. Alle randomisierten Patienten bilden die Intention-To-Treat-Population (ITT). Die Safety-Population umfasst mit 901 Patienten 97,8% der ITT Population und ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die BC1-02 Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ra-223 + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC bei erwachsenen Patienten mit einem symptomatischen kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit mindestens zwei Knochenmetastasen in der Knochenszintigraphie oder metastasierter Erkrankung im Knochenszintigramm mit einer schmerzhaften tumorbedingten Läsion bei gleichzeitig ansteigendem PSA-Spiegel. Patienten mit anderen aktiven Malignomen (Rezidiv innerhalb der letzten 3 Jahre) mit Ausnahme von nicht-melanomartigen Hauttumoren oder Patienten mit bekannten Hirn-, Leber-, Weichteil-, und Lymphknotenmetastasen, falls diese das klinische Bild des Patienten bestimmten, wurden ausgeschlossen. In dieser Studie wurden 64 Patienten randomisiert. Alle randomisierten Patienten bilden die ITT-Population. Die Ergebnisse der Studie BC1-02 wurden später zur Planung der Zulassungs-Studie BC1-06 herangezogen. Die Analysen wurden im CSR auf Basis einer modifizierten ITT-Population (mITT) durchgeführt, die alle randomisierten Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienpopulation erhielten. In der BC1-02 war dies für alle Patienten der Fall, so dass sich die mITT und die ITT Population nicht

unterschieden. Die Safety-Population umfasst mit 64 Patienten ebenfalls 100% der ITT Population und ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Beleg des medizinischen Zusatznutzens

Für alle patientenrelevanten Endpunkte wurde eine Meta-Analyse unter Verwendung der Daten der Studien BC1-02 und BC1-06 durchgeführt. Tabelle 4-5 fasst die Ergebnisse der Meta-Analysen aus den Studien BC1-02 und BC1-06 zum Nachweis des Zusatznutzens von Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC zusammen.

Durch die Verfügbarkeit der zwei RCT und der Meta-Analyse für den Nachweis eines Zusatznutzens sind die Kriterien für einen „Beleg“ erfüllt. Die interne Validität ist, wie in Modul 4 dargestellt, gegeben. Die externe Validität wird durch das Studiendesign der BC1-02- und der BC1-06-Studien, insbesondere mit der Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ jeweils, und mit den angemessen breit gefassten Einschlusskriterien für die jeweiligen Studienpopulationen gewährleistet und ermöglicht so die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den klinischen Alltag.

Als Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung im Abschnitt 0 wird für die einzelnen Kategorien der patientenrelevanten Endpunkte in der Tabelle 4-82 und Tabelle 4-83 der jeweilige Zusatznutzen aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt.

Tabelle 4-5: Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene in der Meta-Analyse von BC1-02 und BC1-06

	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC / p-Wert / Wahrscheinlichkeit	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
Gesamtübereben (OS)	HR=0,71 [0,60; 0,84] 14,9 vs. 11,3 Monate p<0,0001 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Morbidität		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	HR=0,64 [0,52; 0,80] 14,7 vs. 8,4 Monate p<0,0001 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie	HR=0,67 [0,52; 0,86] 16,2 vs. 13,2 Monate p=0,0017 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich

	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC / p-Wert / Wahrscheinlichkeit	**Ableitung des Ausmaßes**
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS	HR=0,71 [0,56; 0,90] 20,3 vs. 17,6 Monate p=0,0053 Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS	HR=0,82 [0,71; 0,95] 3,5 vs. 2,9 Monate p=0,0080 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome	HR=0,65 [0,52; 0,81] 17,0 vs. 10,8 Monate p=0,0002 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie	HR=0,59 [0,44; 0,79] NE vs. 5,8 Monate p=0,0004 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität *		
FACT-P Gesamtscore	Differenz=3,77 [1,08; 6,46] p=0,0061 Behandlungsperiode Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
EQ-5D Utility Index	Differenz=0,07 [0,03; 0,11] p=0,0010 Behandlungsperiode Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
EQ-VAS (Visual Analogue Scale)	Differenz=3,20 [0,55; 5,85] p=0,0182 Behandlungsperiode Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse	OR=0,50 [0,26; 0,96] 93,0% vs. 96,4% p=0,038 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	OR=0,59 [0,45; 0,77] 45,7% vs. 58,7% p<0,001 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich

	Effektschätzer [95%-Konfidenzintervall (KI)] / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC / p-Wert / Wahrscheinlichkeit	**Ableitung des Ausmaßes**
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4	OR=0,83 [0,63; 1,08] 55,9% vs. 60,5% p=0,168	Kein geringerer oder größerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4 Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung	OR=0,57 [0,39; 0,85] 59,5% vs. 71,9% p=0,006 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4 Patienten ohne frühere Docetaxel Behandlung	OR=1,13 [0,77; 1,67] 51,6% vs. 48,4% p=0,525	Kein geringerer oder größerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben	OR=0,79 [0,56; 1,12] 16,4% vs. 19,9% p=0,182	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE Knochenschmerzen	OR=0,74 [0,57; 0,98] 34,3% vs. 41,3% p=0,033 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
UE Diarrhoe	OR=1,65 [1,18; 2,32] 25,1% vs. 16,9% p=0,004 Ergebnissicherheit: Beleg	Größerer Schaden mit Ausmaß gering
UE Muskelschwäche	OR=0,28 [0,13; 0,61] 1,6% vs. 5,4% p=0,001 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
UE periphere motorische Neuropathie	OR=0,27 [0,11; 0,70] 1,1% vs. 3,9% p=0,006 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
UE Rückenmarkkompression	OR=0,55 [0,31; 0,97] 4,1% vs. 7,2% p=0,040 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering

NE: nicht geschätzt. *Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich allein auf Studie BC1-06 und sind keine Meta-Analyse.

Patientenrelevanter Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

Für den **Endpunkt Gesamtüberleben (OS)** zeigte sich in der Meta-Analyse der beiden Studien BC1-02 und BC1-06 für den Behandlungsarm Ra-223 + BSC eine signifikante Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Placebo + BSC: 14,9 Monate (95%-KI: 13,9; 16,1 Monate) vs. 11,3 Monate (95%-KI: 10,1; 12,6). Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,71 (95%-KI: 0,60; 0,84; p<0,0001). Die Behandlung mit Ra-223 führte somit zu einer signifikanten und relevanten Reduktion des Risikos, im Studienzeitraum zu versterben (signifikante Reduktion der Mortalität).

Patientenrelevante Morbiditätsendpunkte

Für die **Morbiditätsendpunkte** lassen sich folgende Ergebnisse darstellen:

Konsistent mit den Ergebnissen für das Gesamtüberleben, zeigte sich für den **primären Endpunkt (Studie BC1-02) Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)** ein Vorteil zugunsten von Ra-223: Die mediane Dauer bis zum SSE war signifikant länger für Patienten in der Ra-223 + BSC Gruppe als für Patienten in der Placebo + BSC-Gruppe (p<0,0001). Im Median wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten SSE um 6,3 Monate verlängert (14,7 Monate vs. 8,4 Monate) und das Risiko eines skelettalen Ereignisses während des Beobachtungszeitraums wurde somit signifikant gemindert. Dieser Endpunkt repräsentiert Symptomkontrolle der Skelettmetastasen und die Vermeidung von deren Folgekomplikationen.

Für die **Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie** ergibt sich für die Gruppe der Patienten, die Ra-223 + BSC erhielten, ein signifikanter Vorteil von 3,0 Monaten im Median, (p=0,0017), gegenüber der Gruppe der Patienten, die Placebo + BSC erhielten. (16,2 Monate vs. 13,2 Monate).

Die **Zeiten bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS** sind länger bei Patienten in der Gruppe Ra-223 + BSC als in der Gruppe Placebo + BSC (20,3 Monate vs. 17,6 Monate, p = 0,0053).

Für die **Zeit bis zur ersten Änderung des Performance Status** ergibt sich ein Vorteil für die Gruppe der Patienten im Ra-223 + BSC-Arm von 0,6 Monaten gegenüber der Gruppe der Patienten im Placebo + BSC-Arm: 3,5 Monate vs. 2,9 Monate. (HR: 0,819; 95 %-KI: 0,706; 0,949; p = 0,0080).

Der Endpunkt **Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome** zeigt einen signifikanten Vorteil für Ra-223 (HR: 0,647; 95%-KI: 0,516; 0,812 ; p=0,0002). Dabei beträgt der Median der Ra-223-Gruppe 17,0 Monate während der Median der Placebo-Gruppe 10,8 Monate beträgt.

Der Endpunkt **Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie** demonstriert einen signifikanten Vorteil für Ra-223 (HR: 0,589; 95%-KI: 0,440; 0,790 ; p=0,0004). Dabei wurde der Median

der Ra-223-Gruppe nicht erreicht während der Median der Placebo-Gruppe 5,8 Monate beträgt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insgesamt zeigen die Patienten in der Ra-223 + BSC-Gruppe in der BC1-06 Studie eine signifikant geringere Abnahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als die Patienten der Placebo + BSC-Gruppe. In den primären Zielen der Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität während der Behandlungsperiode innerhalb der Studie BC1-06 ergab sich in allen drei Komponenten ein signifikanter Unterschied zugunsten der Ra-223 + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe (siehe Tabelle 4-5 und Tabelle 4-82).

Diese Komponenten schließen den **FACT-P Gesamtscore**, den **EQ-5D Utility Index** und den **EQ-VAS** (Visual Analogue Scale) ein. Darüberhinaus zeigten alle drei Scores auch einen signifikanten Unterschied für die gesamte Studienbeobachtungszeit (Behandlungsperiode + Nachbeobachtungsperiode) zugunsten der Ra-223 + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe.

Der **FACT-P PCS Schmerz-Score** zeigt in der Ra-223 + BSC-Gruppe gegenüber der Baseline eine signifikante Verbesserung in Woche 16 (Ra-223 LS Mean: 0,76 versus Placebo LS Mean -0,11; p= 0,001). Er zeigt darüber hinaus auch einen numerischen Vorteil zugunsten Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC zu den anderen Messpunkten: Woche 24: Ra-223 LS Mean: 0,59 versus Placebo LS Mean 0,02; p= 0,077; Woche 44: Ra-223 LS Mean: 0,33 versus Placebo LS Mean 0,12; p= 0,598.

Diese Daten belegen, dass Ra-223 signifikant die durch das Prostatakarzinom bedingten Schmerzen reduziert und die damit assoziierte Lebensqualität laut patientenberichtetem Effekt verbessert. Dies spiegelt sich auch in der deutlich geringeren Inzidenz von Knochenschmerzen wider, die als UE berichtet wurden (50% vs. 62% in der Studie BC1-06) (4) (bzw. 34,3% vs. 41,3% in der hier vorgelegten Meta-Analyse; siehe Tabelle 4-5).

Patientenrelevanter Endpunkt der therapiebedingten Morbidität (Verträglichkeit)

Die Gesamtinzidenz **unerwünschter Ereignisse** (UE) zeigt insgesamt einen signifikanten Vorteil zugunsten der Patientengruppe mit Ra-223 + BSC gegenüber der Patientengruppe mit Placebo + BSC. Unerwünschte Ereignisse traten insgesamt in der Ra-223 + BSC-Gruppe bei 93,0% der Patienten und in der Placebo + BSC-Gruppe bei 96,4% der Patienten auf ($p = 0,038$).

Auch die Gesamtinzidenz der **schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse** (SUE) zeigt einen signifikanten Vorteil zugunsten der Patientengruppe mit Ra-223 + BSC gegenüber der Patientengruppe mit Placebo + BSC. Unerwünschte Ereignisse traten insgesamt in der Ra-223 + BSC-Gruppe bei 45,7% der Patienten und in der Placebo + BSC-Gruppe bei 58,7% der Patienten auf ($p < 0,001$).

UEs der Grade 3 und 4 traten seltener bei Patienten der Ra-223 + BSC-Gruppe auf als bei Patienten der Placebo + BSC-Gruppe: 55,9% vs. 60,5%. Dieser Unterschied ist jedoch nicht

signifikant (p = 0,168). Bei **Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung traten UEs der Grade 3 und 4** signifikant seltener in der Gruppe der Ra-223 + BSC-Patienten auf als in der Gruppe der Placebo + BSC-Patienten: 59,5% vs. 71,9% (p = 0,006). Bei **Patienten ohne frühere Docetaxel Behandlung traten UEs der Grade 3 und 4** in der Gruppe der Ra-223 + BSC-Patienten in 51,6% auf und in der Gruppe der Placebo + BSC-Patienten in 48,4% auf. Dieser Unterschied ist nicht signifikant (p = 0,525).

UEs, die zu einem Studienabbruch geführt haben traten seltener in der Patientengruppe mit Ra-223 + BSC (16,4%) als in der Patientengruppe mit Placebo + BSC (19,9%) auf. (p = 0,182).

Für das **UE Knochenschmerz** ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Patienten im Ra-223 + BSC-Arm gegenüber Patienten im Placebo + BSC-Arm: 34,3% vs. 41,3% (p = 0,033). Beim **UE Diarrhoe** zeigt sich ein häufigeres Auftreten in der Ra-223 + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe: 25,1% vs. 16,9%, welches statistisch signifikant ist (p = 0,004). Die Inzidenz des UE Diarrhoe höheren Grades (≥Grad 3) zeigte jedoch keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (2% vs. 2%), wobei Diarrhoen vom Grad 4 und Grad 5 in beiden Behandlungsgruppen überhaupt nicht auftraten, sondern nur Diarrhoen vom Grad 3 (56). **Muskelschwächen** traten mit 1,6% seltener in der Ra-223 + BSC-Patientengruppe als in der Placebo + BSC-Patientengruppe auf, wo in 5,4% der Patienten im Beobachtungszeitraum Muskelschwäche diagnostiziert wurde (p = 0,001). Auch die **UEs periphere motorische Neuropathie** (1,1% vs. 3,9%; p=0,006) und **Rückenmarkskompression** (4,1% vs. 7,2%; p=0,040) traten in der Gruppe der Ra-223 + BSC-Patienten signifikant seltener auf als in der Gruppe der Placebo + BSC-Patienten.

Tabelle 4-6: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen • Gesamtmortalität	Beleg für einen größeren Schaden, Ausmaß gering • Diarrhoe
Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen • Zeit bis zum ersten SSE • Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie • Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome • Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie	
Beleg für einen geringen Zusatznutzen • Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (nur BC1-06) • Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS	

Anhaltspunkt, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Beleg für einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich • SUE • UE Muskelschwäche • UE CTCAE Grad 3 oder 4(1) • UE Periphere motorische Neuropathie	
Beleg für einen geringeren Schaden, Ausmaß gering • UE • UE Knochenschmerzen • UE Rückenmarkkompression	

(1) Pat. mit Docetaxel-Vorbehandlung

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht infrage kommen (BSC-Population)

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben (reziproker Begriff im Sinne von Mortalität) ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen für die Therapie mit Ra-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) BSC, der sich nicht nur auf die Daten der Phase-III-Zulassungsstudie BC1-06 (ALSYMPCA), sondern auch auf die supportiven Daten der Phase-II-Studie BC1-02 stützt und von den Daten der Meta-Analyse bestätigt wird. Darüber hinaus demonstriert der patientenrelevante und vorrangige Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) in den 2 genannten Studien und der Meta-Analyse einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ra-223. Aus der Evidenz mittels zweier RCTs und mittels der übereinstimmenden Meta-Analyse sowie aus der Robustheit der Daten inklusive Subgruppenanalysen resultiert die Ergebnissicherheit „Beleg“ für diesen Zusatznutzen.

Untermauert wird dieser Zusatznutzen von den patientenrelevanten Endpunkten „Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie", „Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" und „Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie", die einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ra-223 gegenüber BSC dokumentieren. All diese Endpunkte reflektieren einen Zusatznutzen im Sinne der Verringerung der Morbidität des CRPC für die Patienten. Zusätzlich ergeben die Endpunkte „Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" sowie „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" einen geringen Zusatznutzen.

Für die Sicherheitsendpunkte findet sich ein beträchtlich geringerer Schaden bezüglich des SUE, UE Muskelschwäche, der UE vom CTCAE -Grad 3 oder 4 bei Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung und der UE periphere motorische Neuropathie. Für UE und die einzelnen UE

Knochenschmerzen sowie Rückenmarkkompression zeigt sich ein geringerer Schaden mit Ausmaß „gering“. Demgegenüber steht lediglich das einzelne UE Diarrhoe mit einem geringen größeren Schaden. Hierzu sei angemerkt, dass der Unterschied lediglich auf einer Differenz von UE im Grad 1 und 2 beruht, nicht jedoch im Grad ≥3. Außerdem ist anzunehmen, dass die Diarrhoe eine relativ kurz anhaltende Nebenwirkung der Ra-223-Applikation ist, weil das Ra-223 innerhalb von wenigen Tagen durch den Dickdarm ausgeschieden wird.

Insgesamt ergibt sich damit für die Ra-223-Therapie im Vergleich zur ZVT BSC bei der Behandlung von Patienten mit CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen für Patienten, die für Docetaxel nicht infrage kommen (BSC-Population), ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Ra-223.

Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie in Frage kommen (Docetaxel-Population)

Da die Gruppe der Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie in Frage kommen, aus den Studien BC1-06 und BC1-02 durch die Auswahlkriterien des Protokolls ausgeschlossen wurden, liegen keine Daten für diese Patientengruppe aus diesen Studien vor. Es existieren bisher keine direkten Vergleiche zwischen einer Ra-223-Therapie und einer Docetaxel-Therapie für diese Patientenpopulation. Für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Ra-223 und Docetaxel gibt es ebenfalls keine geeigneten Daten, da keine Docetaxel Studie identifiziert werden konnte, die BSC als Kontrolltherapie aufweist. Die Phase-III-Zulassungsstudie TAX-327 von Docetaxel (5) verwendet als Kontrolltherapie Mitoxantron + Prednison/Prednisolon, während die RCTs mit Ra-223 als Kontrolltherapie BSC verwendeten. Somit gibt es keine gleichartigen Kontrolltherapien, über die indirekt verglichen werden könnte. Die Durchführung einer direkten Vergleichsstudie zwischen Ra-223 und Docetaxel in dieser Indikation ist nicht mehr möglich, weil Docetaxel als Kontrolltherapie nicht mehr ethisch vertretbar wäre, da es wirksamere und besser verträgliche neue Therapieoptionen gibt.

Für die Bewertung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ wurden die Daten der ALSYMPCA-Studie und der TAX-327-Studie analysiert und gegeneinander abgewogen. Obwohl die Phase-III-Zulassungsstudie mit Ra-223 (ALSYMPCA) ein Patientenkollektiv in einem deutlich fortgeschritteneren Erkrankungsstadium untersuchte, das zu 57% bereits Docetaxel erhalten hatte oder zu 43% für Docetaxel – im Gegensatz zur TAX-327-Studie mit Docetaxel – ungeeignet war, zeigte die ALSYMPCA-Studie (zum Zeitpunkt 15. Juli 2011) einen deutlich ausgeprägteren Gesamtüberlebensvorteil mit einer HR von 0,695 (95%-KI: 0,581-0,832; p=0,00007) als Docetaxel in der TAX-327-Studie im primären Endpunkt mit einer HR von 0,83 (95%-KI: 0,70-0,99; p=0,04). Daraus ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ra-223 im Hinblick auf die Wirksamkeit für die Docetaxel-Population, also Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie infrage kommen.

Für die Bewertung des Endpunktes „Verträglichkeit“ wurden die Ergebnisse aus RCT zu Docetaxel im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst und mit den unerwünschten Ereignissen unter Therapie mit Ra-223+BSC verglichen. Der qualitative indirekte Vergleich

der „Verträglichkeit“ von Ra-223 versus Docetaxel zeigt, dass Ra-223 im Vergleich zu Docetaxel einen relevant geringeren Schaden, der nicht quantifizierbar ist, hervorruft.

Insgesamt liegt für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ sowie „Verträglichkeit“ die Ausagesicherheit „Anhaltspunkt“ vor.

Die Details des Vergleichs zwischen Ra-223 und Docetaxel sind im Abschnitt 4.3 dieses Moduls ausgeführt.

Damit ergibt sich für die Ra-223-Therapie zur Behandlung von Patienten mit CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen für die Docetaxel-Population ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ra-223.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Ra-223-Therapie ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der ZVT BSC in der BSC-Population sowie ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT Docetaxel in der Docetaxel-Population.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

Es wurde untersucht, ob die Behandlung mit Ra-223 (Xofigo®) im Anwendungsgebiet zu einem Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne von § 35 a SGB V führt. Das Anwendungsgebiet bzw. die Zielpopulation umfasst „Patienten mit CRPC

und symptomatische Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen“. Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt auf der Basis randomisierter, kontrollierter klinischer Studien (RCT), die die Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE) bzw. Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE), Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie, Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS (Allgemeinzustandes), Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS, Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome und Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie), gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P Gesamtscore, FACT-P Schmerzscore und EQ-5D) sowie kurzfristige und langfristige Verträglichkeit und Sicherheit untersuchten. Der Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) wurde durch vier Einzelkomponenten definiert, die jeweils ein skelettales Ereignis darstellen: eine EBRT zwecks Behandlung von Skelettsymptomen, ein Auftreten einer neuen symptomatischen pathologischen Knochenfraktur, ein Auftreten einer spinalen Kompressionsfraktur oder eine tumorbedingte orthopädische Operation. In diesem Sinne entspricht der ursprünglich verwendete Begriff SRE somit für die hier zugrunde liegenden Studien und das hier vorliegende Nutzendossier dem Begriff symptomatisches skelettales Ereignis (SSE) vollständig.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 (Xofigo®) erfolgt im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) für Patienten, die nicht für Docetaxel geeignet sind und im Vergleich zu Docetaxel für Patienten, die für Docetaxel geeignet sind. Docetaxel und BSC wurden vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapien für die jeweilige Patientenpopulation benannt. Als „Best Supportive Care“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität bewirken soll.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Folgende Selektionskriterien zum Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden definiert: Patientenpopulation, Intervention, Endpunkte (Zielgrößen), Studientyp, Vergleichstherapie, Studiendauer und Sprache. Sprache und Studiendauer sind dabei keine relevanten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-7: Prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Kriterien (Einschlusskriterien, sofern nicht anders vermerkt)
E1	Patientenpopulation	Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen
E2	Intervention	Ra-223 in einer Dosis von 50 kBq/kg Körpergewicht pro Injektion in 4-wöchigen Abständen
E3	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität: Gesamtüberleben (OS) • Morbidität: Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) • Morbidität: Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie • Morbidität: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS • Morbidität: Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS • Morbidität: Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome • Morbidität: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Verträglichkeit
E4	Studientyp	Abgeschlossene, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) in Phase II, III und IV
E5	Vergleichsintervention	• BSC, d.h. Therapieoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität bewirken sollen • Docetaxel für Patienten, die für Docetaxel geeignet waren
E6	Publikationstyp	Keine Einschränkung
E7	Studiendauer	Keine Einschränkung
E8	Sprache	Keine Einschränkung

OS: Gesamtüberleben (*Overall Survival*); HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität (*Health Related Quality of Life*)

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 0 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

– Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.

– Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

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

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

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

Da eine Zulassung von Ra-223 weltweit noch nicht länger als zwölf Monate besteht und nur ein nicht standardisierter, qualitativer indirekter Vergleich bezüglich der ZVT Docetaxel herangezogen wird, ist nach den Kriterien der VerfO-GBA eine bibliographische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken nicht notwendig und wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Recherche erfolgte am 29. Oktober 2013 in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen Pharmnet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/).

Die Suchstrategie und die vollständigen Rechercheergebnisse sind im Anhang 4-B ersichtlich (6).

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte gemäß der unter Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien und wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Abweichungen in der Selektion durch beide Reviewer wurden im Konsensverfahren aufgelöst. Die jeweilige Webseite der ausgeschlossenen Studien wurde als PDF Format abgespeichert und in eine ris-datei (M4A_Informationsbeschaffung_Studienregister-ausgeschlossene-Studien_Abschnitt4-B.ris) aufgenommen (7, 8).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der 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
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen“ und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren“ wurde nicht eingegangen, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

B - Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

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

Die Studien sind im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G evaluiert worden.

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 (= 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 0 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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] 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 Mhed 2007; 147(8): 573-577.

Die selektierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) werden gemäß dem CONSORT-Statement beurteilt. Beim CONSORT-Statement handelt es sich um ein Instrument zur Analyse von RCTs anhand von ITEMS 2b bis 18.

Entsprechend den ersten sechs ITEMS soll das Ziel der Studie (ITEM 2b), die Studienpopulation (ITEM 4), die Interventionen (ITEM 5) und die Zielgrößen (ITEM 6) mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein. Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie hinsichtlich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Bestimmung der Fallzahl, die Randomisierung, insbesondere die Erzeugung der Behandlungsfolge und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (ITEM 7, 8-12). Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Aussagekraft von Studien haben, werden hierzu zusätzlich die vom IQWiG herausgegebenen Methoden (9) herangezogen.

Entsprechend den ITEMS 13-16 müssen die Ergebnisse nach den Angaben zu der Zahl an geplanten und tatsächlich eingeschlossenen Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika, der grafischen Darstellung des Patientenflusses sowie hinsichtlich Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel dargestellt und transparent beschrieben sein. Die Ergebnisse selbst müssen anschaulich dargestellt und beschrieben sein. Zur Beurteilung der Wirksamkeit ist es erforderlich, dass Angaben der statistischen Analysen vorliegen, die über die Angaben eines p-Wertes hinausgehen, wie z. B. Konfidenzintervalle und der Effektschätzer. Weiterhin ist eine Überprüfung auf Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen empfehlenswert. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, sollten sie dahingehend überprüft werden, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung bspw. durch Stratifizierung definiert wurden. Als weiteres wichtiges Ergebnis sollten alle relevanten Nebenwirkungen (unerwünschten Ereignisse) dargestellt sein (ITEM 18). Abschließend wird beurteilt, inwiefern die dargestellten Kriterien eingehalten wurden. Daraus wird das Verzerrungspotential für die berichteten Endpunkte und für die Studie abgeleitet.

Alle relevanten Informationen werden in Anhang 4-F hinterlegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 0 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind.

Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst laut den definierten Einschlusskriterien zur Studienselektion Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

Diese Patientenpopulation weist Charakteristika auf, die prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf darstellen und die so potentiell Ergebnisse von Interventionsstudien beeinflussen können (siehe auch Modul 3.2.1). In Subgruppenanalysen kann der mögliche Einfluss von Patientencharakteristika untersucht werden.

Therapeutisch potenziell relevante Charakteristika sind Alter, ethnische Herkunft, Größe, Gewicht bei Randomisierung, ECOG-Status bei Therapiebeginn, tumorbedingte Schmerzen nach WHO Stufenschema und Vorliegen einer externen Strahlentherapie von betroffenen Skelettarealen innerhalb von 12 Wochen vor dem Screening. Die Details der potentiellen Effektmodifikatoren finden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Abs. 2 und 1 im 5. Kap. VerfO-GBA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität herangezogen.

Da das Gesamtüberleben der primäre Endpunkt der Studie war, müssen in diesem Dossier die Morbiditätsendpunkte nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben validiert werden. Die Morbiditätsendpunkte werden jedoch in dieser Indikation als separate valide patientenrelevante Endpunkte angesehen.

Entsprechend den Forderungen des § 35 b SGB V sollen bei der Nutzenbewertung die folgenden Aspekte angemessen berücksichtigt werden: Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung der Lebensdauer, Verringerung der Nebenwirkungen und die Verbesserung der Lebensqualität. Das vorliegende Dossier stellt in erster Linie die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte dar, die diese Voraussetzung erfüllen.

Mortalität

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

In der klinischen Onkologie wird zur Beschreibung des Endpunktes Mortalität nicht die Sterblichkeit sondern der umgekehrte Begriff, das Gesamtüberleben verwendet, weil dieser die therapeutische Zielsetzung, das Gesamtüberleben zu verlängern, reflektiert und positiv besetzt ist.

Das mediane Gesamtüberleben (OS) gilt in der Onkologie unbestritten als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt. Auch in einem kürzlich veröffentlichten Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Endpunkten in der Onkologie wird das Gesamtüberleben als vornehmliches Therapieziel beschrieben (10). Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt, wie in Studien dieser Art üblich, über eine Gesamtüberlebenszeitanalyse ebenso wie durch eine Darstellung von Gesamtüberlebensraten nach bestimmten Zeitintervallen (bspw. 1-Jahres-Gesamtüberlebensrate).

Das Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit ein harter Studienendpunkt mit evidenter, unzweifelhafter Patientenrelevanz (11). 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 in Übereinstimmung mit dem Methodenpapier des IQWiG (9) ein valider und patientenrelevanter Endpunkt der auch für die EMA den präferierten Endpunkt für onkologische Entwicklungsstudien repräsentiert (12). Das Gesamtüberleben ist darüber hinaus auch ein anerkannter patientenrelevanter Endpunkt im Sinne der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V, der Verfahrensordnung des G-BA (1) und des Methodenpapiers des IQWiG zu Studienendpunkten (10). Beide RCT mit Ra-223 (BC1-02 und BC1-06) haben das Gesamtüberleben als Endpunkt.

Morbidität

Im Rahmen der Studie BC1-02 wurden verschiedene patientenrelevante Morbiditätsendpunkte untersucht, welche die verschieden Erkrankungssymptome des ossär metastasierten Prostatakarzinom widerspiegeln und damit eine Beurteilung der Beeinflussung durch die Therapie mit Radium-223 Dichlorid gestatten:

- Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)
- Anzahl von neuen SSE
- Rate von Patienten mit SSE
- Rate von Patienten mit SSE zu bestimmten Zeitpunkten
- Ansprechen bezüglich Schmerz und Schmerzmittelgebrauch

Im Rahmen der Studie BC1-06 wurden verschiedene patientenrelevante Morbiditätsendpunkte untersucht, welche die verschieden Erkrankungssymptome des ossär metastasierten Prostatakarzinom wiederspiegeln und damit eine Beurteilung der Beeinflussung durch die Therapie mit Radium-223 Dichlorid gestatten:

- Zeit bis zum ersten symtomatischen skelettalen Ereignis (SSE)
- Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie
- Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG -PS
- Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS

- Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie
- Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome

Endpunkt: Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)

Der Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SSE) ist ein wesentlicher patientenrelevanter Morbiditätsparameter. Die Verhinderung / Verzögerung von SSEs gilt als valides Maß für die Wirkung der Therapie auf die Knochenmetastasen. Der Endpunkt SSE ist hier definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines bestimmten skelettalen Ereignisses. Unter einem solchen skelettalen Ereignis werden hier eine EBRT zwecks Behandlung von Skelettsymptomen (zumeist starke Schmerzen), ein Auftreten einer neuen symptomatischen pathologischen Knochenfraktur, ein Auftreten einer Rückenmarkskompression oder eine tumorbedingte orthopädische Operation verstanden. Falls die Patienten kein skelettales Ereignis entwickelten, wurden sie in dieser Auswertung zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung zensiert.

Nach Diskussion mit den Zulassungsbehörden der USA und der EU wurde der Endpunkt in der Studie BC01-06 zur Abgrenzung von den teilweise abweichend definierten SRE in den Zulassungsstudien von Bisphosphonaten und Denosumab für die Beschreibung in der Fachinformation von Xofigo® in „Symptomatic Skeletal Event“ (SSE) umbenannt. Der Hauptunterschied besteht darin, dass SSE notwendigerweise klinisch symptomatisch sind während SRE auch asymptomatische Ereignisse umfassen. Die traditionelle Erhebung der SRE erfolgte dabei zum überwiegenden Teil durch bildgebende Verfahren wie Skelettröntgen in laut Studienprotokoll vordefinierten Zeitintervallen. Dadurch können auch asymptomatische Mikrofrakturen wie Deckblatteneinbrüche in den Wirbelkörpern sensitiv erfasst werden, die zu diesem Zeitpunkt beim Patienten noch keine Beschwerden hervorrufen. Die von den traditionellen SRE abweichende Definition und Erhebung der SSE bedingt unmittelbar eine hohe Patientenrelevanz des Endpunktes SSE, die der anerkannten Relevanz der traditionellen SRE eher überlegen ist.

Symptomatische Skelettale Ereignisse (SSE) sind bei Patienten mit einem bevorzugt ossär metastasierenden Tumor wie dem Prostatakarzinom ein wichtiges Maß für Tumorlast sowie Tumorkomplikationen und die daraus folgenden gesundheitlichen Beeinträchtigungen. Diese durch die Knochenmetastasen bedingten symptomatischen skelettalen Ereignisse (SSE) tragen wesentlich zum Beschwerdebild des Patienten mit mCRPC bei, was auch durch die Zusammensetzung dieses Kombinationsendpunktes widergespiegelt wird. Im Rahmen der Zulassungsstudie von Ra-223 (ALSYMPCA) wurden als Ereignisse im Sinne eines SSE der erste Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome, erste symptomatische pathologische Knochenfrakturen, das Auftreten einer Kompression des Rückenmarkes oder tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Interventionen gewertet. Diese skelettbezogenen Ereignisse beeinträchtigen aufgrund der damit verbundenen Symptome direkt das Wohlbefinden und die Lebensqualität der Patienten (13, 14) und führen darüber hinaus in vielen Fällen zu weiteren indirekten Beeinträchtigungen und dadurch zu zusätzlich notwendigen Arztkontakten sowie Hospitalisierung.

Da die skelettbezogenen Ereignisse in der Zulassungsstudie für Ra-223 aufgrund der mit ihnen verbundenen Symptome anlassbezogen als Unerwünschtes Ereignis erhoben wurden, ist mit dieser anlassbezogenen Erhebung untrennbar auch die Erfassung einer für den Patienten als schwer beeinträchtigend empfundenen Symptomatik verbunden, deren Verhinderung oder zumindest deren verzögerter Eintritt für den Patienten eine hohe Relevanz besitzt.

Die in der klinischen Entwicklung von Ra-223 benutzte anlassbezogene Erfassung von skelettbezogenen Ereignissen wurde auch bei aktuellen Studien mit neuen zielgerichteten auf die Tumorzellen wirksamen Substanzen angewendet (15, 16). Da Ra-223 spezifisch in die Knochenmetastasen selbst aufgenommen wird, erfolgt dabei neben einer Bestrahlung der Tumorzellen auch obligat eine Mitbestrahlung der in der Metastase und deren Randbereich pathologisch aktivierten Knochenzellen, sowohl Osteoklasten als auch Osteoblasten (17-19). Diese Besonderheiten im Wirkprinzip bilden die Grundlage der hohen Wirksamkeit gegen die Knochenmetastasen und der von ihnen ausgehenden Symptomatik.

Im Gegensatz zur anlassbezogenen Erfassung von symptomatischen skelettalen Ereignissen (SSE) wurde der nicht-anlassbezogene Endpunkt SRE in klinischen Studien mit Bisphosphonaten und Denosumab, welche die pathologisch gesteigerte Knochenresorption bei ossären Metastasen reduzieren, im Hinblick auf die Wirkungsweise dieser Substanzen optimiert, um eine möglichst hohe Sensitivität zu erreichen. Da sich die Wirkung von Bisphosphonaten oder RANKL-Inhibitoren primär gegen die pathologisch gesteigerte Osteoklastentätigkeit richtet, bedingt die primäre Wirkung dieser Substanzen eine Stabilisierung des Knochens. Da der Nachweis dieser Wirkung typischerweise mit Hilfe prospektiv geplanter regelmäßiger Röntgen-untersuchungen erfolgt (20, 21) können auch kleine, noch asymptomatische Frakturen (bevorzugt in den Wirbelkörpern) nachgewiesen werden. Somit ist es naheliegend, dass die in den Studien mit Ra-223 benutzte Definition der symptomatischen skelettalen Ereignisse (SSE), aufgrund der dargelegten systematischen Unterschiede bei Erhebung und Zusammensetzung der Einzelkomponenten, im Vergleich zur Definition der skelettalen Ereignisse (SRE) in Studien mit Bisphosphonaten oder Denosumab zur Reduktion einer pathologisch gesteigerten Knochenresorption, primär eine höhere Patientenrelevanz besitzt.

Diese systematischen Unterschiede in der Definition der skelettbezogenen Ereignissen wurden auch von den Zulassungsbehörden der US (FDA) und der Europäischen Gemeinschaft (EMA) zum Anlass genommen die skelettbezogenen Ereignisse bei Ra-223 als symptomatische Skelettereignisse (SSE) in den Fachinformationen auszuweisen (3, 22).

Die hohe Patientenrelevanz der Verzögerung des Auftreten von skelettalen Ereignissen ergibt sich auch aus der in Studien nachgewiesenen engen Korrelation des Überlebens bei Patienten mit Prostatakarzinom mit dem Auftreten von skelettalen Komplikationen (23, 24). Darauf basierend wird es plausibel, dass eine hohe therapeutische Wirksamkeit zur Verhinderung klinisch bedeutsamer skelettaler Ereignisse und gegen Knochenmetastasen an sich, die beim Prostatakarzinom in diesem fortgeschrittenen, kastrationsrefraktären Stadium weitgehend den klinischen Krankheitsverlauf bestimmen, auch zur Verbesserung des Gesamtüberlebens beitragen kann.

Endpunkt: Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie

Das Fortschreiten der Erkrankung und das Erfordernis einer anderen, weiteren Tumortherapie, häufig dann einer zytotoxischen Chemotherapie, führen bei den Patienten zu psychischen Belastungsreaktionen. Sie nehmen wahr, dass die Erkrankung fortschreitet, dass die Behandlungsalternativen weniger werden und dass sich das finale Erkrankungsstadium nähert. Hinzu kommt die Angst vor den Nebenwirkungen einer zytotoxischen Chemotherapie. Die Auswirkungen der Angst vor der zugrundeliegenden Tumorerkrankung und vor den Nebenwirkungen einer zytotoxischen Chemotherapie haben einen beträchtlichen Einfluss auf die Lebensqualität und führen zu ihrer Verschlechterung (25-27). Dies gilt generell auch für die Nebenwirkungen einer Androgendeprivationstherapie, deren Nebenwirkungen andere sind, jedoch ebenfalls die Lebensqualität der betroffenen Männer stark einschränken können (27-29). Die Verzögerung des Beginns einer zytotoxischen Chemotherapie durch vorgeschaltete andere therapeutische Interventionen führt zu einer Verlängerung des Intervalls beim individuellen Patienten, in dem er vor den Folgen der beschriebenen Belastungsreaktion bewahrt wird. Daher ist der Endpunkt Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG -PS

Der ECOG-PS ist ein einfach zu erhebendes Maß für die Fähigkeit des Patienten, die Aktivitäten des täglichen Lebens durchzuführen. Er ist ein anerkannter Prognosefaktor und wird als prognostisch stratifizierender Parameter und als Messinstrument für die Lebensqualität von Patienten in klinischen Studien angewandt (30, 31). Ein Score-Wert von „0“ korrespondiert dabei mit der normalem körperlichen Leistungsfähigkeit des Patienten und höhere Scorewerte mit abnehmender körperlicher Verfassung. Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS“ wurde die Zeit bis zum Anstieg des ECOG-PS um zwei Scorepunkte gemessen.

Die Vermeidung einer in hohem Maße nebenwirkungsträchtigen palliativen Chemotherapie am Ende des Lebens kann den ECOG-PS länger im Bereich der günstigeren Scorewerte halten. Der üblicherweise langsam fortschreitende Krankheitsprogress beim metastasierten, kastrationresistenten Prostatakarzinom von symptomfreien über symptomarme zu symptomreichen Stadien ist in der Regel auch immer mit einer Verschlechterung des ECOG-PS verbunden. Aufgrund der starken Abstufungen in den Scorewerten des ECOG-PS ist eine Verschlechterung um nur eine Stufe mit einer signifikanten Beeinträchtigung der Lebensqualität gleichzusetzen, umso mehr natürlich, wenn der Abfall mehr als einen Scorewert umfasst. Somit stellt die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS einen bedeutenden patientenrelevanten Endpunkt dar. Die standardisierte Erhebung der Daten in der Studie BC1-06 mittels eines validierten Scores gewährleistet die Validität des Endpunkts.

Endpunkt: Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS

Der ECOG-PS erlaubt mit einfacher und gut reproduzierbarer Methodik, die Fähigkeit des Patienten zur Teilnahme an den Aktivitäten des täglichen Lebens und seiner Selbstversorgung zu beurteilen. Er wird als breit akzeptierter Prognosefaktor und prognostisch stratifizierender Parameter eingesetzt und wird auch als Messinstrument für die Lebensqualität von Patienten

in onkologischen Studien verwendet (30, 31). Die Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS erscheint als sensitiver Parameter zur Erfassung einer Veränderung des körperlichen Allgemeinzustandes, der sich in der Regel in der palliativen Situation des CRPC langsam mit der fortschreitenden Tumorerkrankung verschlechtert. Eine effektive onkologische Therapie mit deutlicher Verlängerung des Gesamtüberlebens kann diese Verschlechterung des Allgemeinzustandes durch ihre spezifische Wirkung am Tumor aufhalten bzw. verzögern, was sich in einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS widerspiegelt. Wenn man die Auswertung unter Zählung einer Veränderung des ECOG-PS um einen Scorewert bereits als Ereignis durchführt, werden dabei aufgrund des geringeren Schwellenwertes auch therapiebedingte Nebenwirkungen mit Einschränkungen des körperlichen Allgemeinbefindens sensitiv mit erfasst. Da die Erhebung der Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS auch eine Verbesserung des ECOG-PS einschließt, ist dieser Endpunkt im Hinblick auf die Beurteilung einer wirksamen Tumortherapie konservativ.

Wie aus der Definition des Endpunktes abzuleiten ist, reflektiert eine möglichst lange Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS eine gleichbleibende Lebensqualität und einen unveränderten Allgemeinzustand des Patienten. Daraus folgt, dass die Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS als bedeutender patientenrelevanter Endpunkt anzusehen ist. Die standardisierte Erhebung der Daten in den Studien BC1-02 und BC1-06 nach dem validierten Score ECOG-PS gewährleistet die Validität des Endpunkts.

Endpunkt: Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie

Die Behandlung tumorbedingter Schmerzen besitzt insbesondere in der palliativen Situation einen hohen Stellenwert. So zeigen mehr als 70% der Patienten mit mCRPC im Verlauf der Erkrankung häufig mittlere oder starke Schmerzen aufgrund von Knochenmetastasen (32, 33), welche die Lebensqualität der Patienten nachhaltig einschränken.

Die Behandlung schwerster Schmerzzustände erfordert oft den Einsatz von Opiaten, hochwirksamen aber andererseits auch nebenwirkungsreichen Medikamenten. So umfasst das Nebenwirkungsspektrum der Opiate neben Obstipation, Übelkeit, Atemdepression, Sedierung auch eine Toleranzentwicklung mit der Notwendigkeit weiterer Dosissteigerungen (34).

Falls es durch eine gegen die Grunderkrankung gerichtete, effektive Therapie möglich ist, den Einsatz von Opiaten hinauszuzögern oder zu reduzieren, ist dies als unmittelbarer Ausdruck der Wirksamkeit gegen tumorbedingte Schmerzen oder gegen Metastasen, die später Schmerzen auslösen, zu werten. Da der Beginn einer Opiattherapie durch den Arzt als „unerwünschtes Ereignis“ in standardisierter Form in der doppelt-blinden ALSYMPCA-Studie erfasst wurde, erscheint die Erhebung dieses Endpunktes objektiv und verzerrungsfrei.

Somit ist die Zeit bis zur Opiattherapie als valider und patientenrelevanter Endpunkt zu werten.

Endpunkt: Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome

Die Strahlentherapie von symptomatischen, insbesondere schmerzhaften Knochenmetastasen gehört zur Basis einer palliativ-medizinischen Versorgung von schmerzhaften Knochenmetastasen und kommt bei Knochenmetastasen verschiedener Tumorentitäten zum Einsatz (35, 36). Aufgrund der relativen Häufigkeit schwerer Schmerzen bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms (32, 33) wird die Strahlentherapie hier häufig insbesondere zur Palliation schwerer Schmerzzustände eingesetzt und ermöglicht in vielen Fällen eine über zum Teil Monate anhaltende deutliche Schmerzreduktion (35, 36). Aufgrund der üblichen Indikationsstellung beim Vorliegen schwerer Schmerzen, die mit Analgetika nur bedingt bzw. mit deutlichen Nebenwirkungen behandelbar sind, erscheint der Einsatz einer Strahlentherapie als guter Surrogatparameter für das Vorliegen schwerer, die Lebensqualität des Patienten deutlich einschränkender Schmerzen.

Da die Indikation zur Strahlentherapie durch den Arzt sorgfältig abgewogen wird und als „unerwünschtes Ereignis“ in standardisierter Form in der doppelt-blinden ALSYMPCA-Studie erfasst wurde, erscheint die Erhebung dieses Endpunktes objektiv und verzerrungsfrei.

Somit ist es gerechtfertigt die Zeit bis zum Einsatz einer EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome als validen und patientenrelevanten Endpunkt anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit den validierten Instrumenten FACT-P Version 4 und EQ-5D (in der Studie BC1-06) ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt; die eingesetzten Fragebögen sind validiert und werden routinemäßig in der Onkologie eingesetzt.

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 im Methodenpapier des IQWiG, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität als direkt patientenrelevantes Maß des Patientennutzens erachtet wird (9).

FACT-P

Der Fragebogen „Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostata (FACT-P)“ ist ein weltweit in Studien zur Therapie des Prostatakarzinoms eingesetztes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Männern (37). Der gut validierte und in viele Sprachen übersetzte Fragebogen zeigt eine gute Korrelation zum klinischen Verlauf der

Erkrankung (38, 39) und erlaubt eine zuverlässigere Beurteilung der funktionalen gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten. Die derzeit am häufigsten eingesetzte und bestevaluierte Variante des Fragebogens ist die Version 4, die in der ALSYMPCA-Studie eingesetzt wurde. Die in der BC1-06 verwendete Version 4 unterscheidet sich von der validierten Version 3 durch das Weglassen des Wortes "significant" in der Frage "I have certain areas of my body where I experience significant pain". Somit sind die ersten 27 Fragen des FACT-P Version 4 seit 15 Jahren in Gebrauch und seit 13 Jahren validiert (40). Die 12 prostata-spezifischen Fragen sind damit bis auf das entnommene Wort "significant" seit 1997 validiert (37). Deshalb kann der FACT-P Version 4 als hinreichend validiert angesehen werden, um einen Zusatznutzen herzuleiten.

EQ-5D

Der EQ-5D ist ein generisches und gut validiertes Messinstrument und deckt fünf relevante Themenkomplexe der allgemeinen Lebensqualität ab. Dabei erfasst er die folgenden fünf Dimensionen, die mit jeweils drei möglichen Stufen bewertet werden (41-44).

- Beweglichkeit/Mobilität
- Die Fähigkeit für sich selbst zu sorgen
- Allgemeine Tätigkeiten
- Schmerzen und körperliche Beschwerden
- Angst und Niedergeschlagenheit.

Die Ergebnisse für die fünf Dimensionen können durch eine im EQ-5D-Manual angegebene und validierte Formel in einen einzelnen summarischen Indexwert konvertiert werden, der dann für weitere Analysen herangezogen werden kann (44).

Der EQ-5D Fragebogen, der in zahlreiche Sprachen übersetzt wurde, wird als international standardisiertes Instrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in vielen aktuellen klinischen Studien und so auch beim Prostatakarzinom verwendet (45). Der EQ-5D ist für die Verwendung beim Prostatakarzinom validiert (46).

EQ-VAS

Der EQ-5D enthält eine Visual Analogue Scale (EQ-VAS), die als eine seiner Komponenten ebenfalls validiert ist. Auf der EQ-VAS, eine Skala von 100 Punkten zwischen Null (schlechtester möglicher Zustand) und 100 (bester vorstellbarer Zustand) umfasst, gibt der Patient mit einem analogen Punkt auf der Skala seine Einschätzung über seinen aktuellen generellen Gesundheitszustand an.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse und Verträglichkeit

Die Verträglichkeit [i.S. unerwünschter Ereignisse (UE), UE, die zum Studienabbruch geführt haben und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)] ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (47) nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten therapeutischen Effekt.

Diese Endpunkte werden für die Bewertung eines Zusatznutzens bzw. Zusatzschadens herangezogen.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 können und seine Lebensqualität einschränken können. Somit erscheint es zwingend erforderlich, neben dem onkologischen Nutzen einer Therapie in der palliativen Situation des CRPC im Hinblick auf Gesamtüberleben, Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und bis zur Verschlechterung bzw. Verändeurng des ECOG-PS, 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 (15)) und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. Dies deckt sich auch mit dem Methodenpapier des IQWiG, welches die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt benennt (10) .

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] 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.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es wurde eine Meta-Analyse mit patientenindividuellen Daten durchgeführt, in der die Studien BC1-06 (letzter Datenschnittpunkt am 15.Juli 2011) und BC1-02 gepoolt wurden. Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie, Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS, Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS, Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT, Zeit bis zum Beginn einer Opiat-Therapie, sowie UE, UE vom Grad 3 oder 4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten und signifikante einzelne bestimmte UE als Parameter für die Verträglichkeit.

Die Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben und SSE sowie alle weiteren Zeit-bis-Event-Endpunkte zur Morbidität (siehe vorhergehender Absatz) wurden mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell analysiert. Dabei wurden die Hazard-Ratio mit 95%-KI und der Log-Rank-Test berechnet sowie ein Test auf Heterogenität der Studien durchgeführt (Test des festen Faktors „Studie" im Cox-Modell). Die Daten wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven jeweils dargestellt. Zusätzlich wurden Subgruppen ausgewertet wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, für die zusätzlich ein Interaktionstest zwischen Behandlungs- und Subgruppe berechnet wurde.

[5] *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.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Die unerwünschten Ereignisse wurden mittels Odds-Ratio mit 95%-Konfidenzinterval analysiert sowie ein Test auf Heterogenität der Studien durchgeführt (Test des festen Faktors „Studie“ im logistischen Modell). Zusätzlich wurden Subgruppen ausgewertet wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben, für die zusätzlich ein Interaktionstest zwischen Behandlung und Subgruppe berechnet wurde.

Zudem wurden für alle Endpunkte Meta-Analysen auf den aggregierten Ergebnissen der beiden Studien berechnet. Es wurden dieselben Effektschätzer verwendet wie in der gepoolten Analyse. Zudem wurde der Cochran‘s Q-Test auf Heterogenität berechnet und das I^2 angegeben. Bei einem Hinweis auf Heterogenität (p zwischen 0,05 und 0,2) wird ein Modell mit zufälligen Effekten gerechnet. Bei einem Beleg für Heterogenität (p kleiner 0,05) wird auf eine Meta-Analyse verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In der Studie BC1-02 wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Sensitivitätsanalyse 1: Prädiktion des Gesamtüberlebens durch Co-Faktoren

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden *post hoc* Sensitivitätsanalysen in der Studie BC1-06 durchgeführt. Dazu wurde eine multivariate Überlebenszeitenanalyse mit den Co-Faktoren Albumin, ALP, Hämoglobin, PSA, LDH, ECOG-PS und Alter durchgeführt, die als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben im CRPC bekannt sind. Ein schrittweises und multivariates Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde verwendet, um den Einfluss der Co-Faktoren auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Dazu wurden in der finalen Analyse die Co-Faktoren „EOD = Extend of Disease“ und „Zeit von Diagnose Prostatakarzinom bis Metastasen“ (< Median vs. >= Median) in Kombination mit den signifikanten Faktoren aus Albumin, ALP, Hämoglobin, PSA, LDH, ECOG-PS und Alter untersucht. Zudem wurden die Co-Faktoren Gleason-Score in Verbindung mit den vordefinierten Stratifizierungsvariablen ALP, Comedikation mit Bisphosphonaten und Vorbehandlung mit Docetaxel untersucht.

Sensitivitätsanalyse 2: Gesamtüberleben nach Dosis pro Zyklus

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde *post hoc* eine Sensitivitätsanalyse zur Dosis pro Zyklus in der Studie BC1-06 durchgeführt. Dazu wurden drei Dosisgruppen verglichen (< 4 MBq; 4 bis 5 MBq; > 5 MBq). Die Analyse wurde mit einem Cox-Proportional-Hazard-Modell durchgeführt.

Sensitivitätsanalyse 3: Unerwünschte Ereignisse ohne Zählung der UE im Rahmen eines SSE

Für die Endpunkte UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle Ereignisse, die zum gleichen Zeitpunkt berichtet wurden und im Zusammenhang mit dem SRE standen, aus der Analyse ausgeschlossen wurden. In der folgenden Tabelle sind die UE-Kategorien gelistet, die als im Zusammenhang mit dem SSE stehend ausgeschlossen wurden.

Tabelle 4-8: Sensitivitätsanalyse 3 – UE-Kategorien gelistet, die als im Zusammenhang mit dem SSE stehend ausgeschlossen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Preferred Term	Skeletal Related Event
Compression fracture	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Contusion	SPINAL CORD COMPRESSION
Femoral neck fracture	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Femoral neck fracture	TUMOUR-RELATED ORTHOPAEDIC SURGICAL INTERVENTION
Fracture	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Fracture	TUMOUR-RELATED ORTHOPAEDIC SURGICAL INTERVENTION
Radiation associated pain	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Spinal compression fracture	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Spinal compression fracture	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Stress fracture	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Back pain	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Bone pain	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Bone pain	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Bone pain	SPINAL CORD COMPRESSION
Bone pain	TUMOUR-RELATED ORTHOPAEDIC SURGICAL INTERVENTION
Kyphosis	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Mobility decreased	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Musculoskeletal pain	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Musculoskeletal pain	SPINAL CORD COMPRESSION
Osteomalacia	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Osteonecrosis of jaw	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY

Pain in extremity	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Pain in jaw	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Pain in jaw	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Pathological fracture	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Pathological fracture	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Pathological fracture	SPINAL CORD COMPRESSION
Pathological fracture	TUMOUR-RELATED ORTHOPAEDIC SURGICAL INTERVENTION
Spinal column stenosis	TUMOUR-RELATED ORTHOPAEDIC SURGICAL INTERVENTION
Synovial cyst	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Fibroma	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Metastases to bone	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Metastatic pain	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Metastatic pain	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Metastatic pain	SPINAL CORD COMPRESSION
Metastatic pain	TUMOUR-RELATED ORTHOPAEDIC SURGICAL INTERVENTION
Prostate cancer	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Cauda equina syndrome	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Cauda equina syndrome	SPINAL CORD COMPRESSION
Myasthenia gravis	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Myasthenia gravis	SPINAL CORD COMPRESSION
Myasthenia gravis	TUMOUR-RELATED ORTHOPAEDIC SURGICAL INTERVENTION
Radiculitis	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Radiculitis	TUMOUR-RELATED ORTHOPAEDIC SURGICAL INTERVENTION
Sciatica	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Sciatica	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Spinal cord compression	EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY
Spinal cord compression	PATHOLOGICAL BONE FRACTURES
Spinal cord compression	SPINAL CORD COMPRESSION
Spinal cord compression	TUMOUR-RELATED ORTHOPAEDIC SURGICAL INTERVENTION

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium

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

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

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

In der BC1-06-Studie wurden *a priori* im statistischen Analyseplan definierte Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Einfluss potentieller Effektmodifikatoren auf den Behandlungseffekt bezüglich des Wirksamkeitsendpunktes des Gesamtüberlebens zu untersuchen. Für alle anderen beschriebenen Endpunkte und die Studie BC1-02 wurden die Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt. Das weibliche Geschlecht wurde nicht untersucht, da in der Indikation Prostatakarzinom ausschließlich Männer betroffen sind und behandelt werden.

Tabelle 4-9: In der BC1-06-Studie *a priori* geplante Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Subgruppenlevel**
ALP (U/L)	<220, ≥220
Begleittherapie mit Biphosphonate	Ja, nein
Frühere Docetaxel Therapie	Ja, nein
ECOG-PS zum Therapiebeginn	0 bis 1, ≥2
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn	1 (<6 Metastasen), 2 (6 bis 20 Metastasen), 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan), 4 (Superscan)
Schmerzen zum Beginn	Ja, nein
Opiattherapie zum Beginn	Ja (WHO 2-3), nein (WHO 0-1)
Ethnische Herkunft	Kaukasier, andere

(Quelle: CSR_BC1-06, Seite 65 und 66)

Für die Studie BC1-06 werden zusätzlich Alter (Jahre), Gewicht (kg) und Body Mass Index (BMI, kg/m^2) in den *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen betrachtet (vgl. Tabelle 4-10). In der Studie BC1-02 wurden keine Subgruppenanalysen geplant. *Post hoc* werden für die Studie BC1-02 Subgruppenanalysen der in Tabelle 4-10 dargestellten Merkmale durchgeführt.

Tabelle 4-10: In den *a priori* geplanten und *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen berücksichtigte Subgruppen in den Studien BC1-02 und BC1-06

Subgruppe	**Subgruppenlevel**
Alter (Jahre)	<65, ≥65
Gewicht (kg)	<80, 80 bis <100, ≥100
Body Mass Index (BMI, kg/m²)	<30, ≥30
ALP (U/L)	<220, ≥220
Begleittherapie mit Biphosphonate	Ja, nein
Frühere Docetaxel Therapie	Ja, nein
ECOG-PS zum Therapiebeginn	0 bis 1, ≥2
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn	1 (<6 Metastasen), 2 (6 bis 20 Metastasen), 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan), 4 (Superscan)
Schmerzen zum Beginn	Ja, nein
Opiattherapie zum Beginn	Ja (WHO 2-3), nein (WHO 0-1)
Ethnische Herkunft	Kaukasier, andere

Die Analysen der Subgruppen erfolgen pro Endpunkt analog der Primäranalyse des jeweiligen Endpunkts. Zusätzlich wird die Interaktion von Behandlungsgruppe und Subgruppe im jeweiligen statistischen Modell getestet. Bei einem Hinweis auf Interaktion (p

zwischen 0,05 und 0,2) werden zur Bewertung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation und die Subgruppen betrachtet. Bei einem Beleg auf Interaktion ($p<0,05$) wird zur Bewertung des Zusatznutzens nur die Analyse der Subgruppen betrachtet.

Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen sollten wegen der zum Teil kleinen Stichproben mit Vorsicht interpretiert werden, da die Punktschätzer bei sehr kleinen Gruppengrößen stark schwanken können. Die Analysen pro Endpunkt waren vom gleichen Typ wie die Analysen der Gesamtpopulation.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], 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[11]. (48-51)Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

[7] *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.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *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.*

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

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Vom G-BA wurde zu Ra-223 für zwei verschiedene Patientenpopulationen jeweils die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dabei soll bei Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie in Frage kommen, Ra-223 mit Docetaxel in Kombination mit Predison oder Prednisolon verglichen werden und bei Patienten, die nicht für eine Docetaxel-Therapie geeignet sind, Ra-223 mit „Best Supportive Care“ verglichen werden (52).

Patienten, die für eine Docetaxel -Therapie nicht in Frage kommen

Adjustierte indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt, da die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC in den randomisierten und kontrollierten Studien BC1-06 und BC1-02 als Behandlung in der Kontrollgruppe verwendet wurde und somit direkte Vergleiche vorliegen.

Patienten, die für eine Docetaxel -Therapie in Frage kommen

Adjustierte indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt, da die Patientenpopulation, die für eine Docetaxel-Therapie in Frage kommt, aus den Studien BC1-06 und BC1-02 per Ausschlusskriterium ausgeschlossen wurde. Daher liegen keine Daten mit Ra-223 + BSC für diese Patientenpopulation vor. Da in einer Literaturrecherche keine geeigneten Studien gefunden wurden, konnte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Obwohl keine nach der Methodik des IQWiG vorgesehenen methodisch korrekten adjustierten indirekten Vergleiche zwischen Ra-223 und Docetaxel durchgeführt werden konnten, wurde auf der Basis einer Meta-Analyse der vorhandenen Docetaxel-Studien, ein qualitativer, indirekter Vergleich durchgeführt.

Dazu wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken: Medline, EMBASE, Cochrane Library und Center for Reviews and Dissemination (CRD) durchgeführt. Details zur Suchstrategie, methodischen Vorgehensweise und zu den Ergebnissen der systematischen

Literaturrecherche befinden sich in einem separaten Dokument, das im Ordner "Modul 5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Volltexte" zu finden ist (53).

Die identifizierten Studien wurden im Hinblick auf die erreichte Verbesserung des OS mit Ra-223 verglichen. Für die Verträglichkeitsparameter UE, SUE und Studienabbruch wegen eines SUE wurde eine Meta-Analyse durchgeführt und deren Ergebnisse dann mit den Verträglichkeitsparametern von Ra-223 verglichen.

Meta-Analyse der Docetaxel-Studien

Die Meta-Analyse der Daten zu unerwünschten Ereignissen mit den Operationalisierungen UE, SUE, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE, die zum Abbruch der Therapie führten, sowie die in den Studien berichteten einzelnen UE wurden bezüglich der berichteten Inzidenzraten per Häufigkeitstabellen zusammengefasst. Zur Prüfung auf Heterogenität der Studien wurde pro Operationalisierung eine logistische Regression mit erklärendem Faktor "Studie" durchgeführt. Wenn der p-Wert des Wald-Chi²-Tests für den Faktor "Studie" im Bereich von 0,05 bis <0,20 lag, so lag ein Hinweis auf Heterogenität vor. Bei einem p-Wert kleiner 0,05 lag ein Beleg für Heterogenität vor. Bei Heterogenität müssen die Häufigkeitsangaben für die entsprechenden Operationalsierungen mit Vorsicht interpretiert werden. Zu berücksichtigen ist hierbei allerdings auch, dass viele Studien mit einer großen Zahl Patienten in die Meta-Analyse eingeschlossen wurden und damit der Test auf Heterogenität eine sehr hohe Power hatte, schon kleine Unterschiede zwischen den Studien zu entdecken.

Die Analysen wurden mit SAS 9.2 (SAS Institut, Cary, NC, USA) 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 0 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BC1-02	nein	abgeschlossen	02/2004 – 05/2007	Ra-223 + BSC (n=33) Placebo + BSC (n=31)
BC1-03	nein	abgeschlossen	05/2005 - 04/2008	Ra-223 (n=100)
BC1-04	nein	abgeschlossen	05/2006 - 12/2008	Ra-223 (n=122)
BC1-06	ja	laufend	06/2008 - voraussichtlich 12/2013	Ra-223 + BSC (n=614) Placebo + BSC (n=307)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information der Tabelle 4-11 bildet den Studienstatus mit Datum 29.10.2013 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
BC1-03	einarmig, keine Kontrollgruppe
BC1-04	einarmig, keine Kontrollgruppe

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

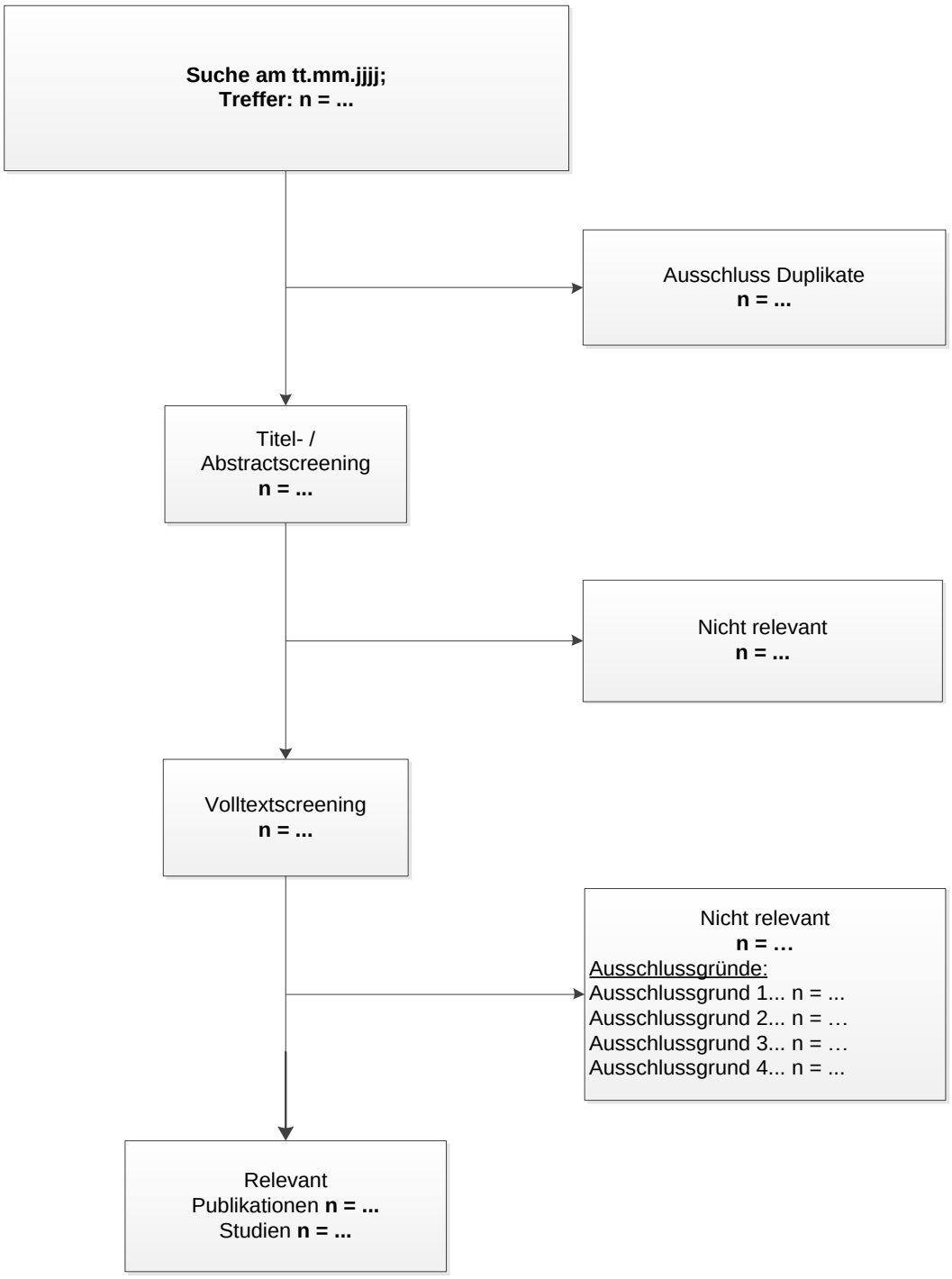


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da eine Zulassung von Ra-223 weltweit noch nicht länger als zwölf Monate besteht, ist nach den Kriterien der VerfO des G-BA eine bibliographische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken nicht notwendig und wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

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 4-11) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
BC1-02 (NCT00459654)	clinical.trials.gov, ICTRP (54)	ja	n. d.
BC1-06 (NCT00699751)	clinical.trials.gov, EUCTR, ICTRP, PharmNet.Bund (55)	ja	n. d.

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

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
BC1-06	ja	ja	nein	ja	ja (55)	ja (56)
BC1-02	nein	ja	nein	ja	ja (54)	ja (57)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
BC1-06	RCT, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Erwachsene Männer mit symptomatischem CRPC und Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	Ra-223 + BSC (n=614) Placebo + BSC (n=307)	06/2008 - voraussichtlich 12/2013 Behandlung: erste Injektion bis vier Wochen nach der letzten Injektion (normalerweise 24 Wochen) Nachbeobachtung: zweimonatliche Nachverfolgung von der vierten Woche bis zur 52. Woche nach der letzten Injektion; viermonatliche Nachverfolgung von der 53.Woche bis drei Jahre nach Einschluss	Multizentrisch (173 Zentren in 19 Ländern) 2008 – 2011 (Rekrutierung aus 136 Zentren)	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zur Progression der Gesamt-ALP; Gesamt-ALP-Ansprechen; Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettbedingten Ereignisses (SSE); Normalisierung der Gesamt-ALP; Zeit bis zur PSA-Progression; Weitere sekundäre Endpunkte Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome; Zeit bis zum ersten Einsatz von Radioisotopen zur

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Linderung skelettbezogener Symptome; Zeit bis zum ersten Auftreten von neuen symptomatischen pathologischen Knochenfrakturen (Wirbelkörper- und Nicht-Wirbel-körperfrakturen); Zeit bis zum ersten Auftreten von tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffen; Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression; Zeit bis zur ersten nachfolgenden Tumortherapie; Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS; Veränderung des PSA, Veränderung der Gesamt-ALP;

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Sicherheitsendpunkte: Verträglichkeit (UE, UE, die zum Studienabbruch führten, SUE, Spättoxizität); Weitere Endpunkte: Ansprechen und Progression des ECOG-PS; QoL (FACT-P, EQ-5D) Gesundheitsökonom. Analyse
BC1-02	RCT, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel	Erwachsene Männer mit symptomatischem CRPC und Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	Ra-223 + BSC (n=33) Placebo + BSC (n=31)	02/2004 – 05/2007 Evaluation vor der Studie Behandlung: vier Monate Follow-up: bis zu 24 Monate nach der ersten Injektion	Multizentrisch (11 Zentren in Schweden (6), Norwegen (1) und Vereignigten Königreich (4)) 02/2004 – 05/2005 (Behandlung)	Von dem ersten bis dem 12. Monat Primäre Endpunkte: Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettbedingten Ereignisses (SSE); Veränderung des Knochen-ALP (in %) vier Wochen nach der letzten Injektion im Vergleich mit Baseline Sekundäre

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Endpunkte: Häufigkeit der SSE pro Patient; Anteil der Patienten mit mindestens einem SSE; Anteil der Patienten mit mindestens einem SSE innerhalb bestimmten Zeitintervallen; Veränderung der biochemischen Marker der Knochenbildung und –resorption; Veränderung des PSA; Veränderung des Schmerzenlevel; Verändeurng im Analgetikagebrauch; Veränderung des Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) im Vergleich zu Baseline; Gesamtüberleben

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte Ereignisse Klinische Laboruntersuchungen inkl. Blut-, Nieren- und Leberwerte Gesamtüberleben; Zeit bis zur Progression der Gesamt-ALP; Gesamt-ALP-Ansprechen; Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettbedingten Ereignisses (SSE); Normalisierung der Gesamt-ALP; Zeit bis zur PSA-Progression; Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT; Zeit bis zum ersten Einsatz von Radioisotopen; Zeit bis zum ersten Auftreten von neuen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						symptomatischen pathologischen Knochenfrakturen (Wirbelkörper- und Nicht-Wirbel-körperfrakturen); Zeit bis zum ersten Auftreten von tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffen; Veränderung des PSA, Veränderung der Gesamt-ALP; Verträglichkeit (UE, UE, die zum Studienabbruch führten, SUE); Ansprechen und Progression des Performance-Score; Vom12. bis dem 24. Monat: Gesamtüberleben

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Ra-223 + BSC**	**Placebo + BSC**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
BC1-06	Ra-223 50 mBq/kg Körpergewicht 1 x monatlich (6 Injektionen)	Placebo Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (6 Injektionen)	
BC1-02	Ra-223 50 mBq/kg Körpergewicht 1 x monatlich (4 Injektionen)	Placebo Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (4 Injektionen)	

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**n**	**Alter** **(Jahre)** **Mittelwert (Bereich)**	**Ethnische Herkunft (Anteil Kaukasier)**	**Größe (cm)** **Mittelwert** **(Bereich)**
BC1-06 (15. Juli 2011)				
Ra-223 + BSC	614	70,2 (49 bis 90)	575/614 (93,6%)	173,9 (151 bis 195)
Placebo + BSC	307	70,8 (44 bis 94)	290/307 (94,5%)	173,5 (124 bis 196)
BC1-02			Nicht berichtet	Nicht berichtet
Ra-223 + BSC	33	72,8 (57 bis 88)		
Placebo + BSC	31	71,7 (60 bis 84)		
Studie **Gruppe**	**n**	**Gewicht beim Screening (Kg)** **Mittelwert (Bereich)**	**ALP in U/L** **Median (Bereich)**	**ALP <220 U/L** **(%)**
BC1-06 (15. Juli 2011)				
Ra-223 + BSC	614	83,0 (40 bis 139)	211 (32 bis 6431)	348/614 (56,7%)
Placebo + BSC	307	82,7 (47 bis 130)	223 (29 bis 4805)	169/307 (55,0%)
BC1-02				Nicht berichtet
Ra-223 + BSC	33	82,9 (56 bis 109)	228 (80 bis 3.047)	
Placebo + BSC	31	82,3 (54 bis 107)	279 (51 bis 2.280)	

Studie Gruppe	n	externe Knochen-bestrahlung innerhalb von 12 Wochen des Screening (%)	Begleitmedi-kation mit Biphosphonaten (%)	Vorangegangene Docetaxel Therapie (%)
BC1-06 (15. Juli 2011) Ra-223 + BSC Placebo + BSC	 614 307	 99/614 (16,1%) 48/307 (15,6%)	 250/614 (40,7%) 124/307 (40,4%)	 352/614 (57,3%) 174/307 (56,7%)
BC1-02 Ra-223 + BSC Placebo + BSC	 33 31	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
Studie Gruppe	**n**	**ECOG zum Therapiebeginn (%)**	**WHO-Stufenschema für tumor-bedingte Schmerzen (%)**	**Schweregrad der Erkrankung (EOD) (%)**
BC1-06 (15. Juli 2011) Ra-223 + BSC Placebo + BSC 	 614 307 	 Grad 0: 165/614 (26,9%) Grad 1: 371/614 (60,5%) Grad 2: 76/614 (12,4%) Grad 3: 1/614 (0,2%) Missing: 1/614 Grad 0: 78/307 (25,5%) Grad 1: 187/307 (61,1%) Grad 2: 40/307 (13,1%) Grad 3: 1/307 (0,3%) Missing: 1/307	 Grad 0: 12/614 (2,0%) Grad 1: 257/614 (41,9%) Grad 2: 151/614 (24,6%) Grad 3: 194/614 (31,6%) Missing: 0/614 Grad 0: 2/307 (0,7%) Grad 1: 137/307 (44,6%) Grad 2: 78/307 (25,4%) Grad 3: 90/307 (29,3%) Missing: 0/307	 EOD1: 100 (16,4%) EOD2: 262 (42,9%) EOD3: 195 (31,9%) EOD4: 54 (8,8%) Missing: 3/614 EOD1: 38 (12,4%) EOD2: 147 (48,0%) EOD3: 91 (29,7%) EOD4: 30 (9,8%) Missing: 1/307
BC1-02 Ra-223 + BSC Placebo + BSC 	33 31 	Grad 0: 9/33 (27%) Grad 1: 18/33 (55%) Grad 2: 6/33 (18%) Grad 3: 0/33 Missing: 0/33 Grad 0: 6/31 (19%) Grad 1: 20/31 (65%) Grad 2: 5/31 (16%) Grad 3: 0/31 Missing: 0/31	Nicht berichtet	EOD 1: 12/33 (36%) EOD 2: 10/33 (30%) EOD 3: 10/33 (30%) EOD 4: 1/33 (3%) Missing: 0/33 EOD 1: 7/31 (23%) EOD 2: 13/31 (42%) EOD 3: 10/31 (32%) EOD 4: 1/31 (3%) Missing: 0/31

EOD 1 (< 6 Metastasen), EOD 2 (6 is 20 Metastasen), EOD 3 (> 20 Metastasen ohne Superscan), EOD 4 (Superscan); Quelle: BC1-06 CSR A58799 Seite 86, BC1-02 CSR Amendment 1 Seite 55f)

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

Die BC1-06 Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, welche in 173 Zentren weltweit durchgeführt wurde.

Aktive Zentren waren in den Ländern Australien (13 Zentren), Belgien (2), Brasilien (8), Kanada (4), Tschechische Republik (7), Frankreich (4), Deutschland (10), Hongkong (4), Israel (4), Italien (5), Norwegen (8), Polen (8), Singapore (2), Slowakei (6), Spanien (10), Schweden (8), Niederlande (3), Vereinigtes Königreich (23), USA (7). In Deutschland wurden 56 von 921 Patienten eingeschlossen (6%). Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ra-223 plus BSC im Vergleich zu Placebo plus BSC bei erwachsenen Patienten mit einem CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. In der Studie wurden 921 Patienten randomisiert. Alle randomisierten Patienten bilden die Intention-to-Treat-Population (ITT). Die Safety-Population umfasst mit 901 Patienten 97,8% der ITT Population und ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte randomisiert im Verhältnis 2:1 zu Ra-223+ BSC bzw. Placebo + BSC.

Ra-223 wurde wie folgt dosiert: BSC + 50 kBq/kg Körpergewicht, appliziert sechsmal in Intervallen von vier Wochen als langsame intravenöse Injektion, BSC + Placebo als physiologische Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml, appliziert sechsmal in Intervallen von vier Wochen als langsame intervenöseintravenöse Injektion.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS); sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Progression der Gesamt-ALP, Gesamt-ALP-Ansprechen, Zeit bis zum Auftreten des ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses (SSE), Normalisierung der Gesamt-ALP, die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung von skelettalen Symptomen, die Zeit bis zum ersten Einsatz von Radioisotopen zur Linderung von skelettalen Symptomen, Zeit bis zum ersten Auftreten von neuen symptomatischen pathologischen Knochenfrakturen, die Zeit bis zum ersten Auftreten von tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffen, die Zeit bis zum ersten Auftreten von Rückenmarkskompressionen, die Zeit bis zum Beginn jedweder anderer Tumortherapie, die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG -PS von wenigstens zwei Punkten im Vergleich zum Ausgangswert, die Veränderung des PSA und die Veränderung des Gesamt-ALP. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Instrumente FACT-P und EQ-5D gemessen. Die Sicherheitsbewertung basierte auf der Anamnese, Vitalparametern, körperlicher Untersuchung, Überprüfung der Begleitmedikation und unerwünschter bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, einschließlich der Laborparameter sowie kardialer Parameter aus dem EKG.

Die Studie bestand aus einer Screeningperiode, der Behandlungsperiode (6 Zyklen in vier Wochen Intervallen) und einer Nachbeobachtungsperiode von bis zu 3 Jahren nach Einschluss.

Die BC1-02 Studie ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase II-Studie, welche in 11 Zentren in Europa durchgeführt wurde. Zentren waren in den Ländern Schweden (6 Zentren), Norwegen (1) und Vereinigtes Königreich (4). In Deutschland wurden keine Patienten eingeschlossen. Untersucht wurde die

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ra-223 plus Best Supportive Care im Vergleich zu Placebo plus Best Supportive Care bei erwachsenen Patienten mit CRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen im Anschluss an eine Strahlentherapie der schmerzhaften Knochenmetastasen. In die Studie wurden 64 Patienten randomisiert. Alle randomisierten Patienten bilden die Intention-to-Treat-Population (ITT). Die Ergebnisse der Studie BC1-02 wurden später zur Planung der Zulassungs-Studie BC1-06 herangezogen. Die Analysen wurden im CSR auf Basis einer modifizierten ITT-Population durchgeführt, die alle randomisierten Patienten enthielt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. In der BC1-02 war dies für alle Patienten der Fall, so dass sich die mITT und die ITT Population nicht unterschieden. Die Safety-Population umfasst mit 64 Patienten ebenfalls 100% der ITT Population und ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte randomisiert im Verhältnis 1:1 zu Ra-223 + BSC bzw. Placebo + BSC.

Ra-223 wurde wie folgt dosiert: BSC + 50 kBq/kg Körpergewicht, appliziert viermal in Intervallen von vier Wochen als langsame intervenöse Injektion, Placebo als BSC + physiologische Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml, appliziert viermal in Intervallen von vier Wochen als langsame intervenöse Injektion.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettalen Ereignisses und die Änderung im knochenspezifischen ALP Level; sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur Progression der Gesamt-ALP, Gesamt-ALP-Ansprechen, Zeit bis zum Auftreten des ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses (SSE), Normalisierung der Gesamt-ALP, die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung von skelettbedingten Symptomen, die Zeit bis zum ersten Einsatz von Radioisotopen zur Linderung von skelettbedingten Symptomen, Zeit bis zum ersten Auftreten von neuen symptomatischen pathologischen Knochenfrakturen, die Zeit bis zum ersten Auftreten von tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffen, die Zeit bis zum ersten Auftreten von Rückenmarkskompressionen, die Zeit bis zum Beginn jedweder anderer Tumortherapie, die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS von wenigstens zwei Punkten im Vergleich zum Ausgangswert, die Veränderung des PSA und die Veränderung des Gesamt-ALP. Die Sicherheitsbewertung basierte auf der Anamnese, Vitalparametern, körperlicher Untersuchung, Überprüfung der Begleitmedikation und unerwünschter bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, einschließlich der Laborparameter sowie kardialer Parameter aus dem EKG.

Die Studie bestand aus einer Screeningperiode, der Behandlungsperiode (vier Zyklen in vier Wochen Intervallen) und einer Nachbeobachtungsperiode von bis zu zwei Jahren nach der ersten Injektion.

Die Studien BC1-06 und BC1-02 wurden ähnlich konzipiert. Die Studie BC1-02 ist eine explorative Phase-II-Studie, auf der die Planung der Phase-III-Studie BC1-06 beruht. BC1-02 und BC1-06 weisen trotz ihrer Ähnlichkeit Unterschiede hinsichtlich einiger

Studienparameter auf. Der Heterogenitätstest war negativ, so dass ein Poolen der Daten von BC1-02 und BC1-06 sowie eine metaanalytische Auswertung möglich sind. Die Zulassung von Xofigo deckt das Therapieschema der Studie BC1-02 und BC1-06 ab.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver-zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
BC1-06	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BC1-02	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Randomisierung

Am Ende der Screeningperiode wurden geeignete Patienten zufällig im Verhältnis 2:1 (BC1-06) bzw. 1:1 (BC1-02) in einer verblindeten Art und Weise dem Arm Ra-223 + BSC oder dem Arm Placebo+BSC zugeteilt. Um dies zu gewährleisten, wurde eine vom Randomisierungsmanager durch ein Computerprogramm erstellte Randomisierungsliste erzeugt, und zwar mit einem unizentrischen Randomisierungsschema. Die Randomisierungsnummer für jeden einzelnen Patienten erfuhr der Prüfarzt durch ein Interaktives Voice Response System (IVRS). Der Prüfarzt oder sein Beauftragter rief das IVRS an, nachdem die Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien bestätigt wurde. Das IVRS vergab eine Randomisierungsnummer für den Patienten, die dazu benutzt wurde, den Patienten einem Behandlungsarm zuzuordnen. Patienten mussten innerhalb von sieben Tagen nach der Randomisierung mit der Studienbehandlung beginnen. Wenn dies nicht der Fall war, musste der Sponsor unter Angabe des Grundes, warum die Behandlung nicht begonnen wurde, benachrichtigt werden.

Die Randomisierung in der BC1-06 wurde stratifiziert nach:

- Gesamt-ALP (<220 U/L vs. ≥220 U/L),

- Begleitmedikation mit Biphosphonaten (Ja vs. Nein) und
- Vorangegangene Docetaxel-Behandlung (Ja vs. Nein).

Die Stratifizierung erfolgte ebenfalls über das IVRS-System und dem darin hinterlegten Randomisierungs- und Stratifizierungsschema.

Die Geheimhaltung der Gruppenzugehörigkeit war durch das zentralisierte Randomisierungsverfahren und durch die zentrale Vergabe der Patientennummern über Computer (IVRS) gewährleistet.

Somit ist sowohl die Generierung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Zuteilung zu den Behandlungsarmen als angemessen zu bewerten.

Verblindung

Patienten wurden randomisiert, um Ra-223 oder ein identisch aussehendes Placebo in einer doppel-blinden Art und Weise zu erhalten, d.h. weder der Prüfarzt, der Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Ra-223 und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten wurden sechs (BC1-06) bzw. vier (BC1-02) Injektionen Ra-223 oder Placebo verabreicht. Damit wurde gewährleistet, dass alle Patienten, ihre Familien, die Studienteammitglieder (im Studienzentrum, in den teilnehmenden Klinischen Forschungszentren (CRO)) und die Mitglieder des Independent Data Monitoring Committee (IDMC) gegenüber der jeweiligen Gruppenzuteilung bis zum Studienende verblindet waren.

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

Vor Datenbankschluss und Entblindung der Studie wurde ein statistischer Analyseplan erstellt, auf Basis dessen die Analyse durchgeführt wurde. Somit ist eine ergebnisgesteuerte Analyse auszuschließen.

Sonstige Punkte

Es wurden keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Punkte gefunden.

Gesamtbewertung

Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Studienebene für beide Studien als niedrig einzuschätzen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität	Morbidität	Morbidität	Morbidität
	Gesamt-mortalität	Zeit bis zum ersten SSE	Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie	Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS	Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS
BC1-06	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
BC1-02	Ja	Ja	Ja[a]	Ja[a]	Ja[a]

SSE = Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis. [a] *post hoc* definierte Endpunkte

Studie	Morbidität	Morbidität	gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome	Zeit bis zum Beginn der Opiat-Therapie	FACT-P, EQ-5D	unerwünschte Ereignisse[a]
BC1-06	Ja	Ja[b]	Ja	Ja
BC1-02	Ja	Ja[b]	Nein	Ja

[a]inklusive unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende UE, UE, die zum Studienabbruch führten. [b] *post hoc* definierte Endpunkte

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität: Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

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

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

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

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
BC1-06 und BC1-02	Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) als reziprokes Maß für die Mortalität wurde gemessen als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod (aufgrund jeglicher Ursache). Nach Beendigung der aktiven Studienbehandlung wurde das Gesamtüberleben in der Nachbeobachtungszeit im ersten Jahr nach Therapie zweimonatlich und dannach viermonatlich bis zum Ende des 3. Studienjahres per Telefoninterview erhoben. Danach wurden weiter die Todesdaten der Patienten dokumentiert, bis der letzte Patient das Ende des 3. Studienjahres erreicht hatte. Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurde zum letzten bekannten Lebensdatum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (Lost-to-Follow up) zensiert. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten

eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden, unabhängig von der wirklichen Behandlung.

Die a priori geplante Analyse erfolgte mittels Cox-Proportional-Hazard Modell mit Adjustierung für die Ko-faktoren Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein), Baseline Gesamt-ALP (< 220 U/L vs. ≥ 220 U/L) und paralleler Gabe von Bisphosphonaten (ja vs. nein) (siehe CSR_IA tabelle 8 auf S. 64 und Tabelle 1 auf S. 115 im Anhang in Modul 5). Die Hazard Ratio mit 95%-KI wurde bestimmt. Es wurden der Medianwert, das 25. sowie 75. Perzentil und das 95%-KI der Zeiten bis zum Ereignis unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Analysen wurden mit dem Programm SAS® Version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, United States of America) durchgeführt (siehe CSR_IA, S. 73). Die Daten finden sich im CSR der Studie.

Für die Studie BC1-02 wurde mit Hilfe des a priori geplanten Cox-Proportional-Hazard-Modells der Effekt der Kovariablen PSA, Gesamt-ALP, LDH, Albumin, Hämoglobin, Alter und ECOG-PS zum Zeitpunkt der Baseline auf das Gesamtüberleben geprüft. Die Analysen wurden mit dem Programm SAS® Version 8.2 für Windows 2000 durchgeführt. Diese Daten finden sich im CSR der Studie.

Im vorliegenden Dossier sind für beide Studien die Ergebnisse einer Post-hoc Analyse mit folgenden Kovariablen durchgeführt, die in diesem Modul 4 berichtet wird: Alter, Gewicht, BMI, Gesamt-ALP, Gabe von Bisphosphonaten, Docetaxel-Vorbehandlung, Baseline-ECOG-PS, EOD, Baseline-Schmerzen, Opiattherapie, ethnische Herkunft. Damit ist gewährleistet, dass die Studien in gleicher Weise analysiert und dargestellt werden und somit auch der Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse mit den Einzelstudien möglich ist, da in der Post-hoc Analyse die statistischen Modelle gleich spezifiziert waren.

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BC1-06	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BC1-02	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts Gesamtüberleben (OS)/Mortalität als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z.B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Siehe Tabelle 4-21 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G).

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

Im Rahmen der Auswertung der Studie BC1-06 wurde entsprechend dem Analyseplan eine Interimsanalyse basierend auf dem Stand der Studiendatenbank am 14. Oktober 2010 durchgeführt, auf deren Basis das DSMB empfahl den Patienten der Placebo-Gruppe aufgrund des hoch signifikanten Überlebensvorteils ebenfalls Ra-223 anzubieten (primäre Analyse). Eine weitere Auswertung (finale Analyse) erfolgte basierend auf dem Stand der Studiendatenbank am 15. Juli 2011 vor Beginn der Behandlung von Patienten der Placebo-Gruppe mit Ra-223.

Für das Gesamtüberleben wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Überlebenszeiten extrahiert. Für die Gruppenvergleiche (Cox Proportional Hazard Model) wurden die Hazard Ratios mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten des Log-Rank Tests berechnet.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**					
	Behand-lungsarm	N	Gesamtüber-leben (OS) in Monaten (Median 95%-KI)	Mortalität (Todesfälle in der ITT-Population)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert
BC1-06 (14. Oktober 2010)	Ra-223 + BSC	541	14,0 (12,1; 15,8)	191/541 (35,3%)	0,695 (0,552; 0,875	0,00185
	Placebo + BSC	268	11,2 (9,0; 13,2)	123/268 (45,9%)		
BC1-06 (15. Juli 2011)	Ra-223 + BSC	614	14,9 (13,9; 16,1)	333/614 (54,2%)	0,695(0,581; 0,832	<0,0001
	Placebo + BSC	307	11,3 (10,4; 12,8)	195/307 (63,5%)		
BC1-02	Ra-223 + BSC	33	15,0 (11,2; 23,6)	23/33 (69,7%)	0,581 (0,332; 1,019)	0,0582
	Placebo +	31	10,7	27/31		

	BSC		(7,4; 16,3)	(87,1%)		
Gepoolt BC1-06 (15. Juli 2011) und BC1-02	Ra-223 + BSC	647	14,9 (13,9; 16,1)	356/647 (55,0%)	0,711 (0,601; 0,841)	<0,0001
	Placebo + BSC	338	11,3 (10,1; 12,6)	222/338 (65,7%)		

Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.1.1.1, DE60.1.1.2.1, DE61.1.1.1.1, DE61.1.1.2.1, DE20.1.1.1.1, DE20.1.1.2.1, DE62.1.1.1.1, DE62.1.1.2.1

Insgesamt ergab sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC in der BC1-06 Studie zu beiden Zeitpunkten und ein nicht-signifikanter gleichgerichteter Trend zugunsten Ra-223 + BSC in der BC1-02. In der gepoolten Analyse der beiden Studien ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC.

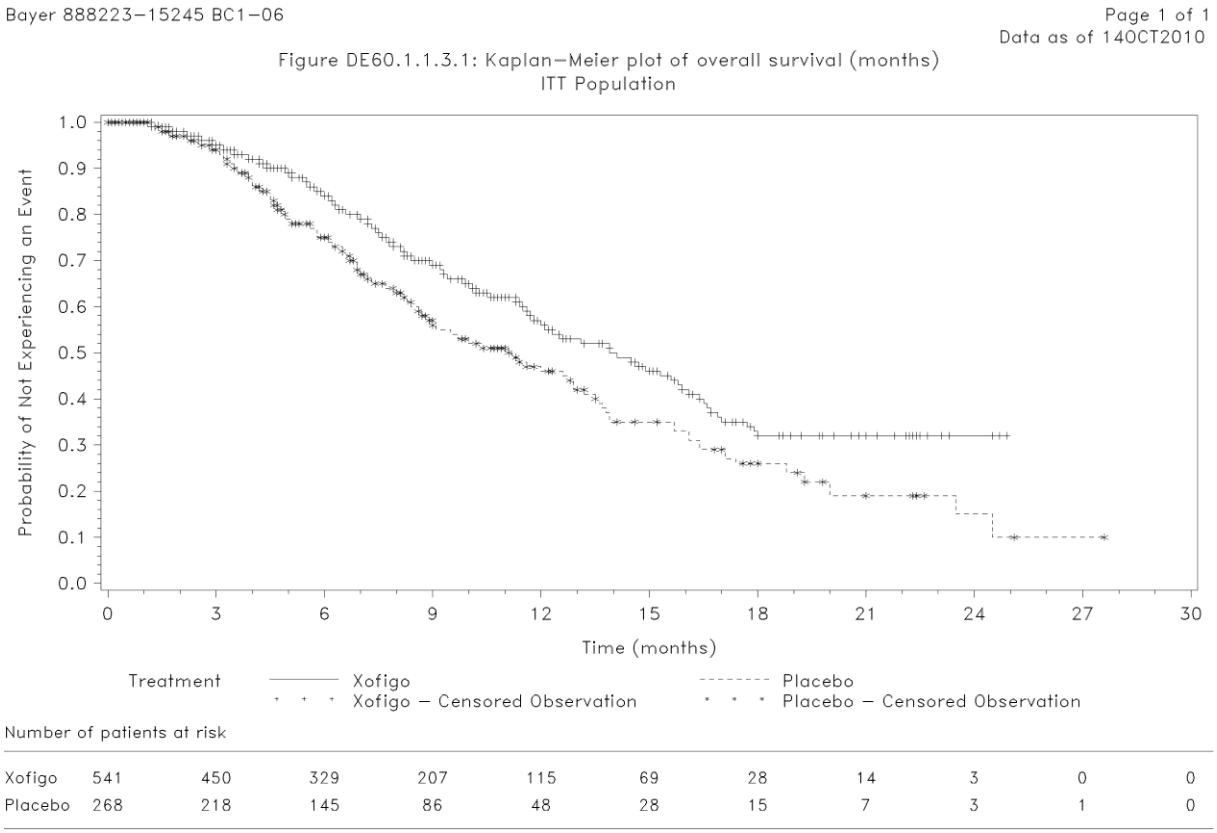


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Kurve für das mediane Gesamtüberleben - Zeitschnitt 14. Oktober 2010 (BC1-06; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE60.1.1.3.1)

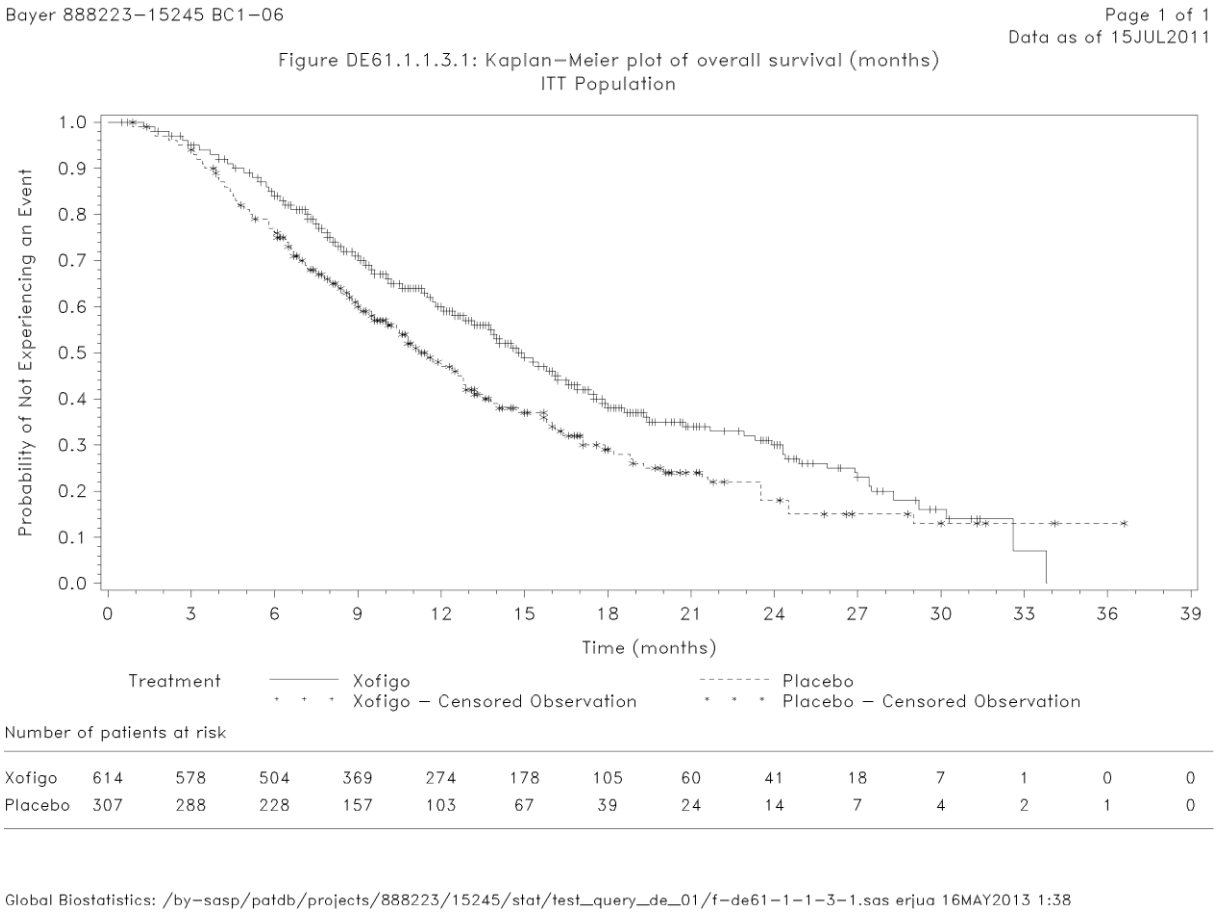


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve für das mediane Gesamtüberleben - Zeitschnitt 15. Juli 2011 (BC1-06; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE61.1.1.3.1)

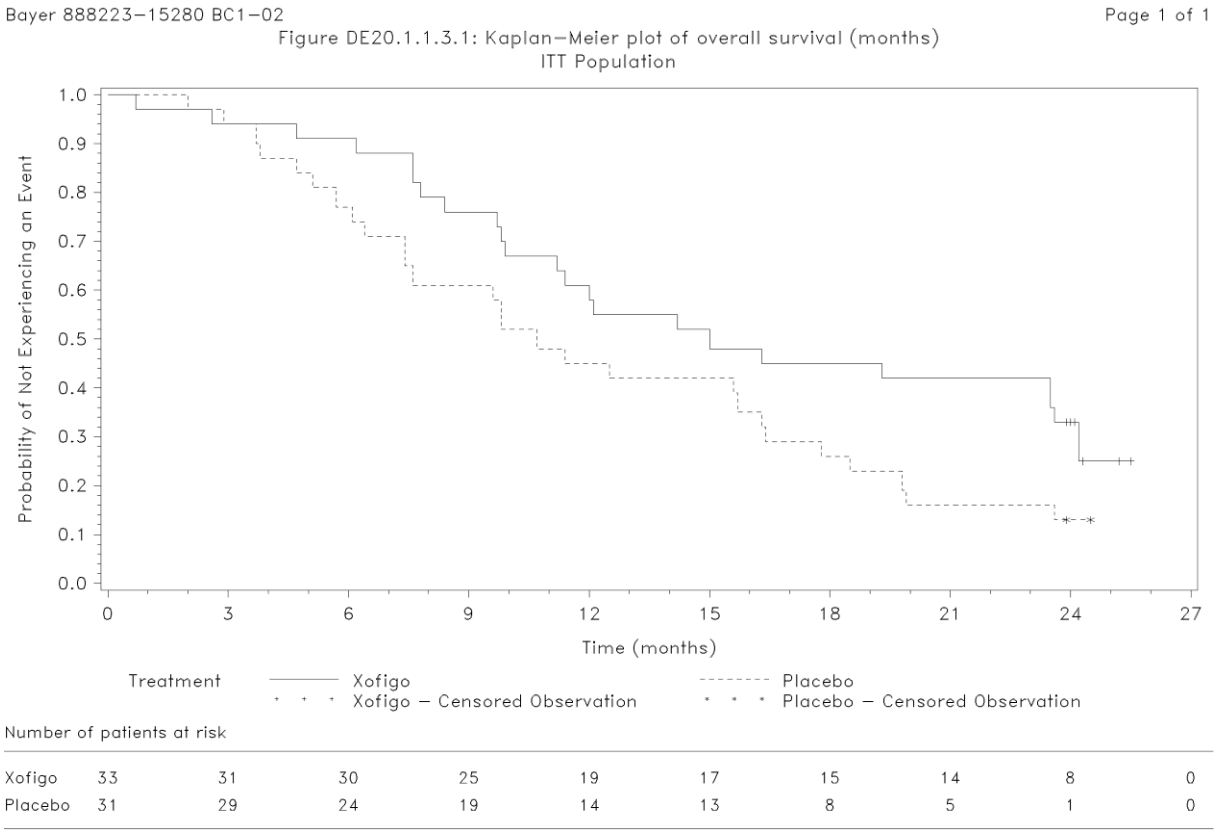


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für das mediane Gesamtüberleben (BC1-02; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse DE20.1.1.3.1)

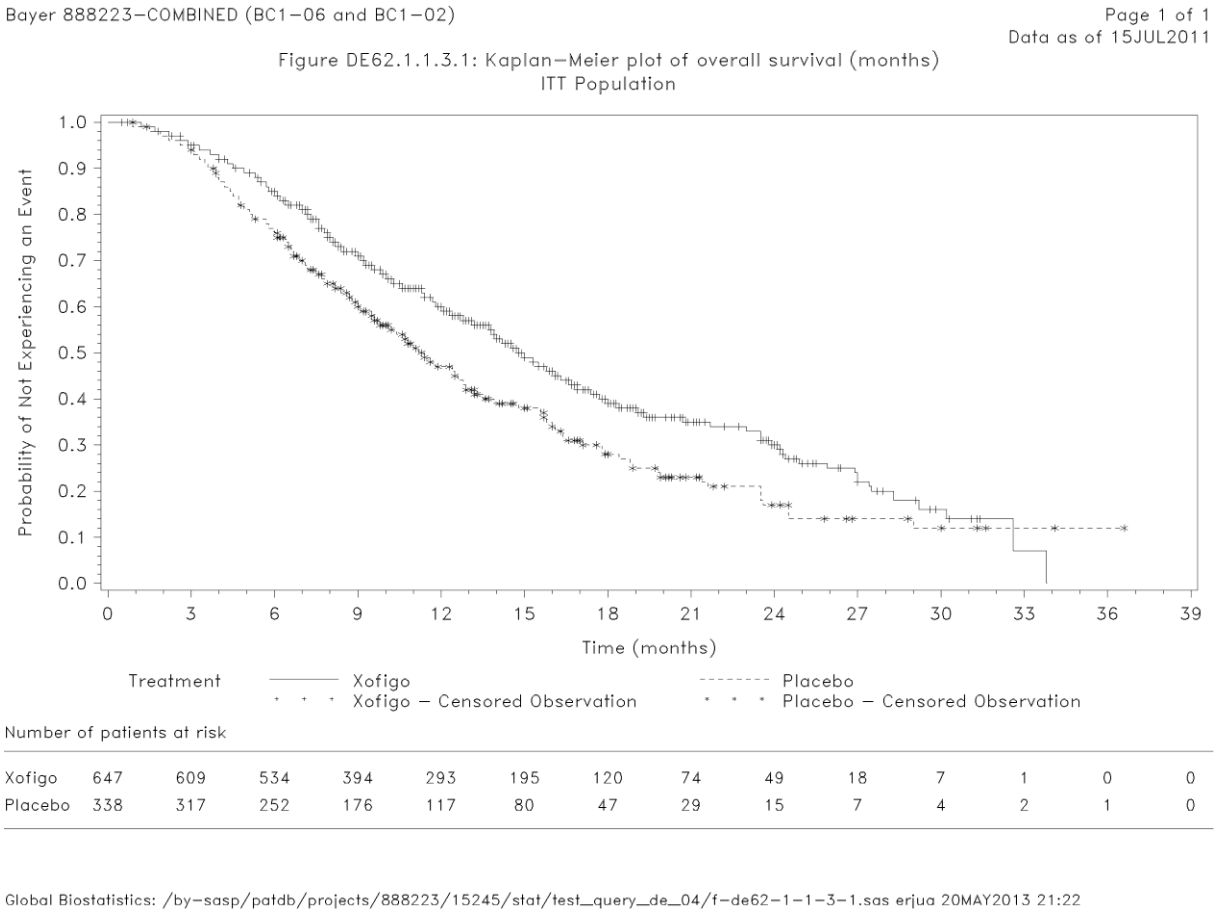


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für das mediane Gesamtüberleben (gepoolte BC1-02 und BC1-06 (Juli 2011); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse DE62.1.1.3.1)

Sensitivitätsanalyse 1: Prädiktion des Gesamtüberlebens durch Co-Faktoren

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden *post hoc* Sensitivitätsanalysen im Rahmen des Zulassungsprozesses durchgeführt. Dazu wurde eine multivariate Überlebenszeitenanalyse mit den Co-Faktoren Albumin, ALP, Hämoglobin, PSA, LDH, ECOG-PS und Alter durchgeführt, welche als prognostische Faktoren für das Gesamtüberleben des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bekannt sind. Ein schrittweises und multivariates Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde verwendet, um den Einfluss der Co-Faktoren auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Dazu wurden in der finalen Analyse die Co-Faktoren "EOD = Extend of Disease" und "Zeit von Diagnose Prostatakarzinom bis Metastasen" (< Median vs. >= Median) in Kombination mit den signifikanten Faktoren aus Albumin, ALP, Hämoglobin, PSA, LDH, ECOG-PS und Alter untersucht. Zudem wurden die Co-Faktoren Gleason-Score in Verbindung mit den vordefinierten Stratifizierungsvariablen ALP, Comedikation mit Biphosphonaten und Vorbehandlung mit Docetaxel untersucht.

Nach Selektion der Faktoren mit Einfluss auf das Gesamtüberleben blieben die Baseline Faktoren Albumin, ALP, PSA, LDH, ECOG-PS und Alter enthalten, nicht aber Hämoglobin. PSA wurde als signifikanter Prädiktor gefunden. Nach Korrektur der ungleichgewichtigen

Verteilung des PSA bei Baseline zeigte sich ein adjustiertes HR = 0,743 (p=0,0136) für die Interimanalyse und ein HR = 0,783 (p=0,0086) für die finale Analyse, so dass sich keine Unterschiede zur primären Analyse ergaben, wenn man für diese Ungleichgewichtung kontrolliert.

Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse 1: Korrektur für Baseline Co-Faktoren auf das Gesamtüberleben in der Studie BC1-06

Prognostischer Faktor	**Interimanalyse**		**Finale Analyse**	
	HR (Ra-233+BSC vs. Placebo + BSC	p-Wert	HR (Ra-233+BSC vs. Placebo + BSC	p-Wert
Originalanalyse	0,695	0,00185	0,695	0,00007
Adjustiert für Co-faktoren 1	0,743	0,0136	0,783	0,0086
Adjustiert für Co-Faktoren 1 und EOD und Zeit bis Diagnose „Metastasen"	NB	NB	0,789	0,0125
Adjustiert für Co-faktoren 2	0,688	0,0016	0,689	<0,0001

Quelle: CSR A58799 Text Table 11, Section 14 Tabelle 9.12; Interimanalyse mit Schnittpunkt 14. Oktober 2010; CSR A58800 Text Table 8, Section 14 Tabelle 9.12 Finale Analyse mit Schnittpunkt 15. Juli 2011; M4A_DokZB_CHMP Annex 5_Rapporteur and Co-Rapporteur day 128 Joint Response Assessment Report_Clinical.pdf; Tabelle 2 und 3; HR wurde in einem adjustierten Cox Proportional Hazard Modell gerechnet; Co-Faktoren 1: Baseline Faktoren Albumin, LDH, ECOG-PS, PSA, ALP und Alter; Co-Faktoren 2: Baseline ALP, Comedikation mit Biphosphonaten, Vorbehandlung mit Docetaxel; Gleason Score Kategorien: Fehlender Wert, <= 7, > 7; Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zum letzten Datum, an dem bekannt war, das der Patient noch lebte; die p-Werte aus dieser *post hoc* Analyse sind deskriptiv zu interpretieren; NB = Nicht berechnet.

In den Sensitivitätsanalysen zeigten sich nur marginale Änderungen in der Hazard Ratio, so dass von einer robusten Schätzung der HR in der Originalanalyse ausgegangen werden kann, wie von Rappateur und Co-Rappateur im europäischen Zulassungsprozess bestätigt .

Sensitivitätsanalyse 2: Gesamtüberleben nach Dosis pro Zyklus

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden *post hoc* eine Sensitivitätsanalyse zur Dosis pro Zyklus im Rahmen des Zulassungsprozesses durchgeführt. Dazu wurden drei Dosisgruppen verglichen (< 4 MBq; 4 bis 5 MBq; > 5 MBq) die sich durch die Dosierung nach dem Körpergewicht (50 kBq/kg KG) und die verschiedenen Körpergewichte der Patienten ergaben. Die Analyse wurde mit einem Cox Proportional Hazards Modell durchgeführt.

Tabelle 4-24: Sensitivitätsanalyse 2: Effekt des Körpergewichts und der Dosis pro Zyklus auf das Gesamtüberleben in der BC1-06 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Prognostischer Faktor	**Finale Analyse**	
Dosis pro Zyklus (Körpergewicht)	HR (Ra-233+BSC vs. Placebo + BSC)	95%-KI (p-Wert)
Originalanalyse	0,695	[0,581; 0,832] (0,00007)
< 4 MBq (< 80 kg)	0,778	[0,592; 1,024] (0,07266)
4 bis 5 MBq (80 - 100 kg)	0,729	[0,553; 0,960] (0,02392)
> 5 MBq (> 100 kg)	0,344	[0,180; 0,658] (0,00079)

Quelle: CSR A58800, Text Table 8, Tables 14.1/9.13.1, 14.1/9.13.2, and 14.1/9.13.3; finale Analyse mit Schnittpunkt 15. Juli 2011; HR wurde in einem adjustierten Cox Proportional Hazard Modell gerechnet; Ko-Faktoren: Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein), Baseline

Gesamt-ALP (< 220 U/L vs. ≥ 220 U/L) und paralleler Gabe von Bisphosphonaten (ja vs. nein); Patienten ohne Ereignis wurden zensiert zum letzten Datum, an dem bekannt war, dass der Patient noch lebte; die p-Werte aus dieser post hoc Analyse sind deskriptiv zu interpretieren. Dosis (MBq) = Körpergewicht (kg) x geplante Dosis (50 Mbq/kg)

Die Sensitivitätsanalysen nach Dosis pro Zyklus zeigen ähnliche Ergebnisse wie die Subgruppenanalyse nach Gewicht. Mit einer höheren Dosis pro Zyklus insgesamt ergibt sich ein kleineres HR. Insgesamt erscheint aber der Behandlungseffekt konsistent über die Dosisgruppen belegt, wie von Rapporteur und Co-Rapporteur im europäischen Zulassungsprozess auch bestätigt wurde.

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

Es wurden Meta-Analysen auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-22 dargestellt. Zusätzlich wurden Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Ergebnisse für die Studien BC1-02 und BC1-06 (Zeitschnitt 15. Juli 2011) berechnet. In dieser wurde außerdem der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet.

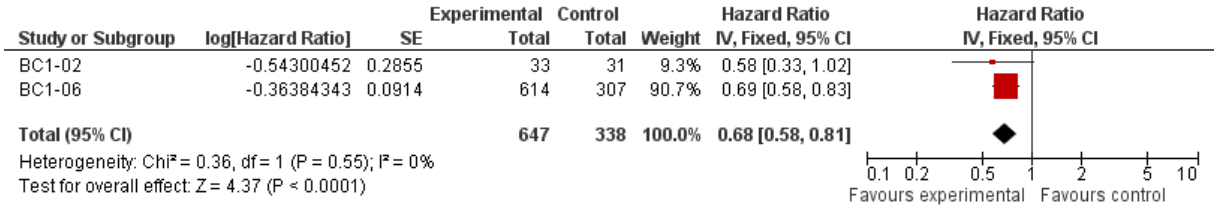


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt "Gesamtmortalität" aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC

In der Meta-Analyse findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien. Sie können somit zusammengefaßt werden. Analog der gepoolten Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten findet sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC.

4.3.1.3.2 Morbidität: Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses (SSE) – RCT

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

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

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

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

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-25: Operationalisierung von SSE

Studie	Operationalisierung
BC1-06	Der Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) als Maß für die Mobidität wurde gemessen als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignisses. Ein skelettales Ereignis lag vor, wenn EBRT zur Linderung skelettaler Symptome durchgeführt wurde, bei Auftreten neuer symptomatischer pathologischer Knochenfrakturen (vertebral oder nicht-vertebral), bei Auftreten einer Rückenmarkkompression oder einer tumorbedingten orthopädischen Operation. Die Zeit bis zum ersten SSE von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis hatten, wurde zum letzten bekannten Datum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (Lost-to-Follow up) zensiert. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden unabhängig von der wirklichen Behandlung. Die a priori geplante Analyse erfolgte mittels Cox-Proportional-Hazard Modell mit Adjustierung für Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein), Baseline Gesamt-ALP (< 220 U/L vs. ≥ 220 U/L) und paralleler Gabe von Bisphosphonaten (ja vs. nein). Die Hazard Ratio mit 95%-KI wurde bestimmt. Es wurden der Medianwert, das 25. sowie 75. Perzentil und das 95%-KI der Zeiten bis zum Ereignis unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Analysen wurden mit dem Programm SAS® Version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, United States of America) durchgeführt. Im vorliegenden Dossier sind für beide Studien die Ergebnisse einer Post-hoc Analyse mit folgenden Kovariablen durchgeführt, die in diesem Modul 4 berichtet wird: Alter, Gewicht, BMI, Gesamt-ALP, Gabe von Bisphosphonaten, Docetaxel-Vorbehandlung, Baseline-

	ECOG-PS, EOD, Baseline-Schmerzen, Opiattherapie, ethnische Herkunft. Damit ist gewährleistet, dass die Studien in gleicher Weise analysiert und dargestellt werden und somit auch der Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse mit den Einzelstudien möglich ist, da in der Post-hoc Analyse die statistischen Modelle gleich spezifiziert waren.
BC1-02	Der Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) als Maß für die Mobidität wurde gemessen als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignisses. Ein skelettales Ereignis lag vor, wenn EBRT zur Linderung skelettaler Symptome durchgeführt wurde, bei Auftreten neuer symptomatischer pathologischer Knochenfrakturen (vertebral oder nicht-vertebral), bei Auftreten einer Rückenmarkkompression oder einer tumorbedingten orthopädischen Operation (Gruppe 1[a]). In Gruppe 2[a] lag ein skelettales Ereignis vor, wenn der Schmerzintensitätsindex in der letzten Woche angestiegen war, wenn es einen Anstieg der Verwendung von Analgetika gab, wenn eine Chemotherapie wegen einer Progression der skelettalen Erkrankung verwendet wurde, wenn Biphosphonate wegen skelettaler Schmerzen oder einer Progression der skelettalen Erkrankung verwendet wurden, wenn Corticosteroide wegen skelettaler Schmerzen verwendet wurden mit einer Dosis zur Schmerz Palliation oder wenn Hormone als therapeutische Intervention verwendet wurden bei Progression im Skelett. Die Zeit bis zum ersten SSE von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis hatten, wurde zum letzten bekannten Datum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (Lost-to-Follow up) zensiert. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden unabhängig von der wirklichen Behandlung. Für die Studie BC1-02 wurde mit Hilfe des a priori geplanten Cox-Proportional-Hazard-Modells der Effekt der Kovariablen PSA, Gesamt-ALP, LDH, Albumin, Hämoglobin, Alter und ECOG-PS zum Zeitpunkt der Baseline auf das Gesamtüberleben geprüft. Die Analysen wurden mit dem Programm SAS® Version 8.2 für Windows 2000 durchgeführt. Diese Daten finden sich im CSR der Studie. Im vorliegenden Dossier sind für beide Studien die Ergebnisse einer Post-hoc Analyse mit folgenden Kovariablen durchgeführt, die in diesem Modul 4 berichtet wird: Alter, Gewicht, BMI, Gesamt-ALP, Gabe von Bisphosphonaten, Docetaxel-Vorbehandlung, Baseline-ECOG-PS, EOD, Baseline-Schmerzen, Opiattherapie, ethnische Herkunft. Damit ist gewährleistet, dass die Studien in gleicher Weise analysiert und dargestellt werden und somit auch der Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse mit den Einzelstudien möglich ist, da in der Post-hoc Analyse die statistischen Modelle gleich spezifiziert waren.

a Gruppe 1: Patienten, die kürzlich in Biphosphonate Studien teilgenommen haben, Gruppe 2: übrige Patienten.

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für SSE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BC1-06	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BC1-02	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt SSE wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts SSE als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z.B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Siehe Tabelle 4-35 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G).

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

Für den Endpunkt SSE wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die mediane Zeit bis zum ersten SSE ermittelt. Für die Gruppenvergleiche (Cox Proportional Hazard Model) wurden die Hazard Ratios mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten berechnet.

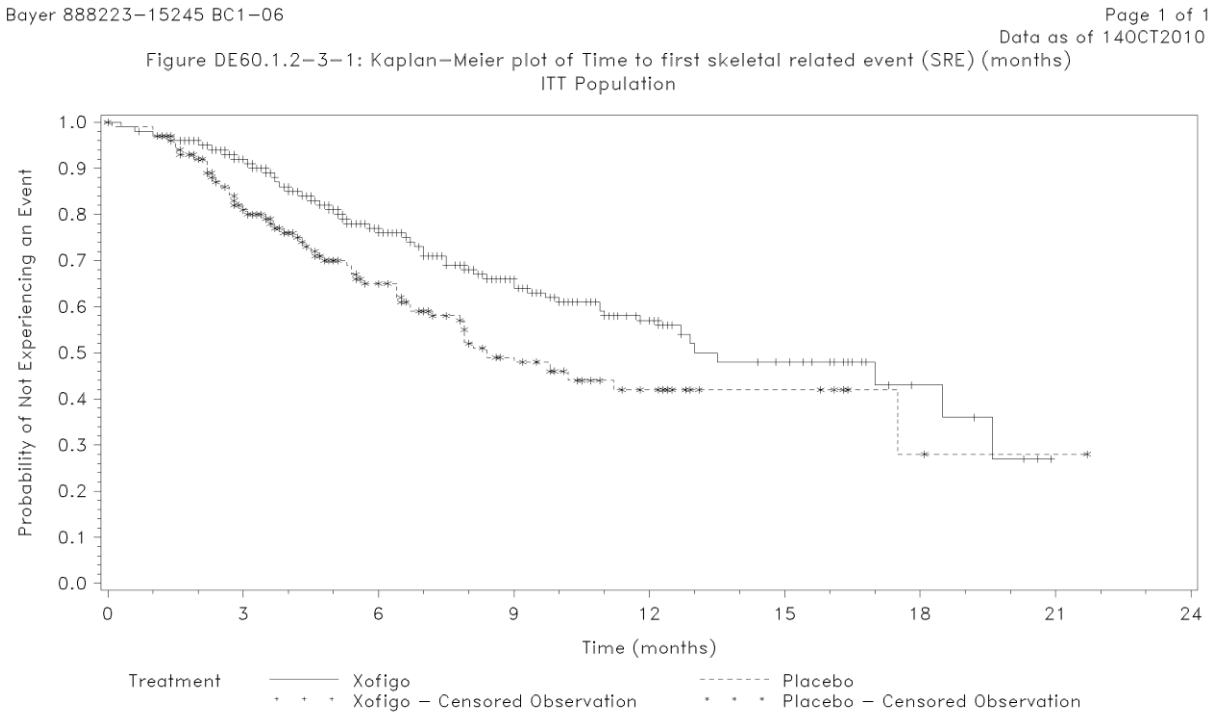
Tabelle 4-27: Ergebnisse für SSE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
	Behandlungsarm	N	Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis in Monaten (Median 95%-KI)	Morbidität (Anzahl der Ereignisse in der ITT-Population)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert (Cox Regression)
BC1-06 (14. Oktober	Ra-223 + BSC	541	13,5 (12,2; 19,6)	132/541 (24,4%)	0,620 (0,470; 0,818)	0,0007

2010)	Placebo + BSC	268	8,4 (7,2; NE)	82/268 (30,6%)		
BC1-06 (15. Juli 2011)	Ra-223 + BSC	614	15,6 (13,5; 18,0)	202/614 (32,9%)	0,664 (0,528; 0,836)	0,0004
	Placebo + BSC	307	9,8 (7,3; 23,7)	116/307 (37,8%)		
BC1-02	Ra-223 + BSC	33	9,4 (5,8; NE)	16/33 (48,5%)	0,607 (0,305; 1,206)	0,1538
	Placebo + BSC	31	7,4 (3,5; 9,7)	17/31 (54,8%)		
Gepoolt BC1-06 (15. Juli 2011) und BC1-02	Ra-223 + BSC	647	14,7 (13,0; 18,0)	218/647 (33,7%)	0,642 (0,516; 0,797)	<0,0001
	Placebo + BSC	338	8,4 (7,4; 17,5)	133/338 (39,3%)		

NE: Nicht geschätzt. Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.2.1.1, DE60.1.2.2.1, DE61.1.2.1.1, DE61.1.2.2.1, DE20.1.2.1.1, DE20.1.2.2.1, DE62.1.2.1.1, DE62.1.2.2.1

Insgesamt ergab sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC in der BC1-06 Studie zu beiden Zeitpunkten und ein gleichgerichteter Trend zugunsten Ra-223 + BSC in der BC1-02. In der gepoolten Analyse der beiden Studien ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC.



Number of patients at risk

Xofigo	541	376	211	107	49	22	6	0	0
Placebo	268	160	72	29	15	7	2	1	0

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/test_query_de_02/f-de60-1-2-3-1.sas erjua 16MAY2013 15:07

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (BC1-06 (14. Oktober 2010); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE60.1.2.3.1)

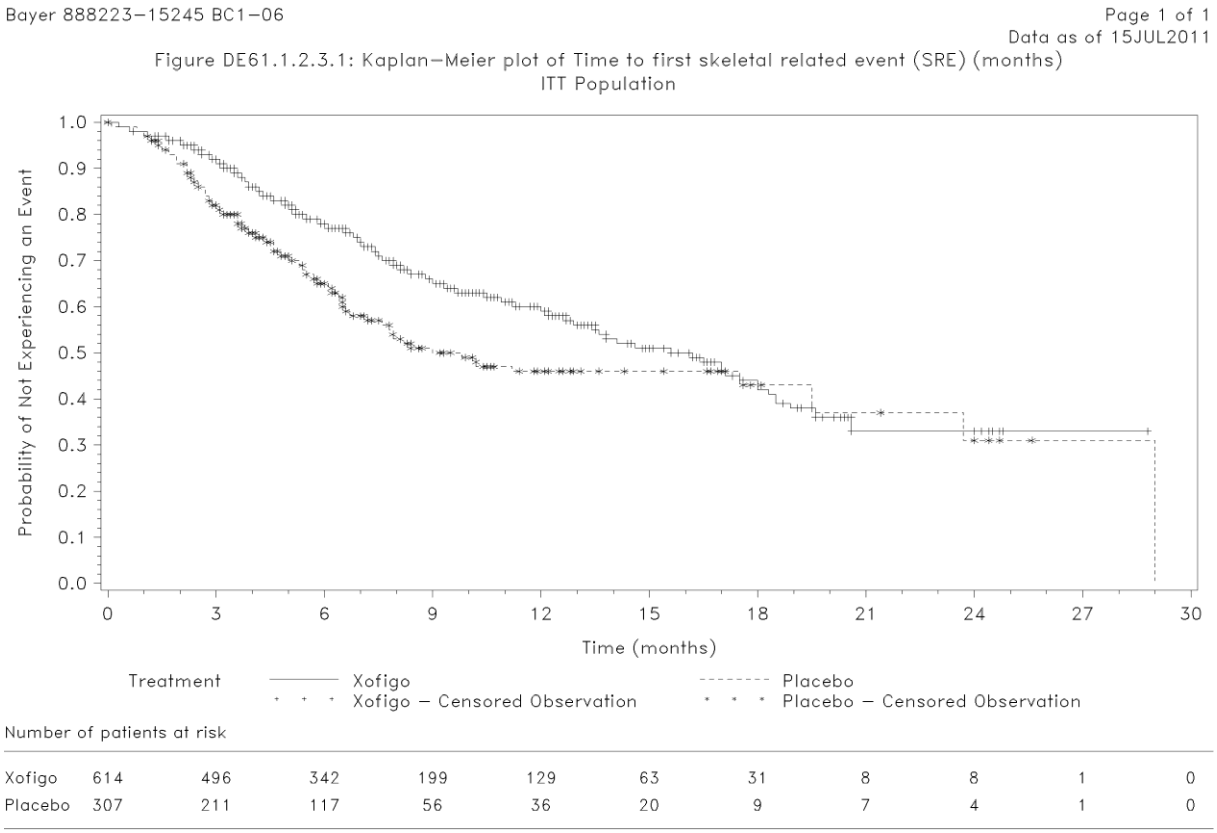
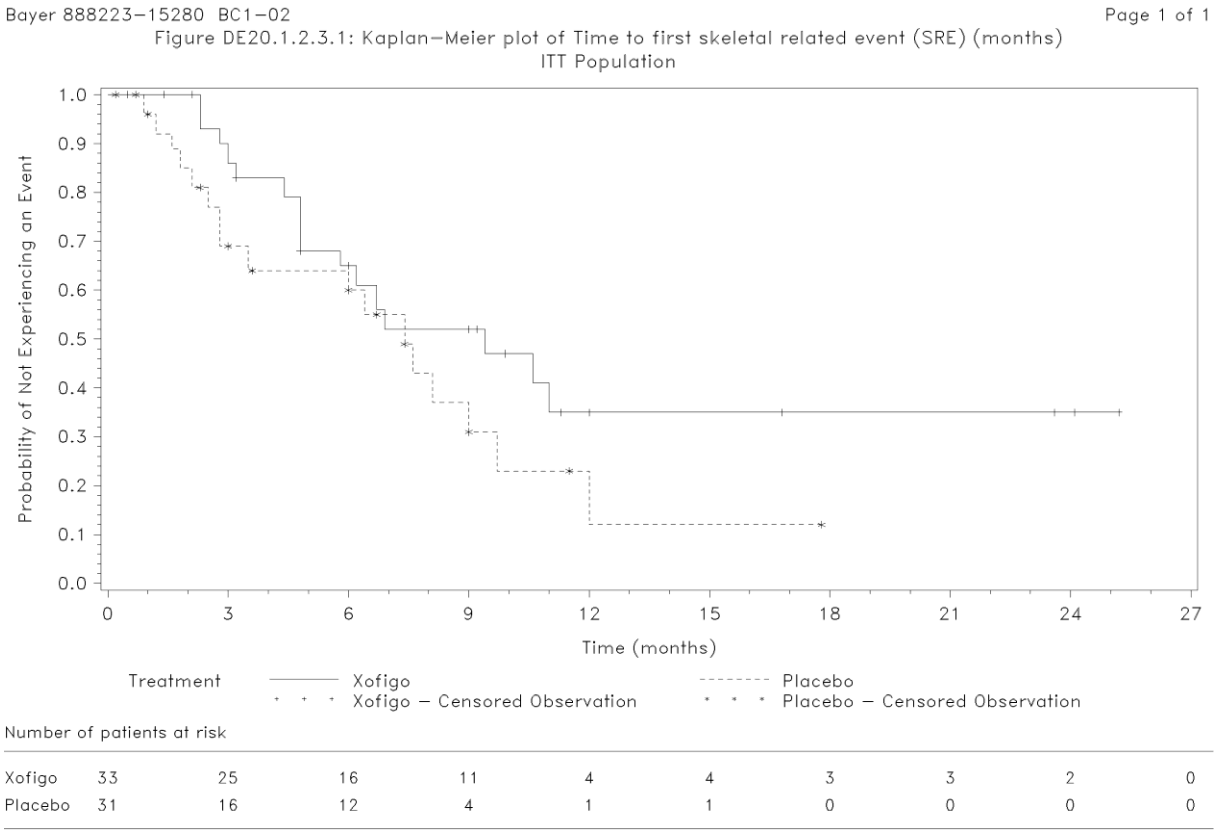


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (BC1-06 (15. Juli 2011); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE61.1.2.3.1)



Number of patients at risk

Xofigo	33	25	16	11	4	4	3	3	2	0
Placebo	31	16	12	4	1	1	0	0	0	0

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/test_query_de_03/f-de20-1-2-3-1.sas erjua 18JUN2013 19:37

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (BC1-02; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE20.1.2.3.1)

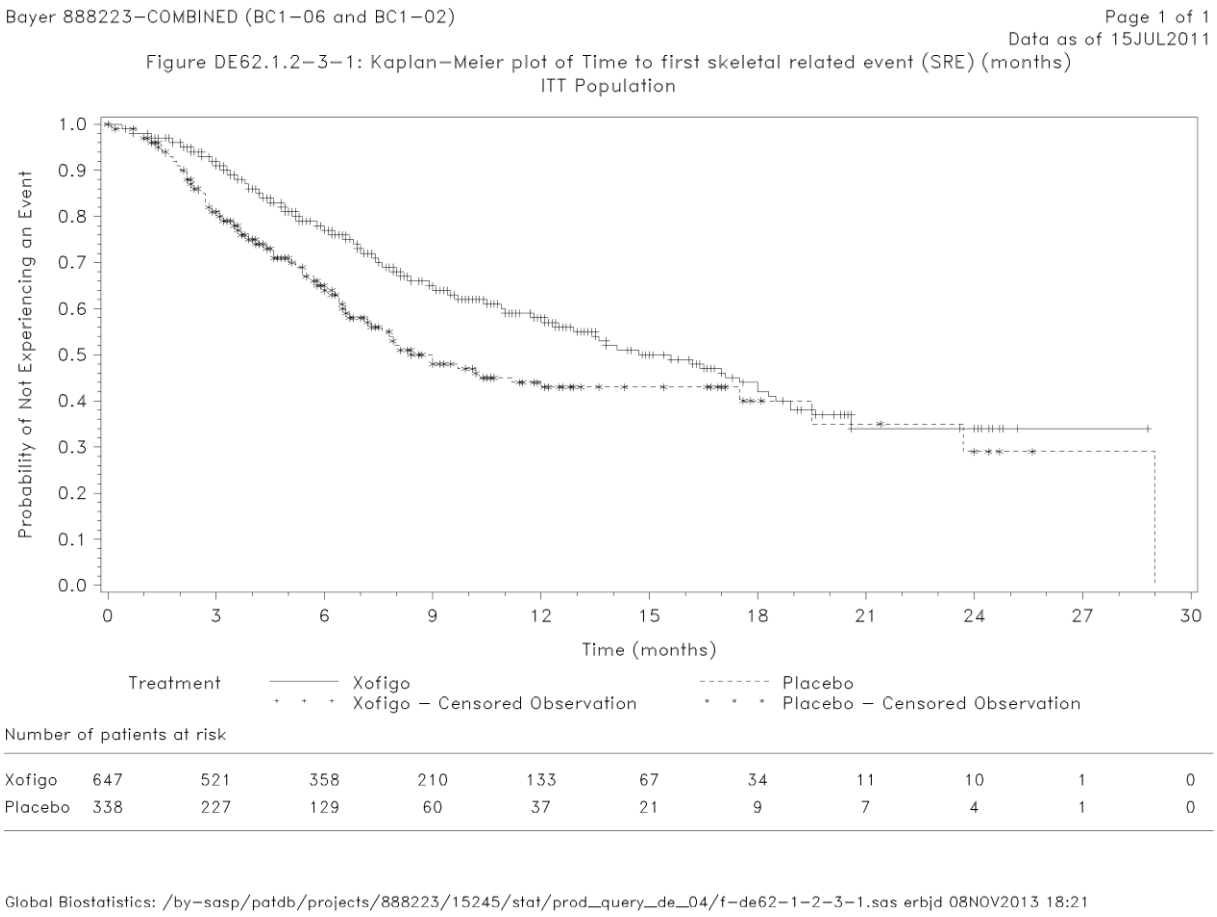


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (gepoolte BC1-02 und BC1-06; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE62.1.2.3.1)

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

Es wurden Meta-Analysen auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-27 dargestellt. Zusätzlich wurden Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Ergebnisse für die Studien BC1-02 und BC1-06 (Zeitschnitt 15. Juli 2011) berechnet. In dieser wurde außerdem der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet (siehe Abbildung 4-11).

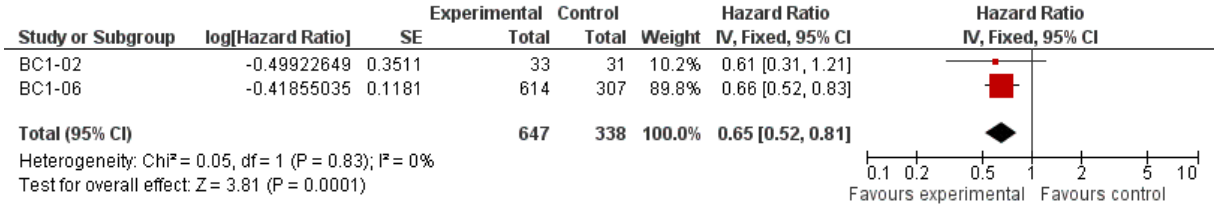


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt " Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis " aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC

In der Meta-Analyse findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien. Sie können somit zusammengefaßt werden. Analog der gepoolten Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten findet sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC.

4.3.1.3.3 Morbidität: Endpunkt Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie – RCT

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

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

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

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

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-28: Operationalisierung von "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie"

Studie	Operationalisierung
BC1-06 und BC1-02[a]	Der Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" als Maß für die Morbidität wurde gemessen als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie. Die Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgendenTumorherapie von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis hatten, wurde zum letzten bekannten Datum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (Lost-to-Follow up) zensiert. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden unabhängig von der wirklichen Behandlung. Die in der BC1-06 a priori geplante Analyse erfolgte mittels Cox-Proportional-Hazard Modell mit Adjustierung für Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein), Baseline Gesamt-ALP (< 220 U/L vs. ≥ 220 U/L) und paralleler Gabe von Bisphosphonaten (ja vs. nein). Die Hazard Ratio mit 95%-KI wurde bestimmt. Es wurden der Medianwert, das 25. sowie 75. Perzentil und das 95%-KI der Zeiten bis zum Ereignis unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Analysen wurden mit dem Programm SAS® Version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, United States of America) durchgeführt. Im vorliegenden Dossier sind für beide Studien die Ergebnisse einer Post-hoc Analyse mit folgenden Kovariablen durchgeführt, die in diesem Modul 4 berichtet wird: Alter, Gewicht, BMI, Gesamt-ALP, Gabe von Bisphosphonaten, Docetaxel-Vorbehandlung, Baseline-ECOG-PS, EOD, Baseline-Schmerzen, Opiattherapie, ethnische Herkunft. Damit ist gewährleistet, dass die Studien in gleicher Weise analysiert und dargestellt werden und somit auch der Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse mit den Einzelstudien möglich ist, da in der Post-hoc Analyse die statistischen Modelle gleich spezifiziert waren.

a Der Endpunkt wurde für die BC1-02 post-hoc definiert und analysiert, die Definition entspricht der Definition, wie sie in der BC1-06 verwendet wurde.

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BC1-06	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BC1-02	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie“ wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts „Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie“ als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z.B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Siehe Tabelle 4-29 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Start einer anderen Tumortherapie" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

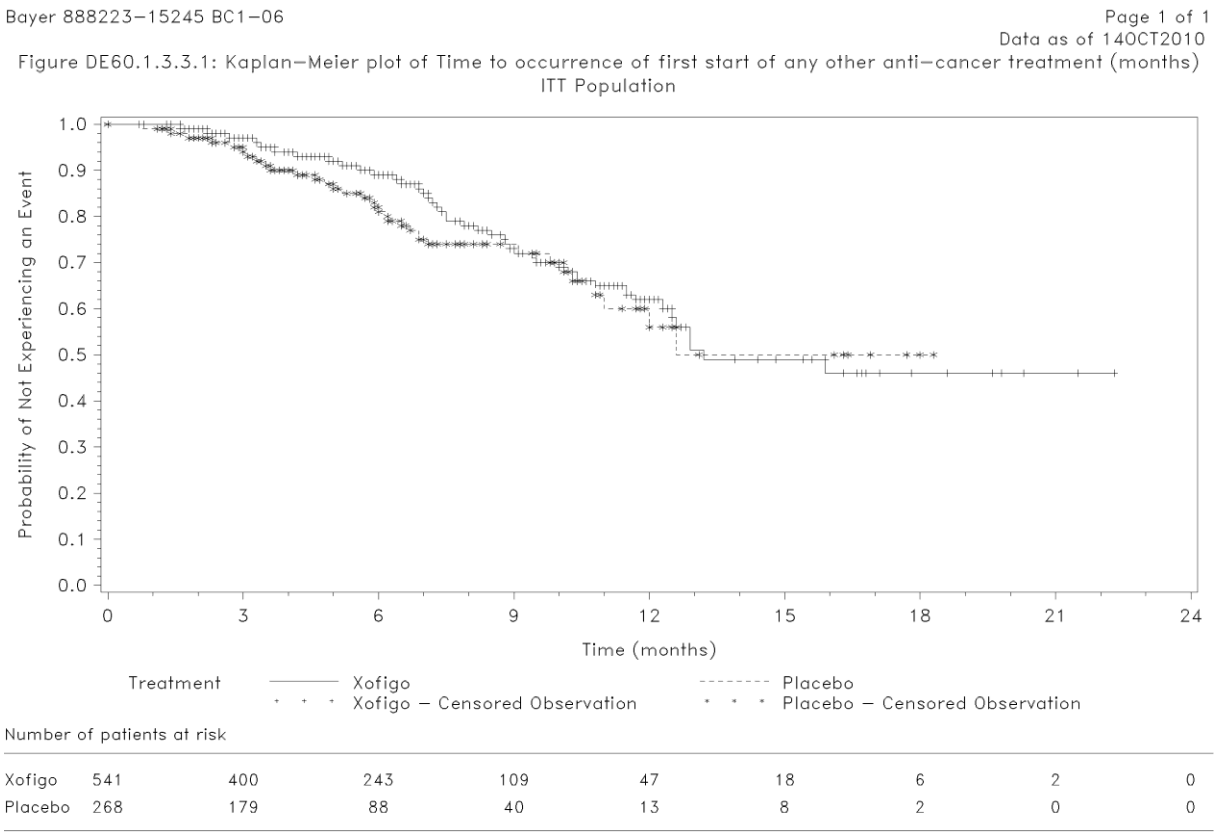
Für den Endpunkt wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie ermittelt. Für die Gruppenvergleiche (Cox Proportional Hazard Model) wurden die Hazard Ratios mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten berechnet.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" aus den RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**					
	Behand-lungsarm	N	Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie in Monaten (Median 95%-KI)	Morbidität (Ereignisse in der ITT-Population)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert (Cox Regres-sion)
BC1-06 (14. Oktober 2010)	Ra-223 + BSC	541	13,2 (12,5; NE)	92/541 (17,0%)	0,782 (0,547; 1,118)	0,1779
	Placebo + BSC	268	NE (NE; NE)	45/268 (16,8%)		
BC1-06 (15. Juli 2011)	Ra-223 + BSC	614	16,2 (13,2; NE)	159/614 (25,9%)	0,706 (0,540; 0,922)	0,0106
	Placebo + BSC	307	13,5 (11,0; 17,0)	82/307 (26,7%)		
BC1-02	Ra-223 + BSC	33	11,3 (9,2; NE)	10/33 (30,3%)	0,482 (0,211; 1,103)	0,0840
	Placebo + BSC	31	8,1 (3,5; NE)	13/31 (41,9%)		
Gepoolt BC1-06 (15. Juli 2011) und BC1-02	Ra-223 + BSC	647	16,2 (12,9; NE)	169/647 (26,1%)	0,667 (0,518; 0,859)	0,0017
	Placebo + BSC	338	13,2 (11,0; 17,0)	95/338 (28,1%)		

NE: nicht geschätzt. Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.3.1.1, DE60.1.3.2.1, DE61.1.3.1.1, DE61.1.3.2.1, DE20.1.3.1.1, DE20.1.3.2.1, DE62.1.3.1.1, DE62.1.3.2.1

Insgesamt ergab sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC in der BC1-06 Studie zum Zeitpunkt 15. Juli 2011 und ein nicht-signifikanter Trend zugunsten Ra-223 + BSC in der BC1-02 und in der BC1-06 zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010. In der gepoolten Analyse der beiden Studien ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC. Diese Ergebnisse sind insbesondere vor dem Hintergrund bedeutsam, dass zu der Zeit, in der beide Studien durchgeführt wurden, keine andere tumorspezifische Therapie außer Docetaxel einen Überlebenbensvorteil gezeigt hatte und die Patienten bei Einschuss in die Studien Docetaxel-ungeeignet sein mussten oder bereits mit Docetaxel vorbehandelt waren. Obwohl nur relativ wenige Patienten nach Progress der Erkrankung eine weitere spezifische Tumortherapie erhielten, konnte selbst in diesem kleinen Subkollektiv eine deutliche Überlegenheit für Ra-223 gezeigt werden.



Number of patients at risk

Xofigo	541	400	243	109	47	18	6	2	0
Placebo	268	179	88	40	13	8	2	0	0

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/test_query_de_02/f-de60-1-3-3-1.sas erjua 16MAY2013 15:08

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (BC1-06 (14. Oktober 2010); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE60.1.3.3.1)

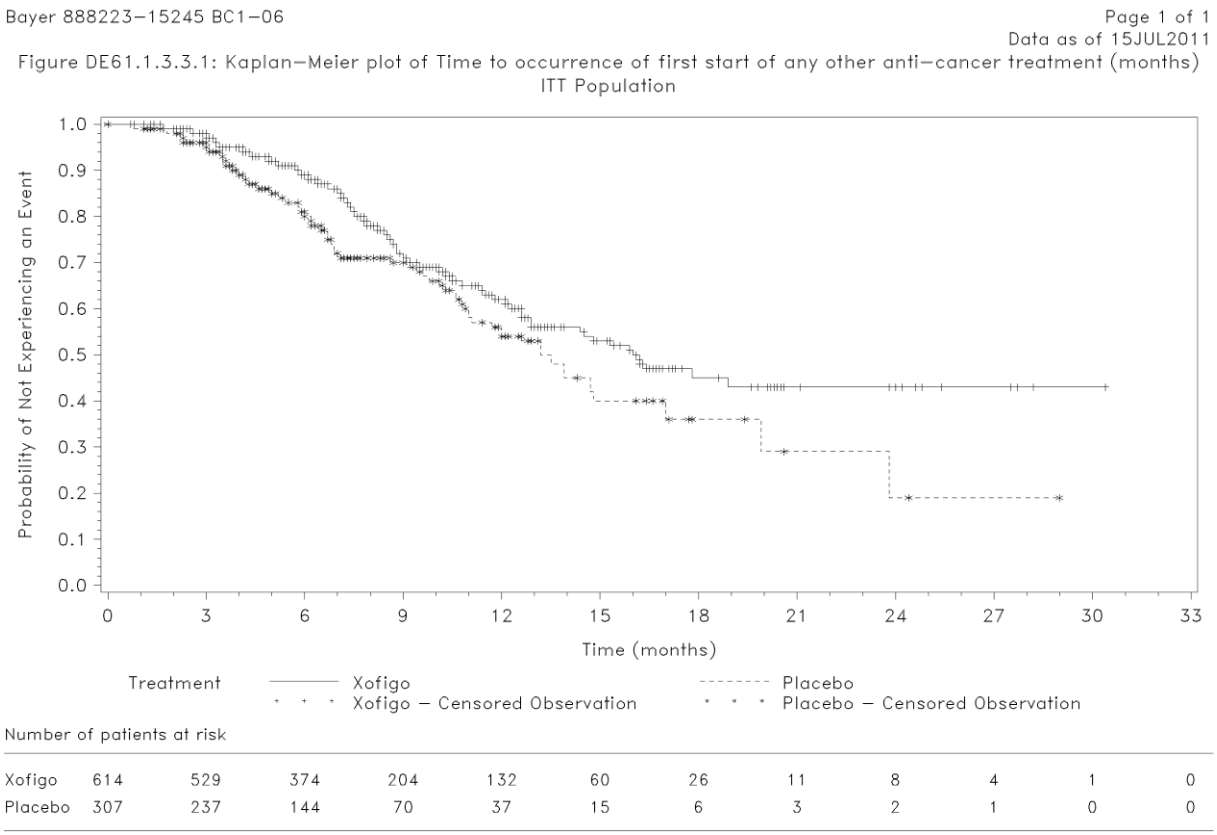


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (BC1-06 (15. Juli 2011); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE61.1.3.3.1)

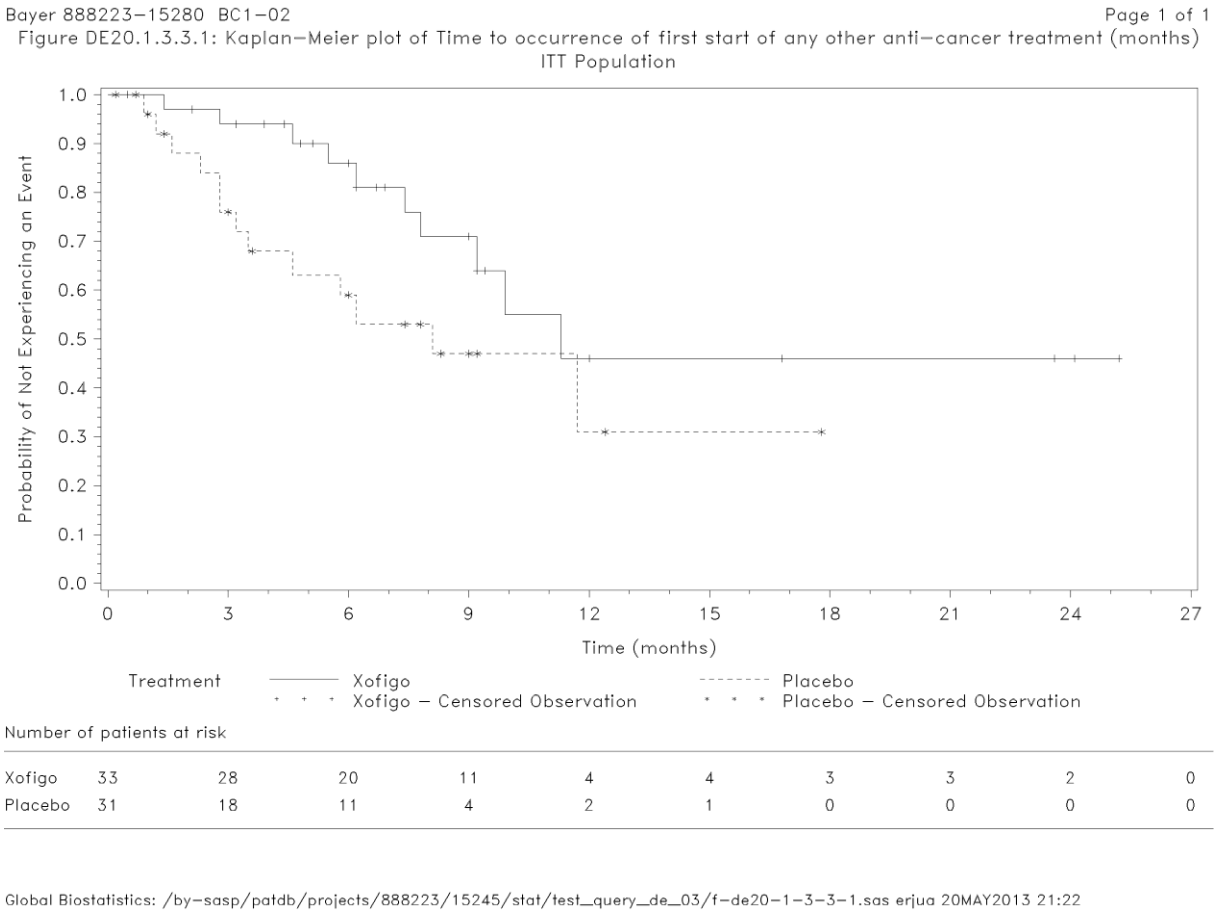


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (BC1-02; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE20.1.3.3.1)

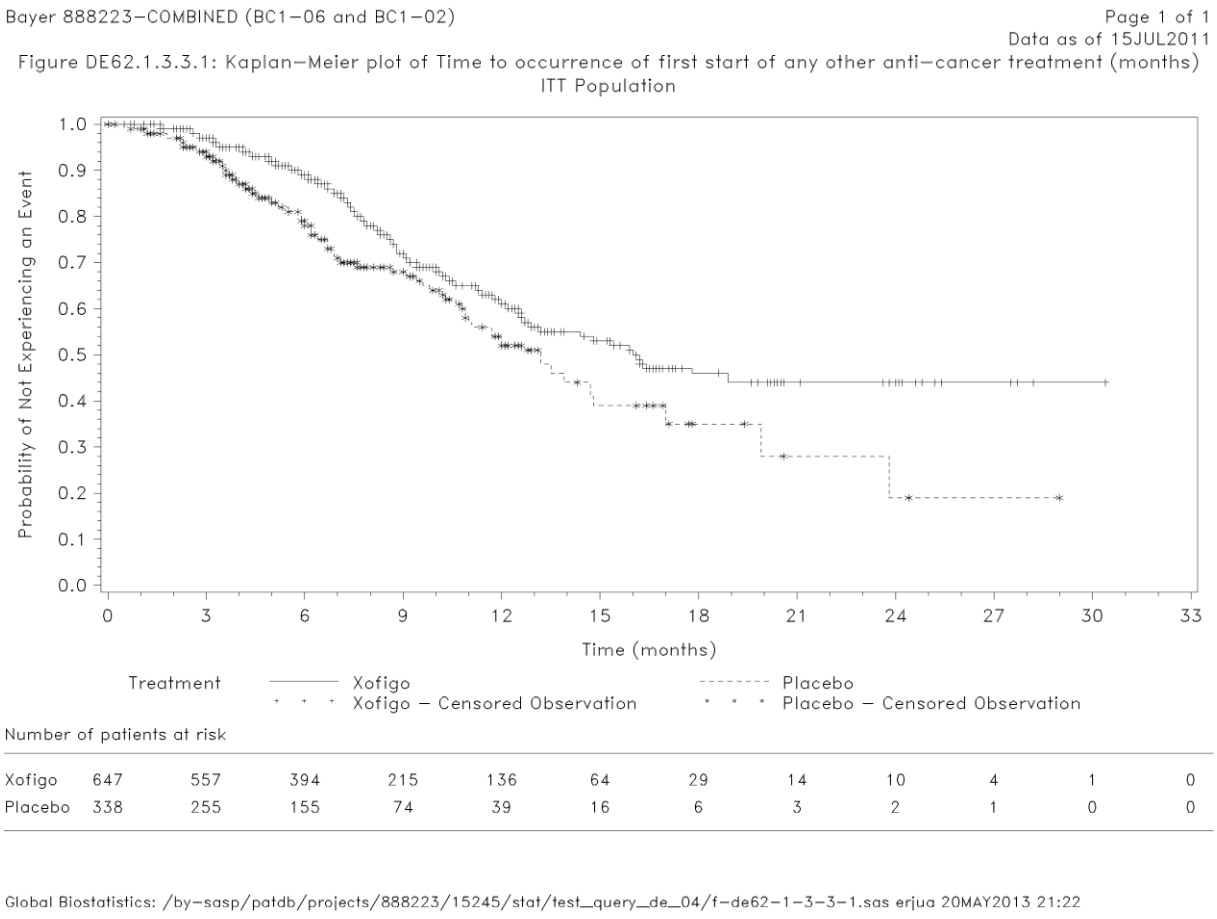


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (gepoolte BC1-02 und BC1-06; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE62.1.3.3.1)

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

Es wurden Meta-Analysen auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-30 dargestellt. Zusätzlich wurden Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Ergebnisse für die Studien BC1-02 und BC1-06 (Zeitschnitt 15. Juli 2011) berechnet. In dieser wurde außerdem der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet.

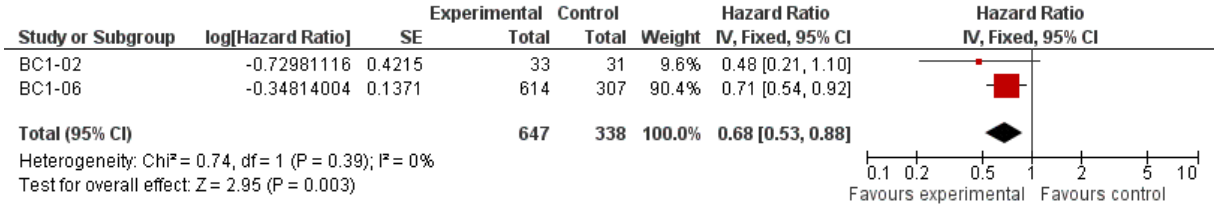


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC

In der Meta-Analyse findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien. Sie können somit zusammengefaßt werden. Analog der gepoolten Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten findet sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC.

4.3.1.3.4 Morbidität: Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS – RCT

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

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

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

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

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-31: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS“

Studie	Operationalisierung
BC1-06 und BC1-02[a]	Der Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" als Maß für die Mobidität wurde gemessen als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens zwei Punkte einschließlich Tod (Score = 5). Eine Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens zwei Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Ereignis gezählt, einschließlich Tod (Score=5). Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis hatten, wurde zum letzten bekannten Datum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (Lost-to-Follow up) zensiert. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden, unabhängig von der wirklichen Behandlung. Die in der BC1-06 a priori geplante Analyse erfolgte mittels Cox-Proportional-Hazard Modell mit Adjustierung für Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein), Baseline Gesamt-ALP (< 220 U/L vs. ≥ 220 U/L) und paralleler Gabe von Bisphosphonaten (ja vs. nein). Die Hazard Ratio mit 95%-KI wurde bestimmt. Es wurden der Medianwert, das 25. sowie 75. Perzentil und das 95%-KI der Zeiten bis zum Ereignis unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Analysen wurden mit dem Programm SAS® Version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, United States of America) durchgeführt. Im vorliegenden Dossier sind für beide Studien die Ergebnisse einer Post-hoc Analyse mit folgenden Kovariablen durchgeführt, die in diesem Modul 4 berichtet wird: Alter, Gewicht, BMI, Gesamt-ALP, Gabe von Bisphosphonaten, Docetaxel-Vorbehandlung, Baseline-ECOG-PS, EOD, Baseline-Schmerzen, Opiattherapie, ethnische Herkunft. Damit ist gewährleistet, dass die Studien in gleicher Weise analysiert und dargestellt werden und somit auch der Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse mit den Einzelstudien möglich ist, da in der Post-hoc Analyse die statistischen Modelle gleich spezifiziert waren.

a Der Endpunkt wurde für die BC1-02 post-hoc definiert und analysiert, die Definition entspricht der Definition, wie sie in der BC1-06 verwendet wurde.

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BC1-06	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BC1-02	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential dieses Endpunkts als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z.B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Siehe Tabelle 4-32 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS ermittelt. Für die Gruppenvergleiche (Cox Proportional Hazard Model) wurden die Hazard Ratios mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten berechnet.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**					
	Behand-lungsarm	N	Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS in Monaten (Median 95%-KI)	Morbidität (Ereignisse in der ITT-Population)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert (Cox-Regression)
BC1-06 (14. Oktober 2010)	Ra-223 + BSC	541	17,1 (15,5; NE)	103/541 (19,0%)	0,635 (0,468; 0,862)	0,0036
	Placebo + BSC	268	16,8 (12,6; 20,7)	69/268 (25,7%)		
BC1-06 (15. Juli 2011)	Ra-223 + BSC	614	20,3 (17,0; NE)	168/614 (27,4%)	0,696 (0,543; 0,891)	0,0040
	Placebo + BSC	307	16,8 (12,7; 20,5)	101/307 (32,9%)		
BC1-02	Ra-223 + BSC	33	NE	7/33 (21,2%)	0,894 (0,300; 2,666)	0,8411
	Placebo + BSC	31	NE	6/31 (19,4%)		
Gepoolt BC1-06 (15. Juli 2011) und BC1-02	Ra-223 + BSC	647	20,3 (17,0; NE)	175/647 (27,0%)	0,710 (0,558; 0,903)	0,0053
	Placebo + BSC	338	17,6 (13,1; 20,5)	107/338 (31,7%)		

Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.4.1.1, DE60.1.4.2.1, DE61.1.4.1.1, DE61.1.4.2.1, DE20.1.4.1.1, DE20.1.4.2.1, DE62.1.4.1.1, DE62.1.4.2.1

Insgesamt ergab sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC in der BC1-06 Studie zu beiden Zeitpunkten und ein nicht-signifikanter, gleichgerichteter Trend zugunsten Ra-223 + BSC in der BC1-02. In der gepoolten Analyse der beiden Studien ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC.

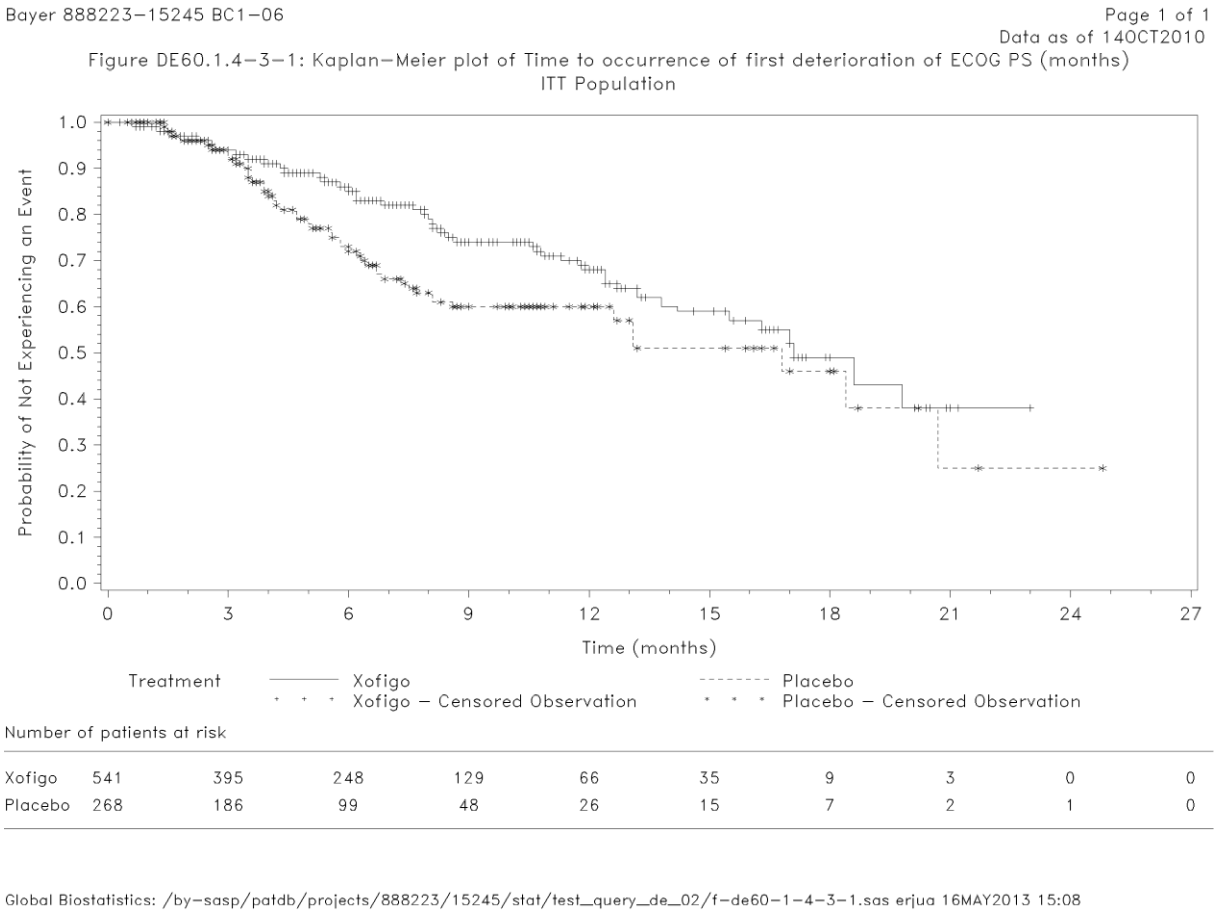


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (BC1-06 (14. Oktober 2011); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE60.1.4.3.1)

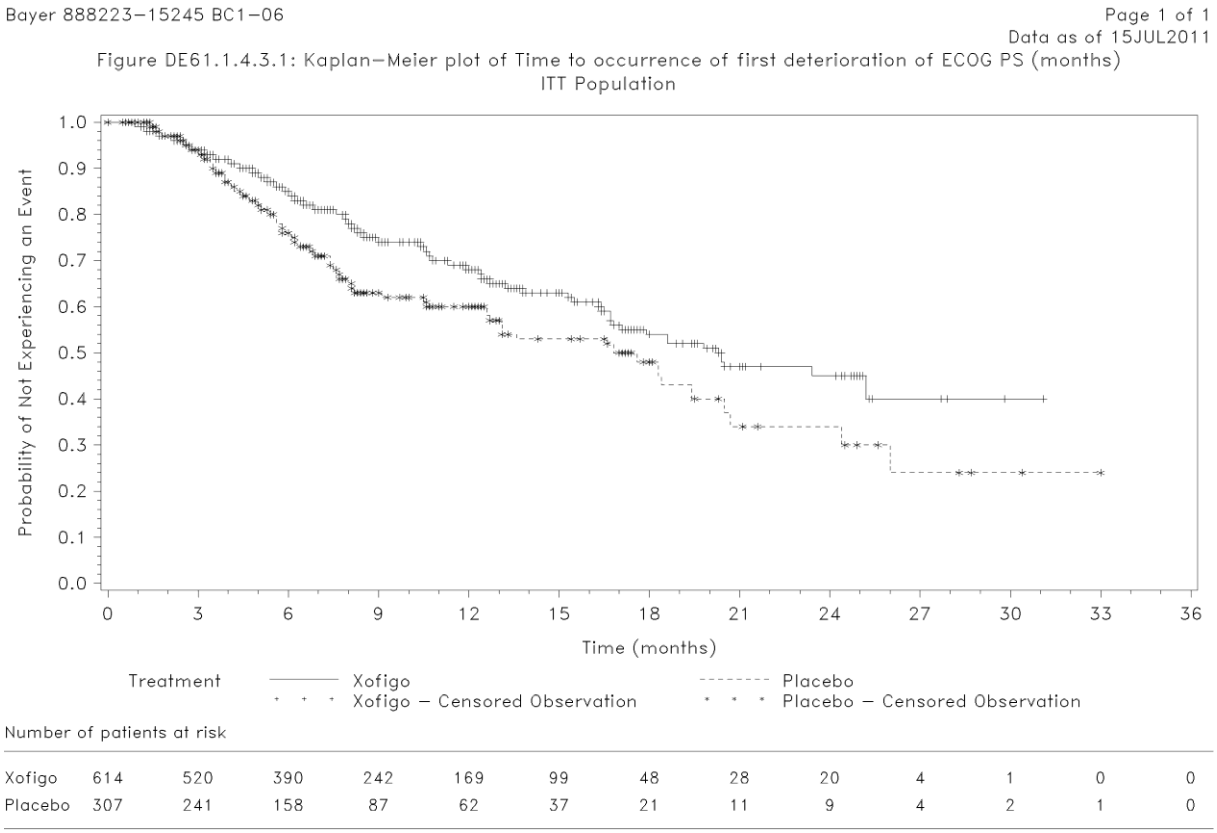


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (BC1-06 (15. Juli 2011); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE61.1.4.3.1)

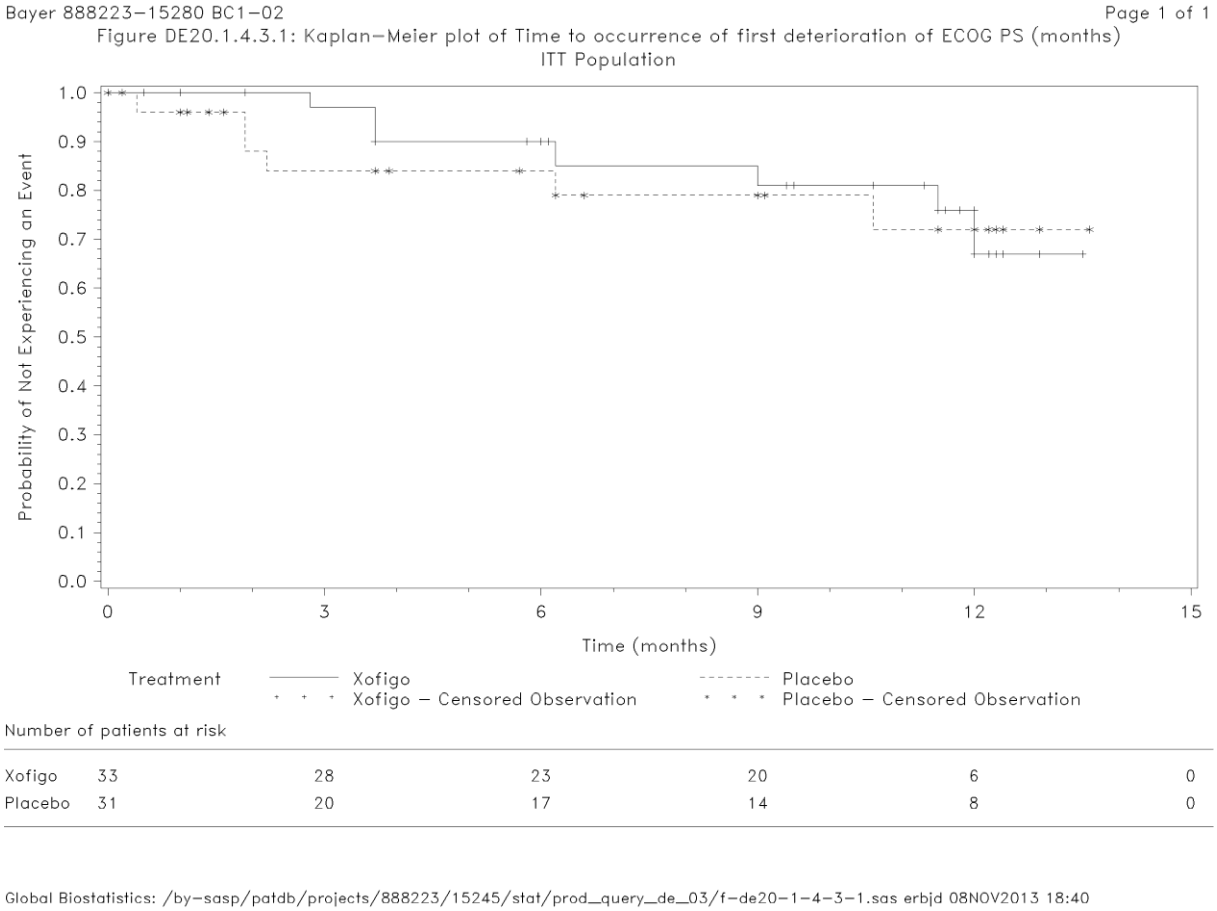


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (BC1-02; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE20.1.4.3.1)

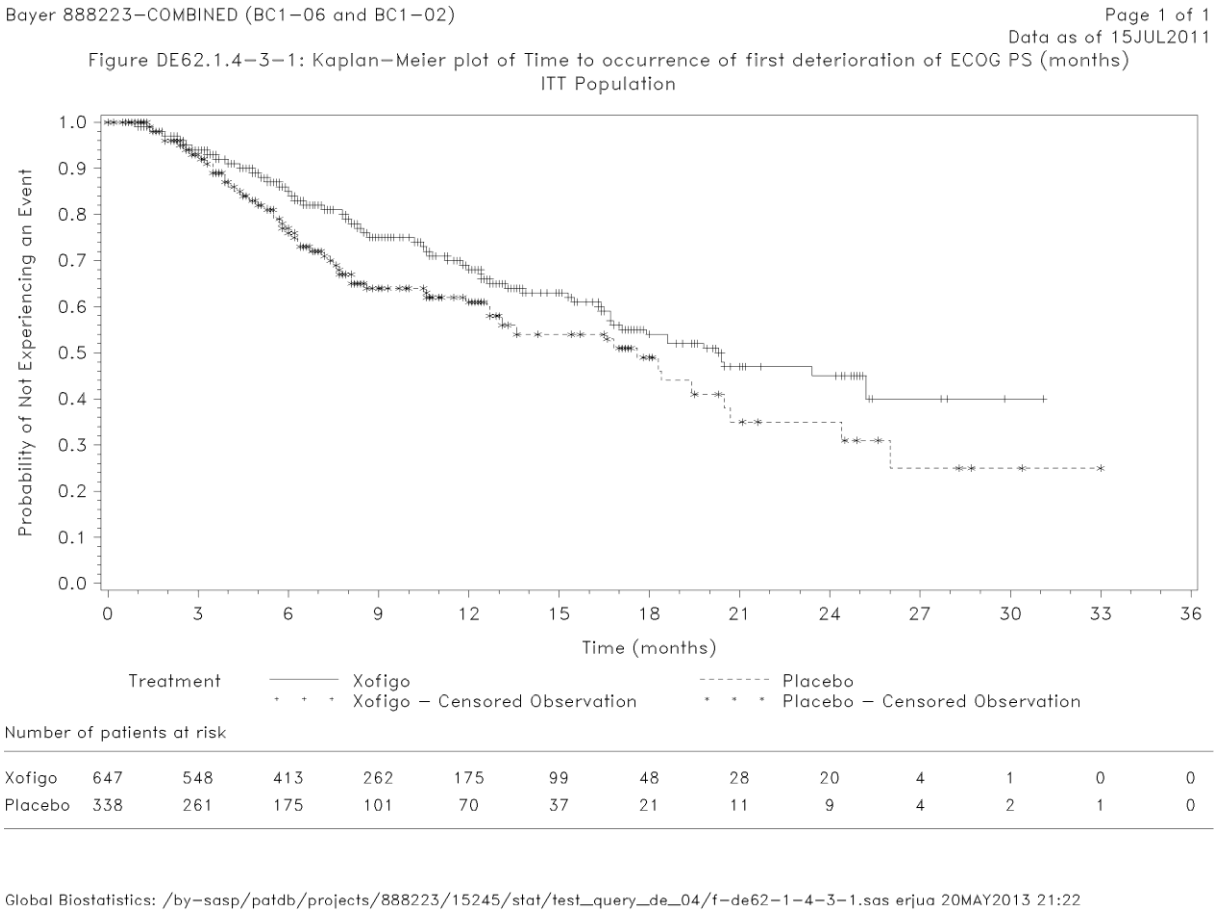


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (gepoolte BC1-02 und BC1-06; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE62.1.4.3.1)

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

Es wurden Meta-Analysen auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-33 dargestellt. Zusätzlich wurden Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Ergebnisse für die Studien BC1-02 und BC1-06 (Zeitschnitt 15. Juli 2011) berechnet. In dieser wurde außerdem der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet.

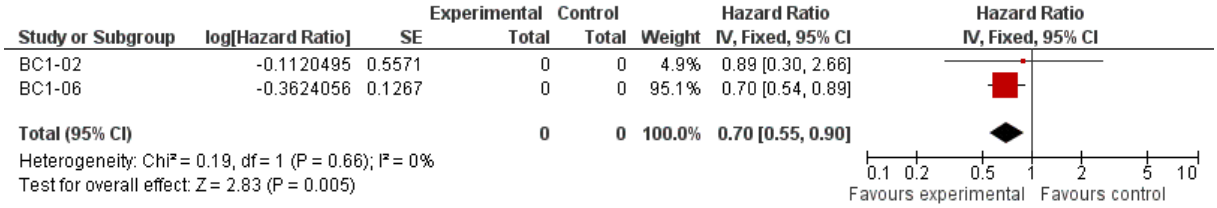


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC

In der Meta-Analyse findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien. Sie können somit zusammengefaßt werden. Analog der gepoolten Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten findet sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC.

4.3.1.3.5 Morbidität: Endpunkt Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS – RCT

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

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

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

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

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-34: Operationalisierung von „Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS“

Studie	Operationalisierung
BC1-06 und BC1-02[a]	Der Endpunkt "Zeit bis bis Performance Status PS Änderung" als Maß für die Mobidität wurde gemessen als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS. Eine Änderung des Performance Status um mindestens einen Punkt als Response oder Progression auf der ECOG Skala im Vergleich zu Baseline wurde als Ereignis gezählt. Die Zeit bis bis Performance Status PS von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis hatten, wurde zum letzten bekannten Datum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (Lost-to-Follow up) zensiert. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden unabhängig von der wirklichen Behandlung. Die Analyse erfolgte mittels Cox-Proportional-Hazard Modell mit Adjustierung für Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein), Baseline Gesamt-ALP (< 220 U/L vs. ≥ 220 U/L) und paralleler Gabe von Bisphosphonaten (ja vs. nein). Die Hazard Ratio mit 95%-KI wurde bestimmt. Es wurden der Medianwert, das 25. sowie 75. Perzentil und das 95%-KI der Zeiten bis zum Ereignis unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Analysen wurden mit dem Programm SAS® Version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, United States of America) durchgeführt. Im vorliegenden Dossier sind für beide Studien die Ergebnisse einer Post-hoc Analyse mit folgenden Kovariablen durchgeführt, die in diesem Modul 4 berichtet wird: Alter, Gewicht, BMI, Gesamt-ALP, Gabe von Bisphosphonaten, Docetaxel-Vorbehandlung, Baseline-ECOG-PS, EOD, Baseline-Schmerzen, Opiattherapie, ethnische Herkunft. Damit ist gewährleistet, dass die Studien in gleicher Weise analysiert und dargestellt werden und somit auch der Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse mit den Einzelstudien möglich ist, da in der Post-hoc Analyse die statistischen Modelle gleich spezifiziert waren.

a Der Endpunkt wurde für die BC1-02 post-hoc definiert und analysiert, die Definition entspricht der Definition, wie sie in der BC1-06 verwendet wurde.

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BC1-06	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BC1-02	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS“ wurde verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential dieses Endpunkts als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z.B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Siehe Tabelle 4-35 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G).

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

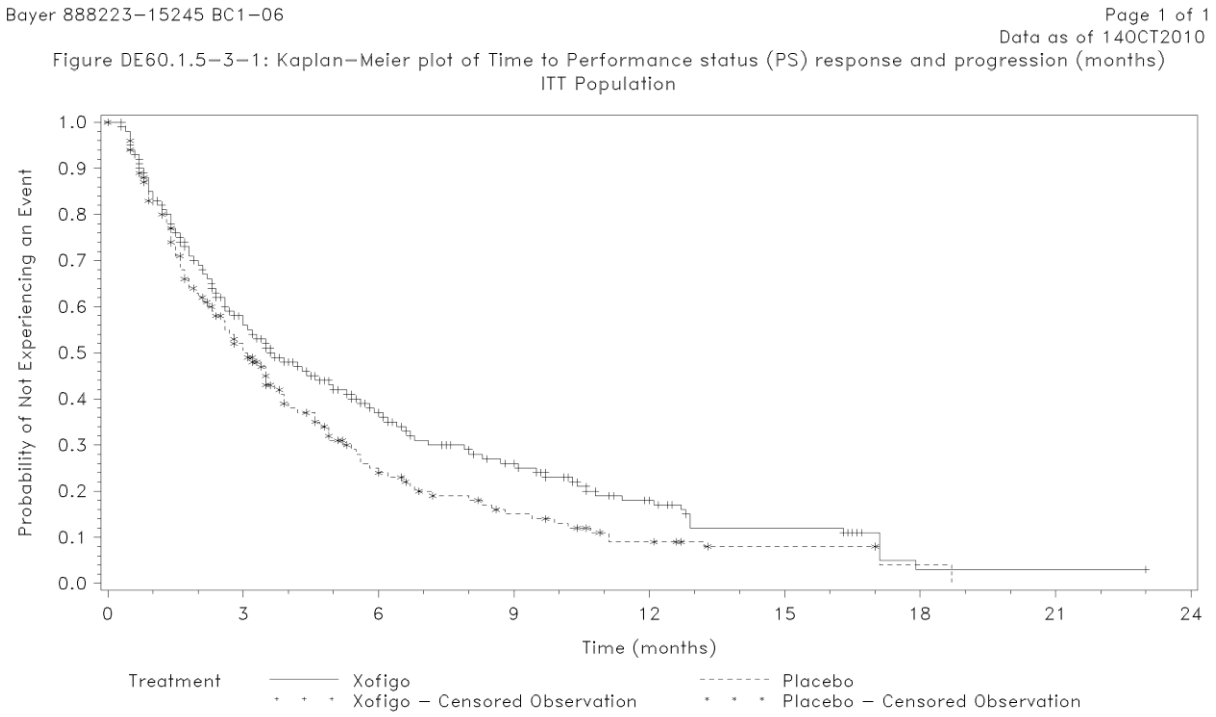
Für den Endpunkt wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die mediane Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS ermittelt. Für die Gruppenvergleiche (Cox Proportional Hazard Model) wurden die Hazard Ratios mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten berechnet.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**					
	Behand-lungsarm	N	Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS in Monaten (Median 95%-KI)	Morbidität (Ereignisse in der ITT-Population)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert (Cox-Regres-sion)
BC1-06 (14. Oktober 2010)	Ra-223 + BSC	541	3,6 (3,2; 4,4)	345/541 (63,8%)	0,780 (0,653; 0,931)	0,0060
	Placebo + BSC	268	3,1 (2,6; 3,5)	190/268 (70,9)		
BC1-06 (15. Juli 2011)	Ra-223 + BSC	614	3,6 (3,3; 4,2)	481/614 (78,3%)	0,825 (0,707; 0,963)	0,0149
	Placebo + BSC	307	3,1 (2,6; 3,5)	243/307 (79,2%)		
BC1-02	Ra-223 + BSC	33	2,8 (1,0; 2,8)	29/33 (87,9%)	0,992 (0,584; 1,683)	0,9757
	Placebo + BSC	31	1,1 (1,0; 2,9)	27/31 (87,1%)		
Gepoolt BC1-06 (15. Juli 2011) und BC1-02	Ra-223 + BSC	647	3,5 (3,1; 3,8)	510/647 (78,8%)	0,819 (0,706; 0,949)	0,0080
	Placebo + BSC	338	2,9 (2,6; 3,5)	270/338 (79,9%)		

Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.5.1.1, DE60.1.5.2.1, DE61.1.5.1.1, DE61.1.5.2.1, DE20.1.5.1.1, DE20.1.5.2.1, DE62.1.5.1.1, DE62.1.5.2.1

Insgesamt ergab sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC in der BC1-06 Studie zu beiden Zeitpunkten. Kein Unterschied findet sich in der BC1-02. In der gepoolten Analyse der beiden Studien ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC.



Number of patients at risk

Xofigo	541	251	119	65	22	10	1	1	0
Placebo	268	111	40	18	8	3	1	0	0

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/test_query_de_02/f-de60-1-5-3-1.sas erjua 16MAY2013 15:08

Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (BC1-06 (14. Oktober 2010); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE60.1.5.3.1)

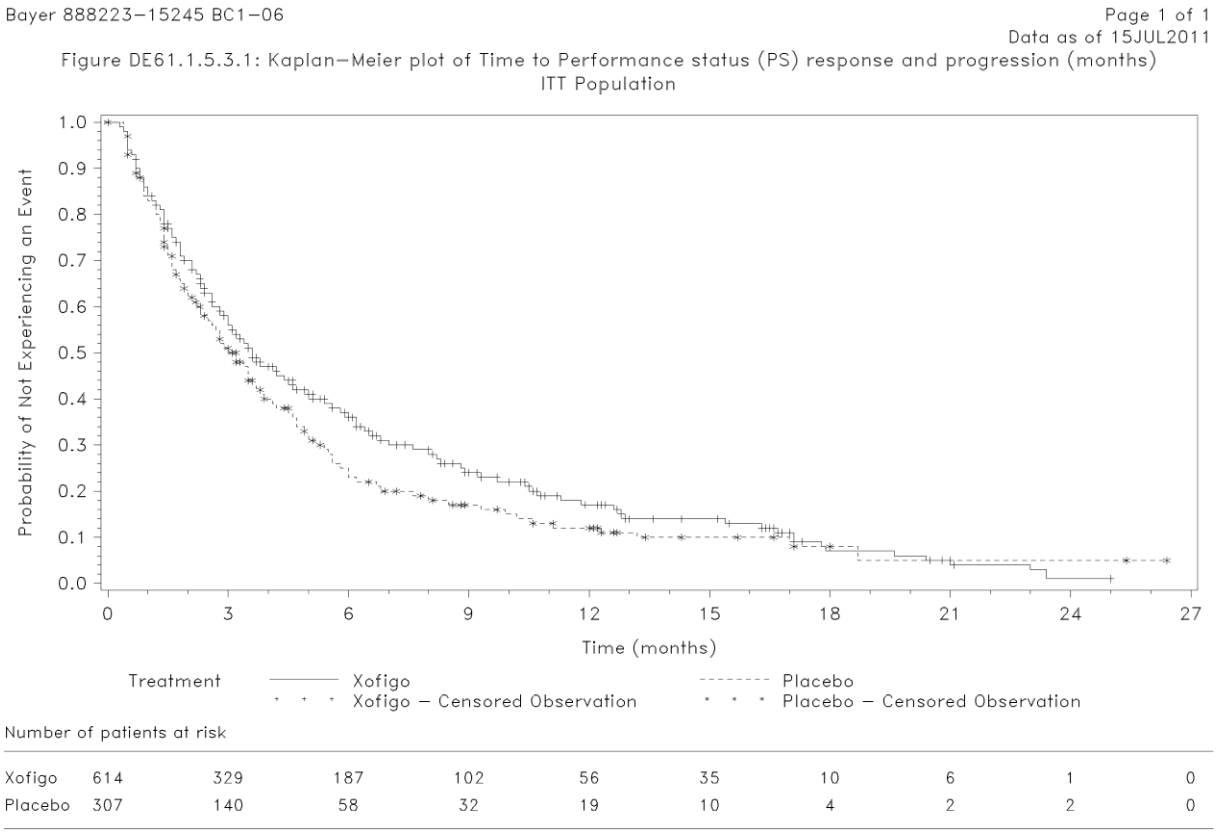
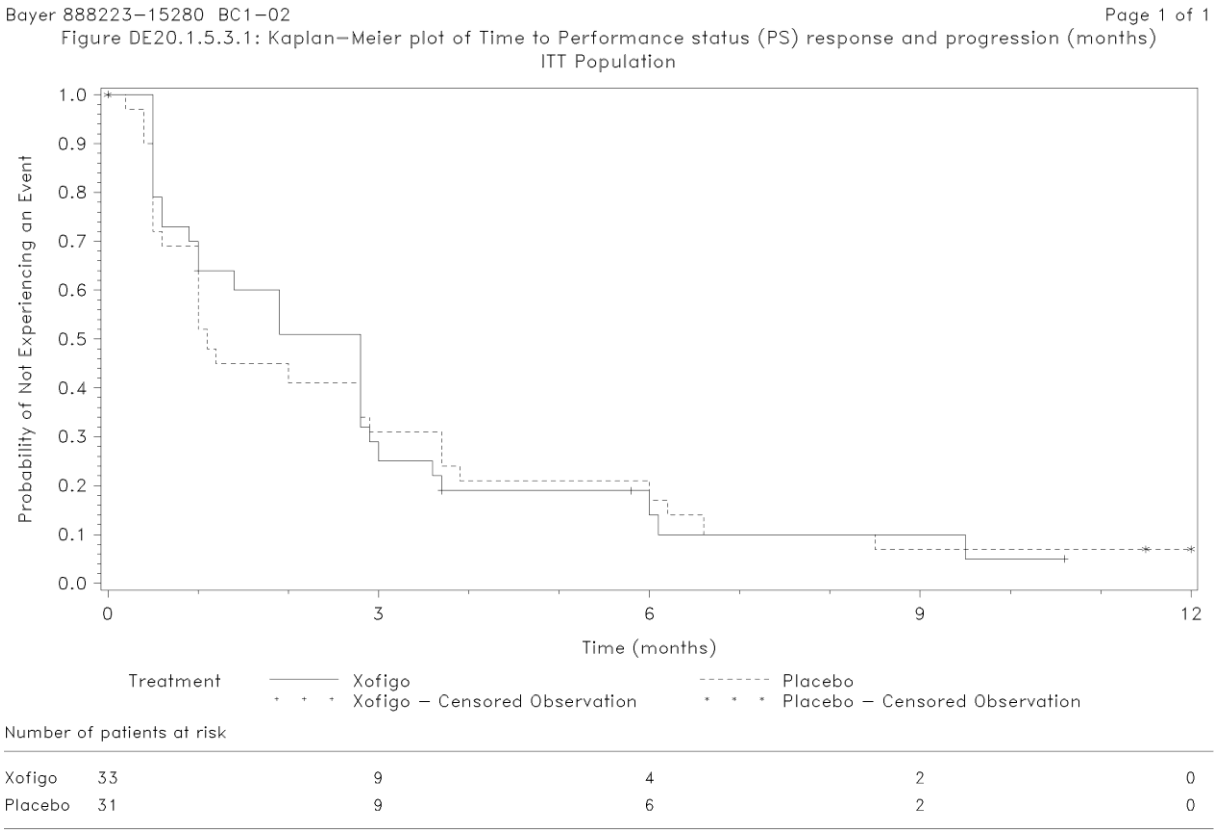


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (BC1-06 (15. Juli 2011); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE61.1.5.3.1)



Number of patients at risk

Xofigo	33	9	4	2	0
Placebo	31	9	6	2	0

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/test_query_de_03/f-de20-1-5-3-1.sas erjua 20MAY2013 21:22

Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (BC1-02; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE20.1.5.3.1)

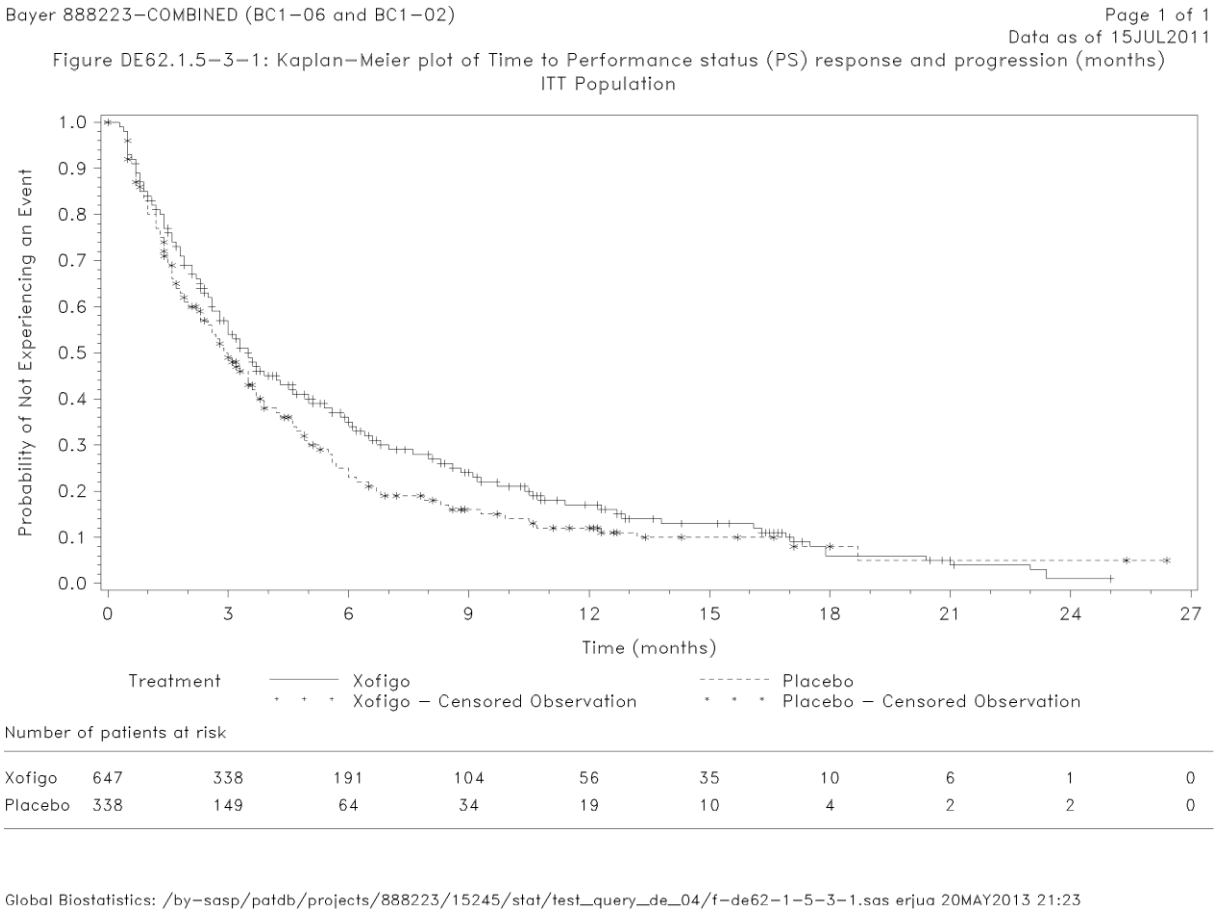


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (gepoolte BC1-02 und BC1-06; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE62.1.5.3.1)

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

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

Es wurden Meta-Analysen auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-36 dargestellt. Zusätzlich wurden Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Ergebnisse für die Studien BC1-02 und BC1-06 (Zeitschnitt 15. Juli 2011) berechnet. In dieser wurde außerdem der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet.

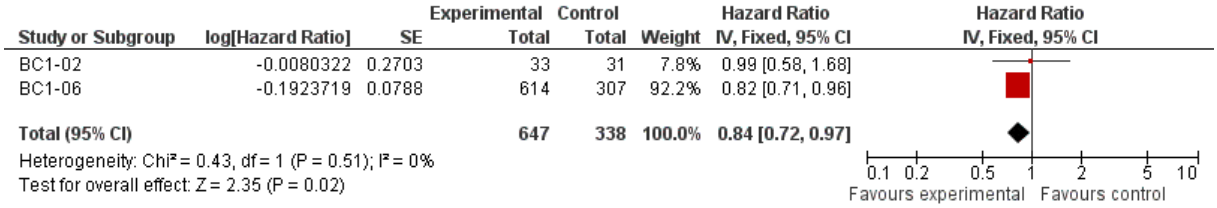


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" aus RCT; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC

In der Meta-Analyse findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien. Sie können somit zusammengefaßt werden. Analog der gepoolten Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten findet sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC.

4.3.1.3.6 Endpunkt Morbidität: Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome– RCT

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

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

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

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

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome

Studie	Operationalisierung
BC1-06 und BC1-02[a]	Der Endpunkt Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome als Maß für die Morbidität wurde gemessen als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome. Die Zeit bis zum Ereignis von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis hatten, wurde zum letzten bekannten Datum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (Lost-to-Follow up) zensiert. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden unabhängig von der wirklichen Behandlung. Die Analyse erfolgte mittels Cox-Proportional-Hazard Modell mit Adjustierung für Docetaxel-Vorbehandlung (ja vs. nein), Baseline Gesamt-ALP (< 220 U/L vs. ≥ 220 U/L) und paralleler Gabe von Bisphosphonaten (ja vs. nein). Die Hazard Ratio mit 95%-KI wurde bestimmt. Es wurden der Medianwert, das 25. sowie 75. Perzentil und das 95%-KI der Zeiten bis zum Ereignis unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Die Analysen wurden mit dem Programm SAS® Version 9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, United States of America) durchgeführt. Im vorliegenden Dossier sind für beide Studien die Ergebnisse einer Post-hoc Analyse mit folgenden Kovariablen durchgeführt, die in diesem Modul 4 berichtet wird: Alter, Gewicht, BMI, Gesamt-ALP, Gabe von Bisphosphonaten, Docetaxel-Vorbehandlung, Baseline-ECOG-PS, EOD, Baseline-Schmerzen, Opiattherapie, ethnische Herkunft. Damit ist gewährleistet, dass die Studien in gleicher Weise analysiert und dargestellt werden und somit auch der Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse mit den Einzelstudien möglich ist, da in der Post-hoc Analyse die statistischen Modelle gleich spezifiziert waren.

a Der Endpunkt wurde für die BC1-02 post-hoc definiert und analysiert, die Definition entspricht der Definition, wie sie in der BC1-06 verwendet wurde.

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BC1-06	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BC1-02	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zur Bestimmung des Endpunkts "Zeit bis zum EBRT aufgrund von Knochenschmerzen" wurden verblindet erhoben und *post hoc* analysiert. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip. Auf die Analyse zum ersten Zeitschnitt (14. Oktober 2010) wurde in dieser *post hoc* Analyse verzichtet, da zum zweiten Zeitschnitt (15. Juli 2011) mehr Ereignisse vorlagen, die die Aussagesicherheit erhöhen.

In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential dieses Endpunkts als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z.B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Die Analyse erfolgte *post hoc* zur weiteren Evaluierung des Wirksamkeitspotentials von Ra-223 + BSC, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Siehe Tabelle 4-21 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für diesen Endpunkt wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Überlebenszeiten extrahiert. Für die Gruppenvergleiche (Cox Proportional Hazard Model) wurden die Hazard Ratios mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten des Log-Rank Tests extrahiert.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**					
	Behand-lungsarm	N	Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezoge ner Symptomein Monaten (Median 95%-KI)	Morbidität (Ereignisse in der ITT-Population)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert (Cox-Regres-sion)
BC1-06 (15. Juli 2011)	Ra-223 + BSC	614	17,1 (14,1; 19,8)	186/614 (30,3%)	0,673 (0,529; 0,856)	0,0013
	Placebo + BSC	307	17,5 (7,9; 29,0)	105/307 (34,2%)		
BC1-02	Ra-223 + BSC	33	9,4 (5,8; NE)	15/33 (45,5%)	0,597 (0,294; 1,213)	0,1542
	Placebo + BSC	31	7,6 (3,5; 9,7)	16/31 (51,6%)		
Gepoolt BC1-06 (15. Juli 2011) und BC1-02	Ra-223 + BSC	647	17,0 (13,8; 19,6)	201/647 (31,1%)	0,647 (0,516; 0,812)	0,0002
	Placebo + BSC	338	10,8 (7,9; 23,7)	121/338 (35,8%)		

Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE20.1.8.1.1; DE20.8.2.1; DE61.1.8.1.1; DE61.8.2.1; DE62.1.8.1.1; DE62.8.2.1

Insgesamt ergab sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil für Ra-223+BSC in der BC1-06 Studie zu beiden Zeitpunkten und ein nicht-signifikanter, gleichgerichteter Trend zugunsten Ra-223+BSC in der BC1-02 Studie. In der gepoolten Analyse der beiden Studien ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223+BSC über Placebo+BSC.

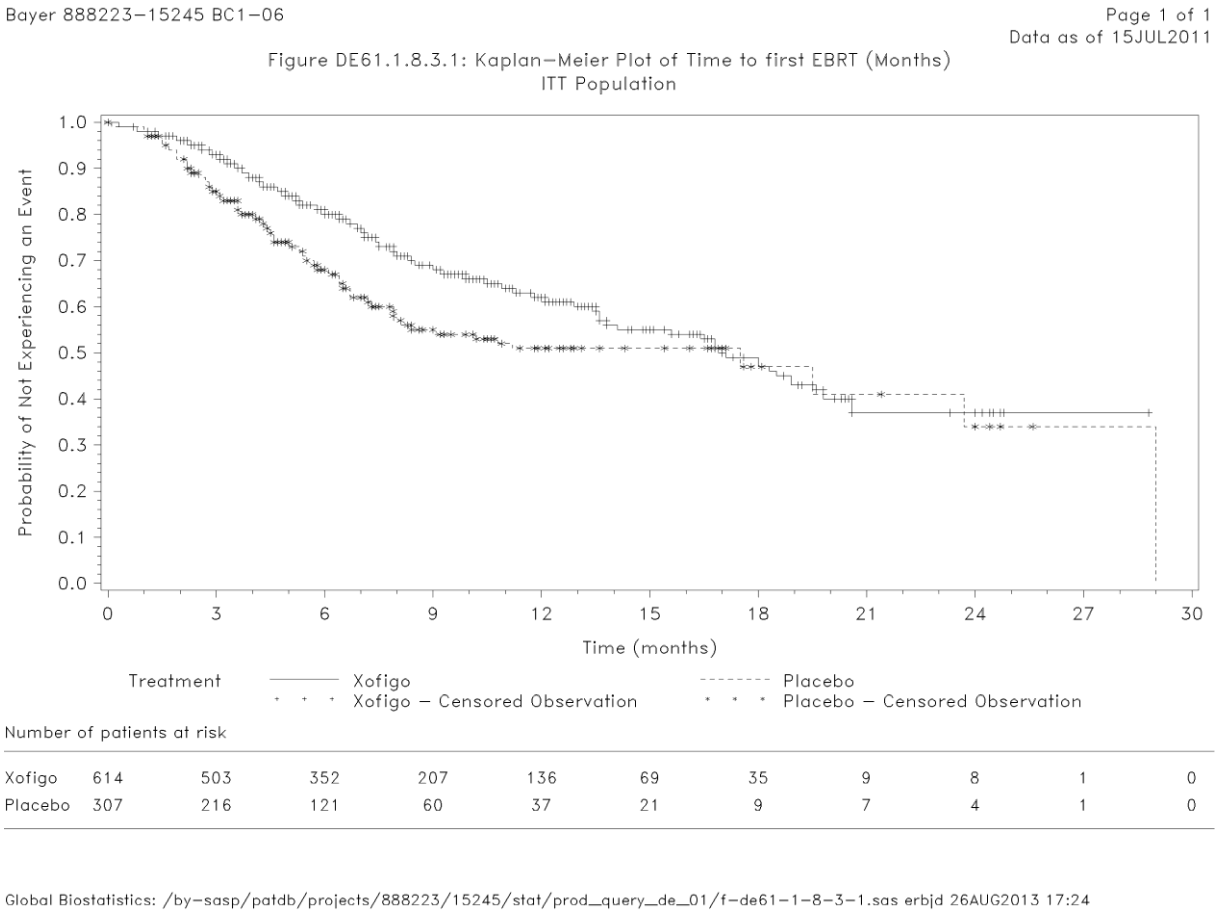


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome- Zeitschnitt 15. Juli 2011 (BC1-06; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE61.1.8.3.1)

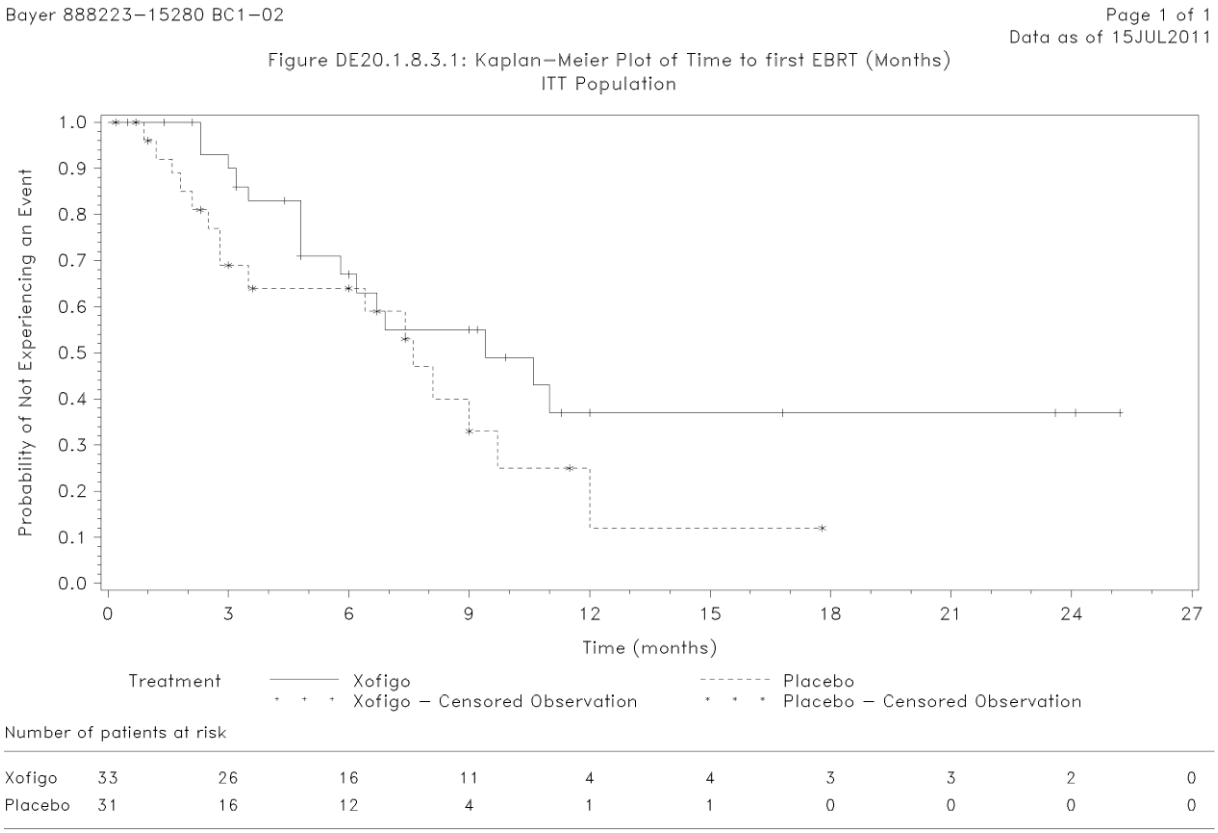


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome (BC1-02; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse DE20.1.8.3.1)

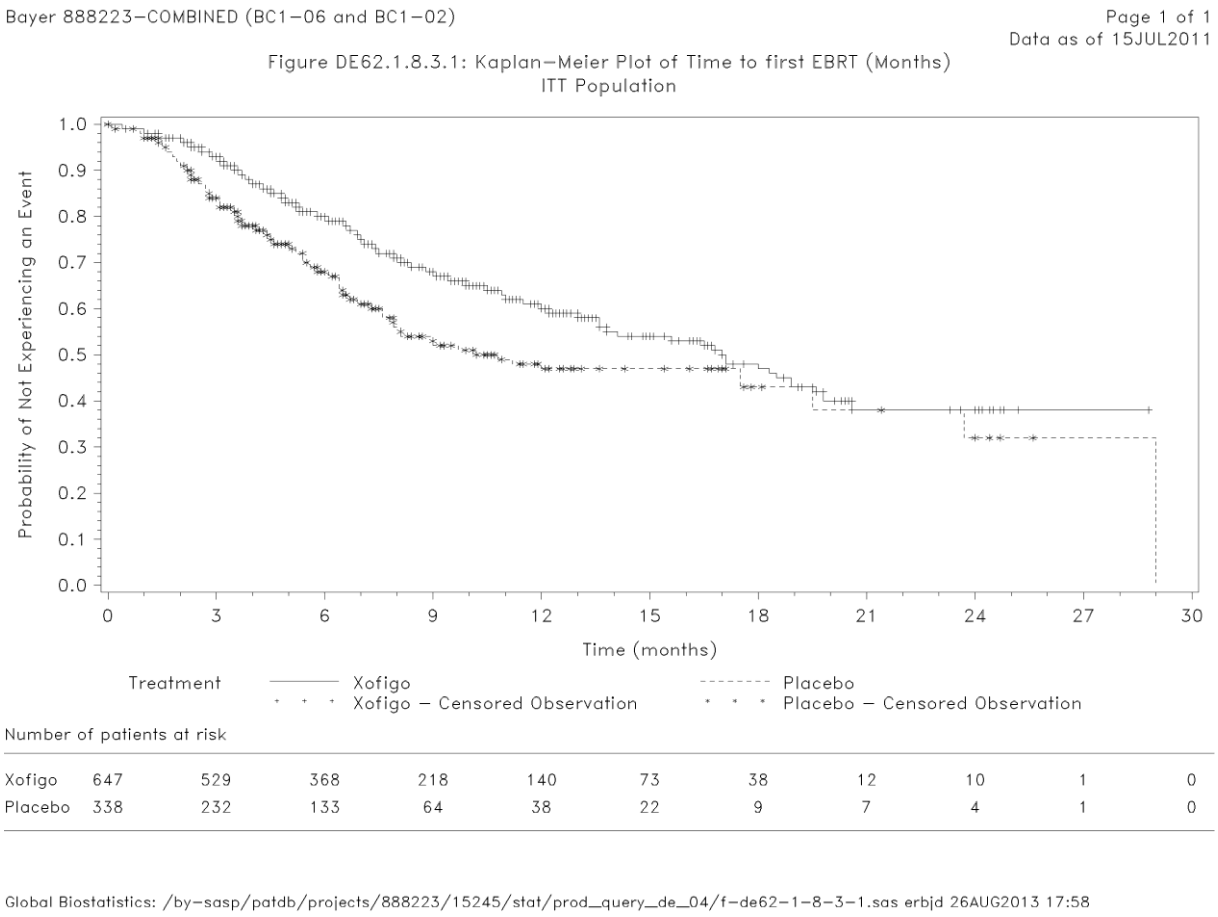


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome (gepoolte BC1-02 und BC1-06 (Juli 2011); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse DE62.1.8.3.1)

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

Es wurden Meta-Analysen auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-22 dargestellt. Zusätzlich wurden Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Ergebnisse für die Studien BC1-02 und BC1-06 (Zeitschnitt 15. Juli 2011) berechnet. In dieser wurde außerdem der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet.

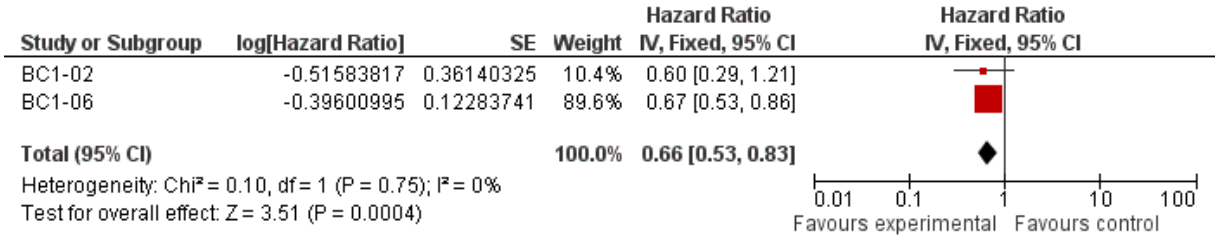


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für den Endpunkt "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome“" aus RCT; Ra-223+BSC versus Placebo+BSC

In der Meta-Analyse findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien. Sie können somit zusammengefasst werden. Analog der gepoolten Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten findet sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223+BSC über Placebo+BSC.

4.3.1.3.7 Endpunkt Mortalität: Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie – RCT

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

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

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

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

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-40: Operationalisierung von Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie

Studie	Operationalisierung
BC1-06[a] und BC1-02[a]	Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie als Maß für die Morbidität wurde gemessen als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Beginn der Opiat- Therapie. Die Zeit bis zum Ereignis von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse kein Ereignis hatten, wurde zum letzten bekannten Datum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (Lost-to-Follow up) zensiert. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden unabhängig von der wirklichen Behandlung. Begrenzt wurde die Analyse allerdings auf Patienten, die zu Baseline noch keine Opiattherapie erhalten haben. Die Analyse erfolgte mittels Cox-Proportional-Hazard Modell. Die Hazard Ratio mit 95%-KI wurde bestimmt. Es wurden der Medianwert und das 95%-KI der Zeiten bis zum Ereignis unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Im vorliegenden Dossier sind für beide Studien die Ergebnisse einer Post-hoc Analyse mit folgenden Kovariablen durchgeführt, die in diesem Modul 4 berichtet wird: Alter, Gewicht, BMI, Gesamt-ALP, Gabe von Bisphosphonaten, Docetaxel-Vorbehandlung, Baseline-ECOG-PS, EOD, Baseline-Schmerzen, Opiattherapie, ethnische Herkunft. Damit ist gewährleistet, dass die Studien in gleicher Weise analysiert und dargestellt werden und somit auch der Vergleich der Ergebnisse der Meta-Analyse mit den Einzelstudien möglich ist, da in der Post-hoc Analyse die statistischen Modelle gleich spezifiziert waren.

a Der Endpunkt wurde für die BC1-06 und BC1-02 post-hoc definiert und analysiert.

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BC1-06	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BC1-02	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Daten zur Bestimmung des Endpunkts "Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie" wurden verblindet erhoben und post hoc analysiert. Auf die Analyse zum ersten Zeitschnitt (14. Oktober 2010) wurde in dieser *post hoc* Analyse verzichtet, da zum zweiten Zeitschnitt (15. Juli 2011) mehr Ereignisse vorlagen, die die Aussagesicherheit erhöhen.

In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential dieses Endpunkts als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z.B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Die Analyse erfolgte post hoc zur weiteren Evaluierung des Wirksamkeitspotentials von Ra-223 + BSC, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung lag nicht vor. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Siehe Tabelle 4-21 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Beginn der Opiate Therapie aufgrund von Knochenschmerzen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für diesen Endpunkt wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Zeiten bis zum Eintritt des Ereignisses extrahiert. Für die Gruppenvergleiche (Cox Proportional Hazard Model) wurden die Hazard Ratios mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten des Log-Rank Tests extrahiert.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**					
	Behand-lungsarm	N	Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie in Monaten (Median95% -KI)	Morbidität (Ereignisse in der ITT-Population)	Hazard Ratio (95%-KI)	p-Wert (Cox-Regres-sion)
BC1-06 (15. Juli 2011)	Ra-223 + BSC	614	NE	96/614 (15,6%)	0,621 (0,456; 0,845)	0,0025
	Placebo + BSC	307	6,9 (4,7; NE)	70/307 (22,8%)		
BC1-02	Ra-223 + BSC	33	5,3	7/33	0,384	0,0561

			(1,0; NE)	(21,2%)	(0,144; 1,025)	
	Placebo + BSC	31	3,0 (0,5; 5,8)	10/31 (32,3%)		
Gepoolt BC1-06 (15. Juli 2011) und BC1-02	Ra-223 + BSC	647	NE	103/647 (15,9%)	0,589 (0,440; 0,790)	0,0004
	Placebo + BSC	338	5,8 (4,3; NE)	80/338 (23,7%)		

Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE20.1.7.1.1; DE20.1.7.2.1; DE61.1.7.1.1; DE61.1.7.2.1; DE62.1.7.1.1; DE62.1.7.2.1;

Insgesamt ergab sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil für Ra-223+BSC in der BC1-06 Studie für die Auswertung zum 15. Juli 2011 und ein nicht-signifikanter, gleichgerichteter Trend zugunsten Ra-223+BSC in der BC1-02. In der gepoolten Analyse der beiden Studien ergibt sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223+BSC über Placebo+BSC.

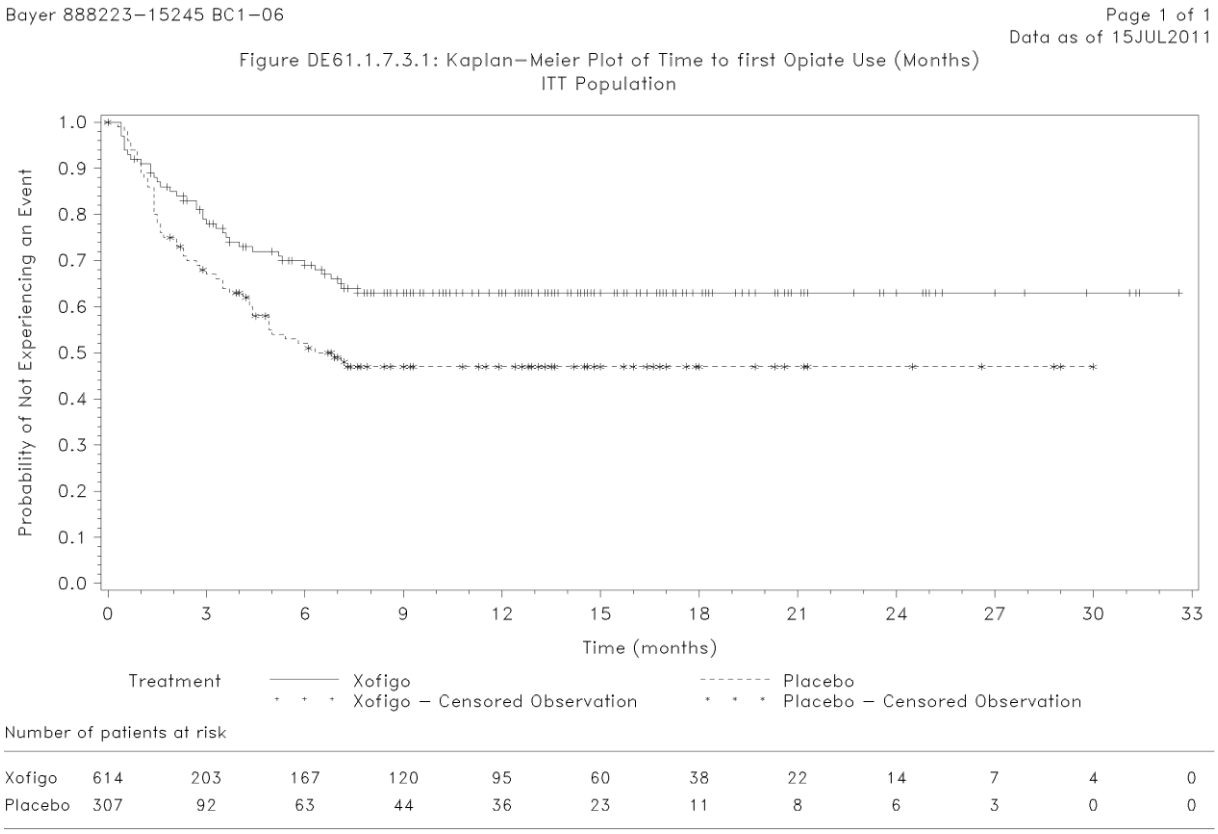


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie - Zeitschnitt 15. Juli 2011 (BC1-06; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse Graphik DE61.1.7.3.1)

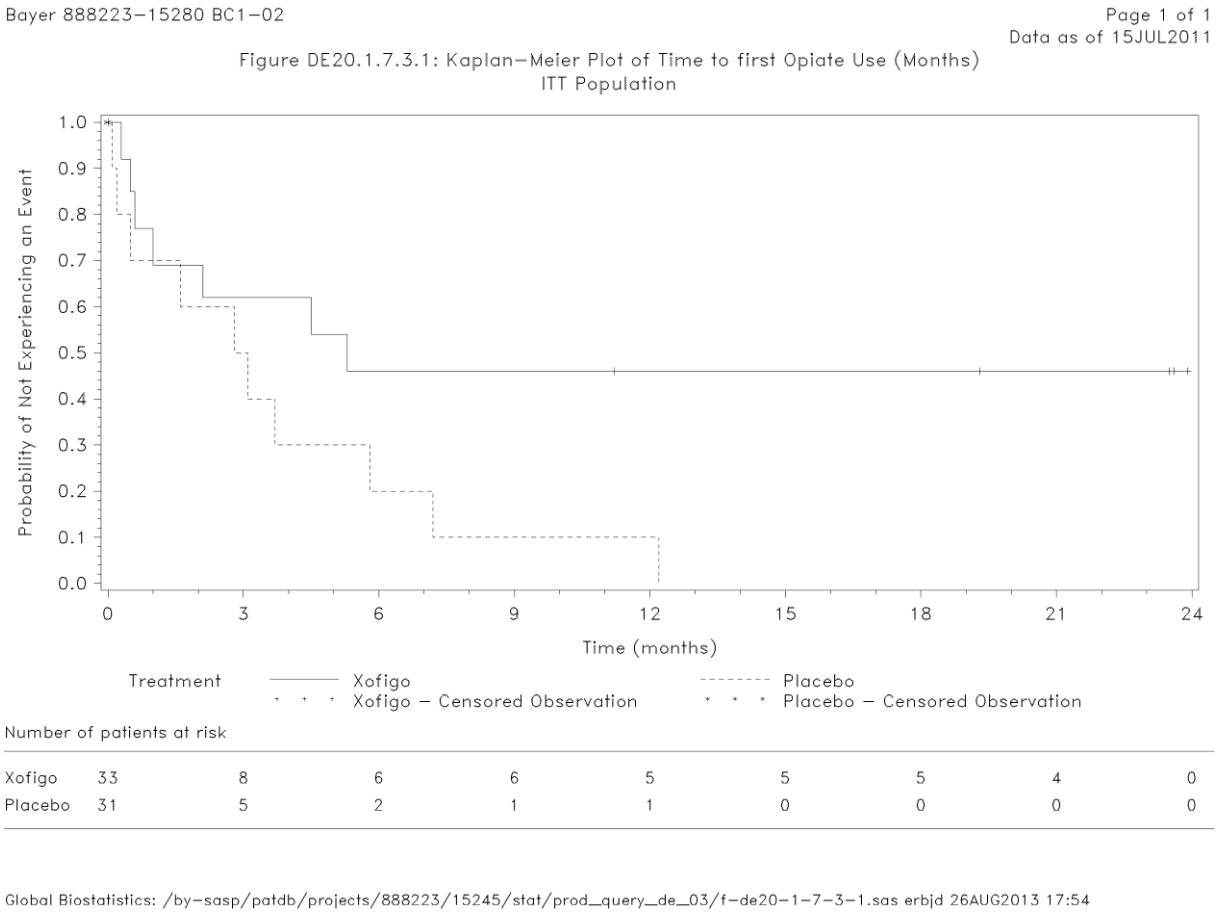


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis Beginn der Opiattherapie (BC1-02; ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse DE20.1.7.3.1)

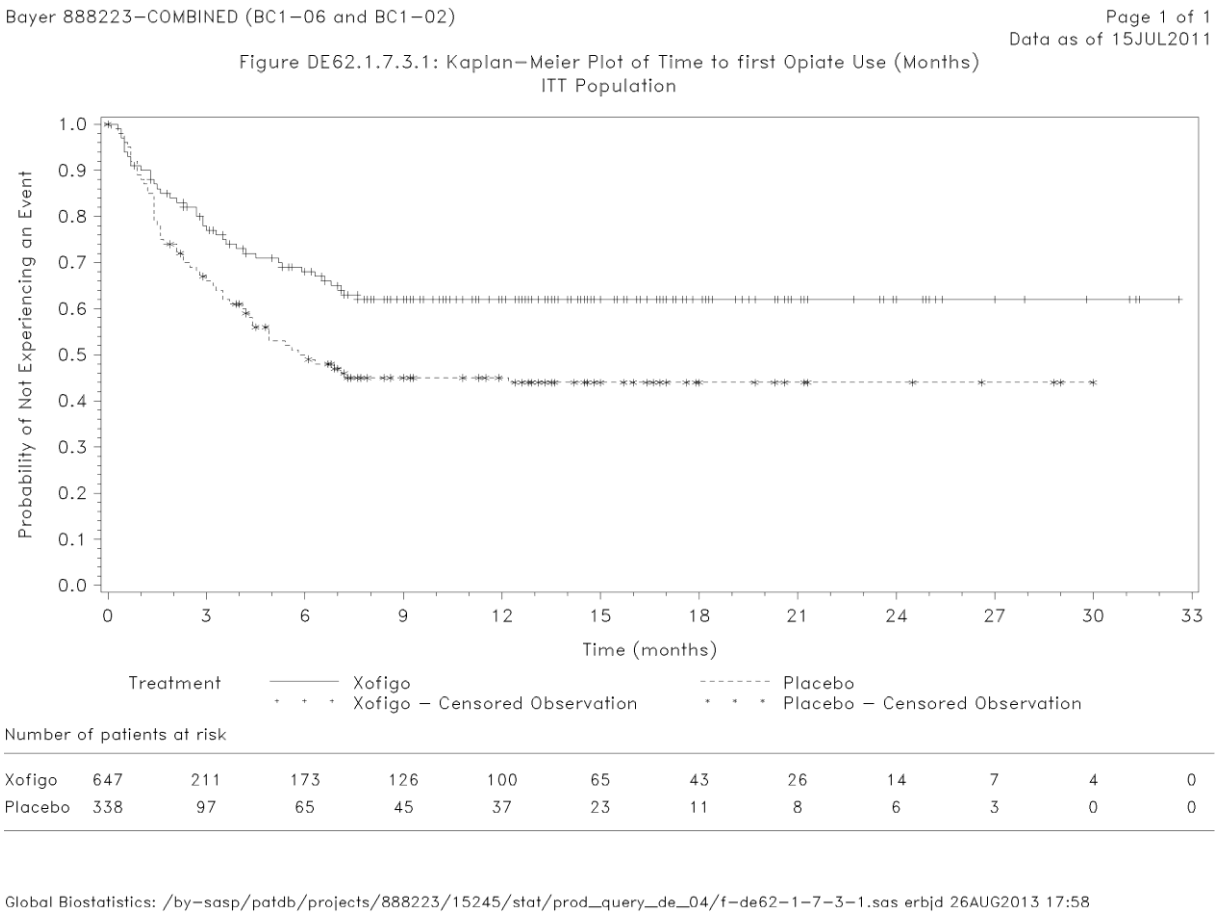


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis Beginn der Opiattherapie (gepoolte BC1-02 und BC1-06 (Juli 2011); ITT Population)
(Quelle: Post-hoc Analyse DE62.1.7.3.1)

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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

Es wurden Meta-Analysen auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-42 dargestellt. Zusätzlich wurden Meta-Analysen auf Basis der aggregierten Ergebnisse für die Studien BC1-02 und BC1-06 (Zeitschnitt 15. Juli 2011) berechnet. In dieser wurde außerdem der Test auf Heterogenität und das I^2 berechnet.

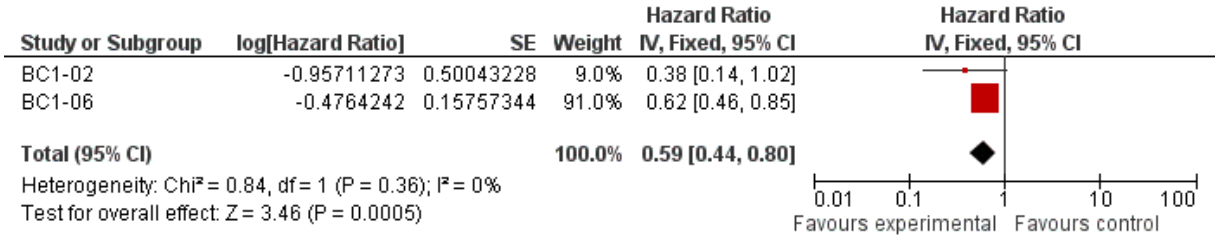


Abbildung 4-34: Meta-Analyse für den Endpunkt " Zeit bis Beginn der Opiattherapie " aus RCT; Ra-223+BSC versus Placebo+BSC

In der Meta-Analyse findet sich kein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien. Sie können somit zusammengefasst werden. Analog der gepoolten Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten findet sich ein signifikanter Vorteil für Ra-223+BSC über Placebo+BSC.

4.3.1.3.8 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P und EQ-5D (BC1-06 (15. Juli 2011))

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

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

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

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

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-43**:** Operationalisierung von Gesundheitsbezogener Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
BC1-06 (15. Juli 2011)	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von zwei Fragebögen erhoben. **FACT-P** Der Functional Assessment of Cancer Therapies - Prostate (FACT-P) Version 4.0 wurde zu Baseline und zu den Zeitpunkten Woche 16, Woche 24 und Woche 44 (Woche 20 nach Ende der Behandlung) erhoben. Der FACT-P umfaßt 39 Fragen, die vom Patienten anhand einer 5-stufigen Likert-Skala (0 bis 4) beantwortet werden und umfaßt Teilaspekte der Lebensqualität, die die vorangegangene Woche betreffen. Enthalten sind die Teilbereiche körperliches Wohlbefinden (*physical well-being, PWB),* soziales/ familiäres Wohlbefinden *(Social/family Well-Being, SWB*), emotionales Wohlbefinden *(Emotional Well-Being, EWB),* Funktionalität *(Functional Well-Being, FWB),* die Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität *(Functional Assessment Cancer Therapy – General, FACT-G),* Prostatakrebs-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität *(Prostate Cancer Scale, PCS),* studienergebnisbezogener Index *(Trial Outcome Index, TOI)* und die FACT-P-Gesamtskala (FACT-P Total Scale). Um einen Domain Score berechnen zu dürfen, mußten mehr als 50% der Items in der Subskala verhanden sein. Für den Gesamtscore müßten mindestens 80% der Items ausgefüllt sein. Der FACT-P ist bezüglich des Inhalts und der psychometrischen Anteile validiert (37). Die Auswertung des Fragebogens erfolgt anhand des Punktesystems als Gesamtscore. Eine detaillierte Operationalisierung der einzelnen Skalen ist dem Anhang zu entnehmen (58). Analysiert wird der Fragebogen anhand der Änderung des Gesamtscores von Baseline zu den Nachbeobachtungszeitpunkten. Dabei wird der Mittelwert und das zugehörige 95%-KI (95%-KI) anhand der Kleinsten-Quadrate-Methode bestimmt zusammen mit der mittleren Differenz der Mittelwerte von Ra-223 + BSC und Placebo + BSC und dem zugehörigen 95%-KI. Fehlende Werte wurden entsprechend dem Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement Systems behandelt (58, 59). Die Analyse basierte auf der ITT Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren, die zum Zeitpunkt des Nachbeobachtungszeitpunkts noch nicht verstorben waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden unabhängig von der wirklichen Behandlung. Als Teilbereich von FACT-P wurde die Subskala „Schmerz“ erhoben. Diese umfasst die folgenden vier Fragen a) Ich habe starke Schmerzen die mich belasten. B) Ich verspüre an bestimmten Stellen meines Körpers Schmerzen. C) Der Schmerz hält mich davon ab, Dinge zu tun, die ich tun möchte D) Ich bin mit meinem derzeitigen „Komfort Level“ zufrieden. Die Auswertung der Schmerz-Skala erfolgte mit Hilfe einer Kovarianz-Analyse. **EQ-5D** Der EUROQoL EQ-5D Fragebogen wurde zu Baseline und zu den Zeitpunkten Woche 16, Woche 24 und Woche 44 (Woche 20 nach Ende der Behandlung) erhoben. Der EQ-5D umfaßt fünf Fragen mit je drei Kategorien in den Teilbereichen Mobilität, Selbstständigikeit, übliche Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression. Jede Antwort wird in einen Score umgerechnet. Aus diesen Scores wird dann ein Gesamtscore berechnet. Der EQ-5D-Fragebogen wurde bereits in Studien gegen andere Tools (Visual-Analog-Skale (VAS), den QOL-Fragebogen SF-36 und EPIC-Fragebogen) getestet zur Messung der Lebensqualität beim Prostatakarzinom validiert (46). Die VAS des EQ-5D enthält eine Einteilung der Skala mit 100 Punkten. Die Punkt-Angabe des Patienten auf dieser Skala soll dessen momentanen Gesundheitsstatus reflektieren (0

	Punkte bedeutet: schlimmster vorstellbarer gesundheitszustand: 100 Punkte bedeuten: bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Beide Fragebögen waren validiert in der jeweiligen Landessprache verfügbar und wurden so verwendet. Die Teilnehmer wurden instruiert, alle Teile der Fragebögen so weit es geht auszufüllen. Um die Konsistenz des Ausfüllens zu gewährleisten, wurden den Teilnehmern bei jedem Visit die Fragebögen als Leaflet/Booklet ausgehändigt. Das Studienpersonal in jedem Zentrum mußte den Namen der für die Übergabe der Fragebögen verantwortlichen Person dokumentieren.

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

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

Tabelle 4-44**:** Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P (BC1-06) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
BC1-06 (15. Juli 2011)	Niedrig	Ja	Nein	Nein	Nein	Hoch

Tabelle 4-45**:** Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D (BC1-06) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
BC1-06 (15. Juli 2011)	Niedrig	Ja	Nein	Nein	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 (60). 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“. Sensitivitiätsanalysen lagen nicht vor. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z. B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Wegen der eingeschränkten Umsetzung des ITT-Prinzips in der Analyse wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch eingestuft (Siehe Tabelle 4-45 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G).

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

In den primären Zielen der Auswertung der gesundheitsbezogenen **Lebensqualität** während der Behandlungsperiode innerhalb der Studie BC1-06 ergab sich in allen drei Komponenten ein signifikanter Unterschied zugunsten der Ra-223 + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe (siehe Tabelle 4-5 und Tabelle 4-82). Diese Komponenten schließen den FACT-P Total Score, den EQ-5D Utility Index und die EQ-VAS (Visual Analogue Scale) ein. Darüberhinaus zeigten alle drei Scores auch einen signifikanten Unterschied für die gesamte Studienbeobachtungszeit (Behandlungsperiode + Nachbeobachtungsperiode) zugunsten der Ra-223 + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe.

Tabelle 4-46**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-P Total Score: Mittelwert der Änderungen des Least Square während der Behandlungsperiode insgesamt zur Baseline und Differenz der Behandlungsgruppen (primäres Ziel der HRQoL-Analyse)

Studie	**Änderung des Scores ab Baseline**	**Gruppe**	**N**	**Mittelwert Änderung des Least Square zu Baseline (95%-KI)**	**Differenz zu Placebo + BSC (95%)**
BC1-06 (15. Juli 2011)	während der Behandlungs-periode	Ra-223 + BSC	431	-3,880 (-5,421; -2,340) P<0,0001	3,771 (1,079; 6,462) P=0,0061
		Placebo + BSC	186	-7,651 (-9,961; -5,341) P<0,0001	

Quelle: Zusatzanalyse (M4A_BC1-06_Zusatzanalyse_QoL.pdf)

Tabelle 4-47**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D Utility Index: Mittelwert der Änderungen des Least Square während der Behandlungsperiode insgesamt zur Baseline und Differenz der Behandlungsgruppen (primäres Ziel der HRQoL-Analyse)

Studie	**Änderung des Scores ab Baseline**	**Gruppe**	**N**	**Mittelwert Änderung des Least Square zu Baseline (95%-KI)**	**Differenz zu Placebo + BSC (95%)**
BC1-06 (15. Juli 2011)	während der Behandlungs-periode	Ra-223 + BSC	472	-0,040 (-0,064; -0,017) P=0,0007	0,069 (0,028; 0,110) P=0,0010
		Placebo + BSC	200	-0,109 (-0,145; -0,074) P<0,0001	

Quelle: Zusatzanalyse (M4A_BC1-06_Zusatzanalyse_QoL.pdf)

Tabelle 4-48**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-VAS: Mittelwert der Änderungen des Least Square während der Behandlungsperiode insgesamt zur Baseline und Differenz der Behandlungsgruppen (primäres Ziel der HRQoL-Analyse)

Studie	**Änderung des Scores ab Baseline**	**Gruppe**	**N**	**Mittelwert Änderung des Least Square zu Baseline (95%-KI)**	**Differenz zu Placebo + BSC (95%)**
BC1-06 (15. Juli 2011)	während der Behandlungs-periode	Ra-223 + BSC	468	-2,661 (-4,173; -1,149) P=0,0006	3,199 (0,546; 5,852) P=0,0182
		Placebo + BSC	199	-5,860 (-8,135; -3,585) P<0,0001	

Quelle: Zusatzanalyse (M4A_BC1-06_Zusatzanalyse_QoL.pdf)

In den sekundären Zielen der Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich auf einzelne Zeitpunkte der Studie bezogen (Woche 16, Woche 24, Woche 44), ergeben sich die Ergebnisse, die in den nachfolgenden Tabellen dargestellt und in dem nachfolgenden Text beschrieben werden:

Tabelle 4-49**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P Total Score - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie	Änderung des Scores von Baseline zu ...	Gruppe	N	Mittelwert Änderung zu Baseline (95%-KI)	Differenz zu Placebo + BSC (95%)
BC1-06 (15. Juli 2011)	Woche 16	Ra-223 + BSC	407	-2,69 (-4,38; -0,99)	4,12 (1,18; 7,06)
		Placebo + BSC	177	-6,81 (-9,31; -4,30)	
	Woche 24	Ra-223 + BSC	314	-4.28 (-6,31; -2,25)	2,99 (-0,70; 6,68)
		Placebo + BSC	120	-7,27 (-10,51; -4,03)	
	Woche 44 (Woche 20 nach Ende der Behandlung)	Ra-223 + BSC	186	-7,36 (-10,18; -4,54)	3,73 (-1,32; 8,77)
		Placebo + BSC	75	-11,08 (-15,52; -6,65)	

Quelle: Post-hoc Analyse, Tabelle DE61.1.1.4.1)

Unterschiede in der Patientenzahl zwischen den Wochen 16, 24 und 44 sind neben dem Versterben der Patienten auch mit dem abnehmenden Rücklauf der Patientenfragebögen aufgrund der abnehmenden körperlichen Verfassung durch die fortschreitende Tumorerkrankung erklärlich. Ein potentieller Bias durch Letzteres würde eher zu einer Unterschätzung eines günstigen Effektes der Ra-223-Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität führen.

Im Gesamtscore zeigen die Patienten unter Ra-223 + BSC einen weniger starken Abfall im FACT-P Total Score im Vergleich zu Placebo + BSC zu allen drei Zeitpunkten. Zur Woche 16 ist dieser statistisch signifikant.

Tabelle 4-50**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand FACT-P PCS Schmerz-Score - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie	Änderung des Scores von Baseline zu ...	Gruppe	N	Mittelwert Änderung zu Baseline (95%-KI)	Differenz zu Placebo + BSC (95%-KI)
BC1-06 (15. Juli 2011)	Woche 16	Ra-223 + BSC	405	0,76 (0,47; 1,04)	0,86 (0,37; 1,35)
		Placebo + BSC	175	-0,11 (-0,52; 0,31)	
	Woche 24	Ra-223 + BSC	305	0,59 (0,24; 0,94)	0,57 (-0,06; 1,21)

		Placebo + BSC	118	0,02 (-0,53; 0,58)	
	Woche 44 (Woche 20 nach Ende der Behandlung)	Ra-223 + BSC	180	0,33 (-0,13; 0,80)	0,22 (-0,63; 0,99)
		Placebo + BSC	76	0,15 (-0,56; 0,87)	

Quelle: Post-hoc Analyse, Tabelle DE61.1.1.4.2)

Der FACT-P PCS Schmerz-Score ändert sich für Placebo + BSC über die Zeit nicht, wohingegen dieser Score für Ra-223 + BSC gegenüber der Baseline steigt. Insgesamt zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC zu allen drei Zeitpunkten. Zur Woche 16 ist dieser für Ra-223 statistisch signifikant. Diese Daten belegen, dass Ra-223 signifikant die durch das Prostatakarzinom bedingten Schmerzen reduziert und die damit assoziierte Lebensqualität laut patientenberichtetem Effekt verbessert. Dies spiegelt sich auch in der deutlich geringeren Inzidenz von Knochenschmerzen wider, die als UE berichtet wurden. So wurden in der Ra-223 + BSC-Gruppe lediglich bei 50% der Patienten Knochenschmerzen als UE verzeichnet, während diese in der Placebo + BSC-Gruppe in 62% in der Studie BC1-06 berichtet wurden (bzw. 34,3% vs. 41,3% in der hier vorgelegten Meta-Analyse; siehe Tabelle 4-5), obwohl die Überlebenszeiten in der Ra-223-Gruppe länger waren. Die geschätzte Inzidenzrate (Ereignisse pro Patientenjahr) an Knochenschmerzen als UE betrug 1,63 für die Ra-223-Gruppe (95% KI; 1,46 - 1,82) im Vergleich zu 2,55 (95% KI; 2,24 - 2,91) für die Placebo-Gruppe. Radium-223-Patienten haben eine um 36% reduzierte Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo-Patienten Knochenschmerzen als UE zu entwickeln (relatives Risiko=0,64; 95% KI; 0,54-0,76; p-Wert < 0,0001) (4).

Tabelle 4-51**:** Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EQ-5D Utility Index in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie	**Änderung des Scores von Baseline zu ...**	**Gruppe**	**N**	**Mittelwert Änderung zu Baseline (95%-KI)**	**Differenz zu Placebo + BSC (95%-KI)**
BC1-06 (15. Juli 2011)	Woche 16	Ra-223 + BSC	460	-0,03 (-0,05; -0,00)	0,07 (0,02; 0,11)
		Placebo + BSC	194	-0,09 (-0,13; -0,06)	
	Woche 24	Ra-223 + BSC	343	-0,04 (-0,08; -0,01)	0,06 (0,00; 0,12)
		Placebo + BSC	131	-0,11 (-0,16; -0,06)	
	Woche 44 (Woche 20 nach Ende der Behandlung)	Ra-223 + BSC	220	-0,14 (-0,18; -0,10)	-0,01 (-0,08; 0,06)
		Placebo + BSC	84	-0,13 (-0,19; -0,07)	

Quelle: Post-hoc Analyse, Tabelle DE61.1.1.4.3

Der EQ-5D Utility Index fällt zu den Zeitpunkten Woche 16 und 24 in den Patienten unter Ra-223 + BSC signifikant weniger stark ab als in Patienten unter Placebo + BSC. Kein Unterschied zeigt sich in Woche 20 nach Ende der Behandlung (Woche 44).

Unterschiede in der Patientenzahl zwischen den Wochen 16, 24 und 44 sind neben dem Versterben der Patienten auch mit dem abnehmenden Rücklauf der Patientenfragebögen aufgrund der abnehmenden körperlichen Verfassung durch die fortschreitende Tumorerkrankung erklärlich. Ein potentieller Bias durch Letzteres würde eher zu einer Unterschätzung eines günstigen Effektes der Ra-223-Therapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität führen.

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur in einer Studie (BC1-06) Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben wurden.

4.3.1.3.9 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit – RCT

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen

Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, liegen keine Daten vor.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Tabelle 4-52**:** Operationalisierung von Unerwünschten Ereignissen / Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
BC1-06 (15. Juli 2011) und BC1-02	Ein Unerwünschtes Ereignis (UE, treatment-emergent adverse event) war eine Reaktion, eine Nebenwirkung oder ein anderes unerwünschtes medizinisches Ereignis, unabhängig von einer Verbindung zur Studienmedikation, das zu jeder Zeit vom Beginn der Verabreichung der Studienmedikation in Zyklus1 bis zur letzten Studienvisite oder bis zum Studienabbruch auftrat. Ein UE konnte jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), Symptom oder eine Erkrankung sein, unabhängig davon, ob in kausalem Zusammenhang mit dem medizinischen Produkt stehend oder nicht. Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert durch die International Conference of Harmonization (ICH) als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis, das bei jeglicher Dosierung zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung, medizinisch relevant ist oder einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden („Birth defect“) führte. UEs/SUEs wurden ab der ersten Behandlung zu allen im Prüfplan vorgesehenen Visiten bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst, ebenfalls bei Abbruch der Behandlung (welche zu jeder geplanten oder ungeplanten Visite erfolgen konnte). Eine Nachbeobachtung der UEs war für die folgenden 30 Tage nach der letzten Dosis erforderlich, um jegliche neue oder fortlaufende medikamentenbezogene UEs oder SUEs zu bestimmen, ungeachtet eines Zusammenhangs mit dem Medikament. Die Nachbeobachtung durch die Zentren konnte telefonisch erfolgen und musste in den Quelldokumenten verzeichnet sein. Unerwünschte Ereignisse (UE), einschließlich Labor-UEs, wurden nach dem MedDRA® Kodiersystem (Version 8.1 oder höher) kodiert und nach den NCI-Toxizitätskriterien [National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)]Version 3.0 in Grad 1-5 eingestuft (wobei ein höherer Grad einen höheren Schweregrad bedeutet). Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation). Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen wie behandelt, unabhängig von der Randomisierung. Ein Überblick der aufgetretenen UEs/SUEs wurde in Inzidenztabellen dargestellt, zusammengefasst nach Häufigkeit (mindestens 10% bei UEs, mindestens 2% bei SUEs) oder Grad (insbesondere Grad 3, 4 oder 5).

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

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

Tabelle 4-53**:** Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse/ Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung**	**Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
BC1-06 (15. Juli 2011)	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig
BC1-02	Niedrig	Ja	Ja	Nein	Nein	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit wird als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Erheber der Endpunkte waren gegenüber der Behandlung der Patienten verblindet, die Auswertung wurde auf der Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt und alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren. Die sonstigen für die Einstufung wesentlichen Aspekte (z.B. Verblindung und Transparenz der berichteten Ergebnisse) weisen auf eine hohe methodische Qualität des Endpunktes hin. Somit wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als niedrig eingestuft (Siehe Tabelle 4-53 und Bewertungsbogen im Anhang 4-G).

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

Die folgende Tabelle 4-54 gibt einen Gesamtüberblick über alle unerwünschten Ereignisse (UE), die in der Sicherheitspopulation berichtet wurden.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

BC1-06 (15. Juli 2011)	**Ra-223 + BSC**	**Placebo + BSC**	**Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC**	
Sicherheitspopulation	**N= 600 n (%)**	**N= 301 n (%)**	**Odds ratio (95%-KI)**	**p-Wert**
Patienten mit UE	558 (93,0)	290 (96,3)	0,504 (0,256; 0,994)	0,048
CTCAE Grad 3 oder 4	349 (58,2)	197 (65,4)	0,734 (0,551; 0,979)	0,035
Patienten mit SUE	281 (46,8)	181 (60,1)	0,584 (0,441; 0,773)	<0,001
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben	99 (16,5)	62 (20,6)	0,762 (0,535; 1,084)	0,131
BC1-02	**Ra-223 + BSC**	**Placebo + BSC**	**Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC**	
Sicherheitspopulation	N= 33 n (%)	N= 31 n (%)	Odds ratio (95%-KI) p-Wert[#]	p-Wert
Patienten mit UE	31 (93,9)	30 (96,8)	0,517 (0,044; 6,002)	0,598
CTCAE Grad ≥3	5 (15,2)	4 (12,9)	1,205 (0,292; 4,972)	0,796
Patienten mit SUE	8 (24,2)	14 (45,2)	0,389 (0,134; 1,127)	0,082
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben	5 (15,2)	4 (12,9)	1,205 (0,292; 4,972)	0,796
Gepoolt BC1-06 und BC1-02	**Ra-223 + BSC**	**Placebo + BSC**	**Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC**	
Sicherheitspopulation	N= 633 n (%)	N= 332 n (%)	Odds ratio (95%-KI) p-Wert[#]	p-Wert
Patienten mit UE	589 (93,0)	320 (96,4)	0,502 (0,261; 0,964)	0,038
CTCAE Grad ≥3	354 (55,9)	201 (60,5)	0,827 (0,631; 1,084)	0,168
Patienten mit SUE	289 (45,7)	195 (58,7)	0,590 (0,451; 0,772)	<0,001
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben	104 (16,4)	66 (19,9)	0,792 (0,563; 1,115)	0,182

UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes UE; Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; Quelle: Post-hoc Analyse, DE61-2.1.3.1, DE61-2.2.3.1, DE61-2.3.3.1, DE61-2.4.3.1, DE20-2.1.3.1, DE20-2.2.3.1, DE20-2.3.3.1, DE20-2.4.3.1, DE62-2.1.3.1, DE62-2.2.3.1, DE62-2.3.3.1, DE62-2.4.3.1

In der Analyse der gepoolten Studien BC1-06 und BC1-02 ergeben sich für die Kategorien UE und SUE signifikante Vorteile für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC. Für UEs mit CTCAE Grad 3 oder 4 und die UEs, die zum Studienabbruch geführt haben, findet sich ein nicht-signifikanter Trend zugunsten Ra-223 + BSC.

In den folgenden Tabellen sind die UEs von speziellem Interesse für die Studien BC1-06 (15. Juli 2011), BC1-02 und die gepoolten Studien dargestellt.

Tabelle 4-55: Studie BC1-06 (15. Juli 2011) - Inzidenzen von signifikanten unerwünschten Ereignissen (alle Grade, Sicherheitspopulation)

BC1-06	Kategorie NCI CTC Terminus	Ra-223 + BSC (N=600) n (%)	Placebo + BSC (N=301) N (%)	Odds ratio (95%-KI) p-Wert[#]
	Skelettale Ereignisse	201 (33,5)	116 (38,5)	0,803 (0,603; 1,071) 0,136
	Knochenschmerzen	207 (34,5)	121 (40,2)	0,784 (0,589; 1,042) 0,094
	Diarrhoe	150 (25,0)	45 (15,0)	1,896 (1,314; 2,736) <0,001
	Übelkeit	213 (35,5)	104 (34,6)	1,042 (0,780; 1,394) 0,779
	Erbrechen	111 (18,5)	41 (13,6)	1,439 (0,976; 2,123) 0,066
	Dehydrierung	20 (3,3)	4 (1,3)	2,560 (0,867; 7,557) 0,089
	Muskelschwäche	9 (1,5)	17 (5,6)	0,254 (0,112; 0,578) 0,001
	Pathologische Frakturen	22 (3,7)	15 (5,0)	0,726 (0,371; 1,420) 0,349
	Periphere motorische Neuropathie	7 (1,2)	13 (4,3)	0,262 (0,103; 0,663) 0,005
	Rückenmarkkompression	25 (4,2)	23 (7,6)	0,526 (0,293; 0,942) 0,031

[a]:Patienten, bei denen ein UE mehrmals auftrat, wurde das UE nur einmal mit dem schwersten Grad gezählt.

Quelle: Post-Hoc Analyse: Tabelle DE61-2.5.3.1, DE61-2.6.3.1, DE61-2.7.3.1, DE61-2.8.3.1, DE61-2.9.3.1, DE61-2.10.3.1, DE61-2.11.3.1, DE61-2.12.3.1, DE61-2.13.3.1, DE61-2.14.3.1)

Tabelle 4-56: Studie BC1-02 - Inzidenzen von signifikanten unerwünschten Ereignissen (alle Grade, SAF)

BC1-02	Kategorie NCI CTC Terminus	Ra-223 + BSC (N=33) n (%)	Placebo + BSC (N=31) N (%)	Odds ratio (95%-KI) p-Wert[#]
	Skelettale Ereignisse	16 (48,5)	17 (54,8)	0,775 (0,290; 2,072) 0,611
	Knochenschmerzen	10 (30,3)	16 (51,6)	0,408 (0,147; 1,134) 0,086
	Diarrhoe	9 (27,3)	11 (35,5)	0,682 (0,236; 1,972) 0,480
	Übelkeit	9 (27,3)	10 (32,3)	0,788 (0,269; 2,306) 0,663
	Erbrechen	8 (24,2)	6 (19,4)	1,333 (0,404; 4,404) 0,637
	Dehydrierung	NE	NE	NE
	Muskelschwäche	1 (3,0)	1 (3,2)	0,937 (0,056; 15,669) 0,964
	Pathologische Frakturen	NE	NE	NE
	Periphere motorische Neuropathie	NE	NE	NE
	Rückenmarkkompression	1 (3,0)	1 (3,2)	0,937 (0,056; 15,669) 0,964

[a]:Patienten, bei denen ein UE mehrmals auftrat, wurde das UE nur einmal mit dem schwersten Grad gezählt.

Quelle: Post-Hoc Analyse: Tabelle DE20-2.5.3.1, DE20-2.6.3.1, DE20-2.7.3.1, DE20-2.8.3.1, DE20-2.9.3.1, DE20-2.10.3.1, DE20-2.11.3.1, DE20-2.12.3.1, DE20-2.13.3.1, DE20-2.14.3.1)

Tabelle 4-57: Gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06 (15. Juli 2011) - Inzidenzen von signifikanten unerwünschten Ereignissen (alle Grade, SAF)

gepoolte Studien BC1-06 und BC1-02	Kategorie NCI CTC Terminus	Ra-223 + BSC (N=633) n (%)	Placebo + BSC (N=332) N (%)	Odds ratio (95%-KI) p-Wert[#]
	Skelettale Ereignisse	217 (34,3)	133 (40,1)	0,780 (0,593; 1,027) 0,076

Knochenschmerzen	217 (34,3)	137 (41,3)	0,742 (0,565; 0,976) 0,033
Diarrhoe	159 (25,1)	56 (16,9)	1,653 (1,178; 2,320) 0,004
Übelkeit	222 (35,1)	114 (34,3)	1,033 (0,781; 1,366) 0,820
Erbrechen	119 (18,8)	47 (14,2)	1,404 (0,972; 2,027) 0,070
Dehydrierung	21 (3,3)	4 (1,2)	2,813 (0,958; 8,263) 0,060
Muskelschwäche	10 (1,6)	18 (5,4)	0,280 (0,128; 0,614) 0,001
Pathologische Frakturen	22 (3,5)	15 (4,5)	0,761 (0,389; 1,487) 0,424
Periphere motorische Neuropathie	7 (1,1)	13 (3,9)	0,274 (0,108; 0,695) 0,006
Rückenmarkkompression	26 (4,1)	24 (7,2)	0,550 (0,310; 0,973) 0,040

[a]:Patienten, bei denen ein UE mehrmals auftrat, wurde das UE nur einmal mit dem schwersten Grad gezählt.

Quelle: Post-Hoc Analyse: Tabelle DE62-2.5.3.1, DE62-2.6.3.1, DE62-2.7.3.1, DE62-2.8.3.1, DE62-2.9.3.1, DE62-2.10.3.1, DE62-2.11.3.1, DE62-2.12.3.1, DE62-2.13.3.1, DE62-2.14.3.1)

In den einzelnen UE ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC für Knochenschmerzen, Muskelschwäche, periphere Motorische Neuropathien und die Rückenmarkkompression gegenüber Placebo + BSC. Demgegenüber ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil in der Kategorie Diarrhoe.

Sensitivitätsanalyse 3: Unerwünschte Ereignisse ohne Zählung der UE im Rahmen eines SSE

Für die Endpunkte UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studie geführt haben, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der alle Ereignisse, die zum gleichen Zeitpunkt berichtet wurden und im Zusammenhang mit dem SSE standen, aus der Analyse ausgeschlossen wurden. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse pro UE Kategorie gelistet.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit in RCT mit Ra-223 und Placebo ohne Zählung der UE im Rahmen eines SSE

BC1-06 (15. Juli 2011)	**Ra-223 + BSC**	**Placebo + BSC**	**Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC**	
Sicherheitspopulation	N= 600 n (%)	N= 301 n (%)	Odds ratio (95%-KI)	p-Wert
Patienten mit UE	556 (92,7)	285 (94,7)	0,710 (0,393; 1.280)	0,254
CTCAE Grad 3 oder 4	324 (54,0)	178 (59,1)	0,811 (0,613; 1.074)	0,143
Patienten mit SUE	271 (45,2)	162 (53,8)	0,707 (0,535; 0,933)	0,014
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben	96 (16,0)	58 (19,3)	0,798 (0,557; 1,144)	0,219
BC1-02	**Ra-223 + BSC**	**Placebo + BSC**	**Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC**	
Sicherheitspopulation	N= 33 n (%)	N= 31 n (%)	Odds ratio (95%-KI) p-Wert[#]	p-Wert
Patienten mit UE	31 (93,9)	30 (96,8)	0,517 (0,044; 6,002)	0,598
CTCAE Grad ≥3	5 (15,2)	4 (12,9)	1,205 (0,292; 4,972)	0,796
Patienten mit SUE	7 (21,2)	13 (41,9)	0,373 (0,124; 1,118)	0,078
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben	5 (15,2)	3 (9,7)	1,667 (0,363; 7,652)	0,511
Gepoolt BC1-06 und BC1-02	**Ra-223 + BSC**	**Placebo + BSC**	**Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC**	
Sicherheitspopulation	N= 633 n (%)	N= 332 n (%)	Odds ratio (95%-KI) p-Wert[#]	p-Wert
Patienten mit UE	587 (92,7)	315 (94,9)	0,689 (0,388; 1,222)	0,202
CTCAE Grad ≥3	329 (52,0)	182 (54,8)	0,892 (0,683; 1,165)	0,401
Patienten mit SUE	278 (43,9)	175 (52,7)	0,703 (0,538; 0,917)	0,009
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch geführt haben	101 (16,0)	61 (18,4)	0,843 (0,594; 1,197)	0,340

UE = unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes UE; Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten; Quelle: Post-hoc Analyse, DE61-4.1.3.1, DE61-4.2.3.1, DE61-4.3.3.1, DE61-4.4.3.1, DE20-4.1.3.1, DE20-4.2.3.1, DE20-4.3.3.1, DE20-4.4.3.1, DE62-4.1.3.1, DE62-4.2.3.1, DE62-4.3.3.1, DE62-4.4.3.1

In der Analyse der gepoolten Studien BC1-06 und BC1-02 ergibt sich für die Kategorie SUE ein signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC. In allen anderen Kategorien zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungen.

Damit sind die Ergebnisse konsistent zu den Analysen über alle Ereignisse.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die

Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In den folgenden Abbildungen sind die Forestplots der Meta-Analysen auf Basis der berichteten Inzidenzraten der beiden Studien BC1-02 und BC1-06 (15. Juli 2011) für die UE Kategorien "UE", "UE mit CTCAE Grad 3 oder 4", "SUE" und "UE, die zum Studienabbruch führten" dargestellt.

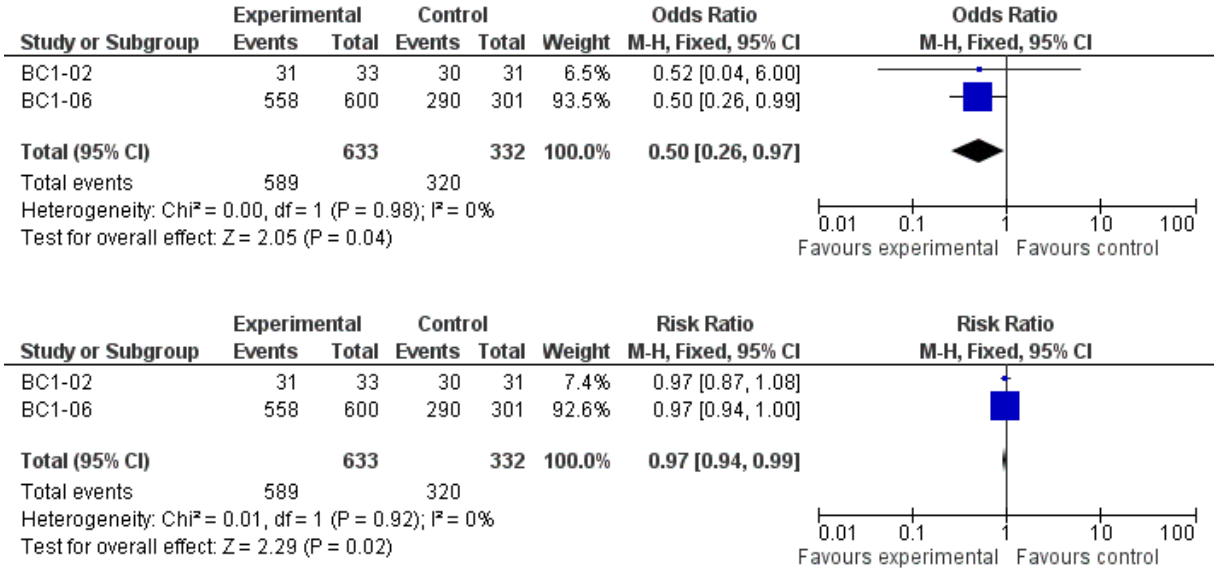


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für "UE"; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC

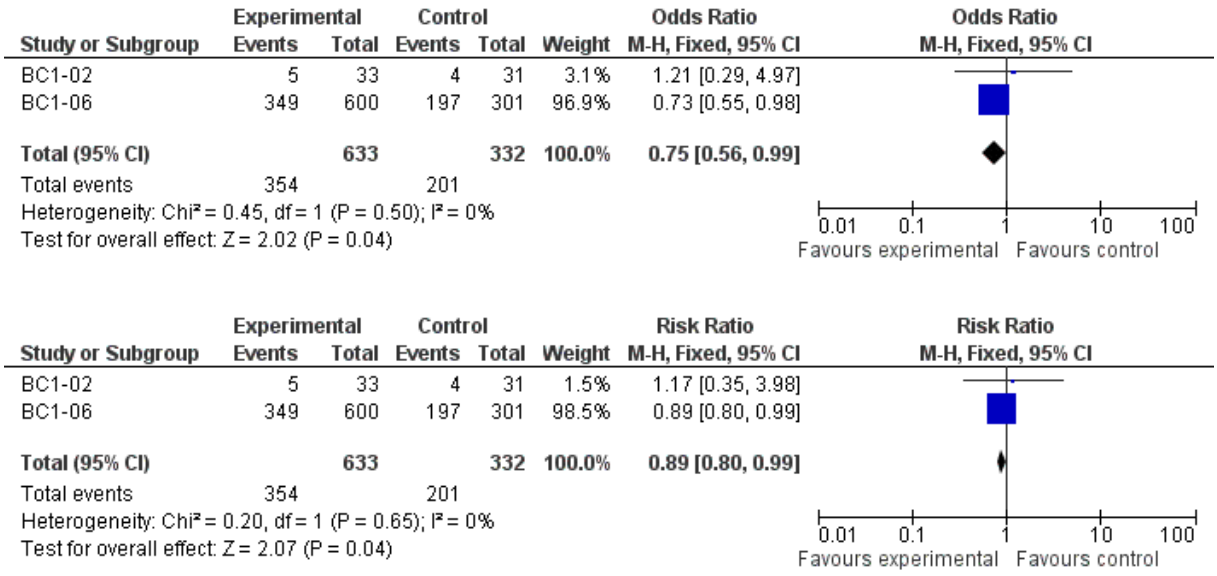


Abbildung 4-36: Meta-Analyse für "UE mit CTCAE Grad 3 oder 4"; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC

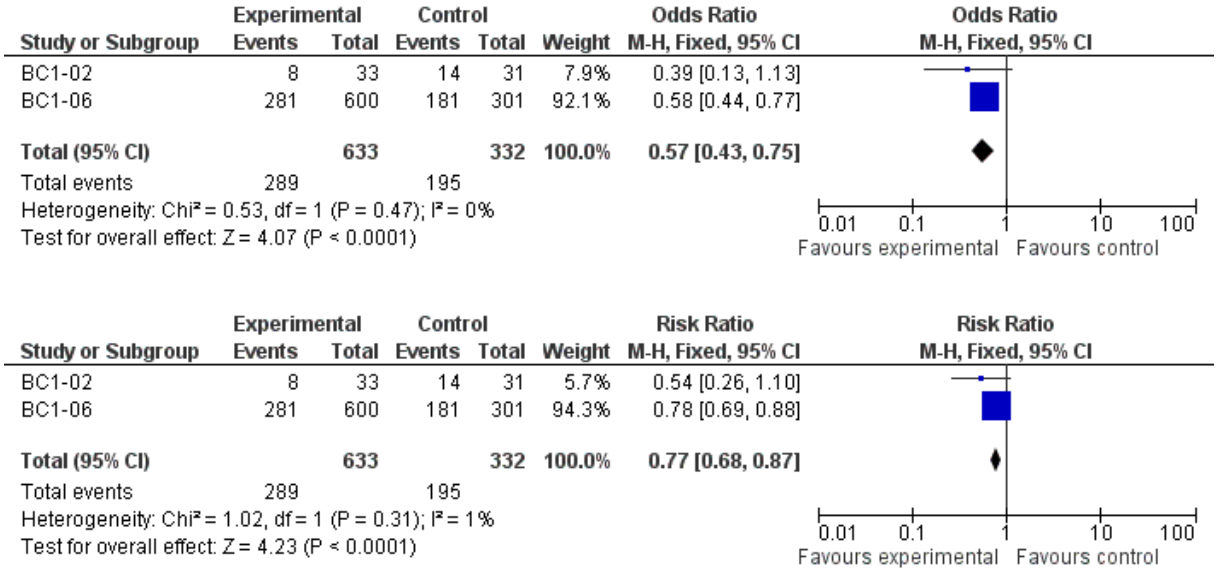


Abbildung 4-37: Meta-Analyse für "SUE"; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC

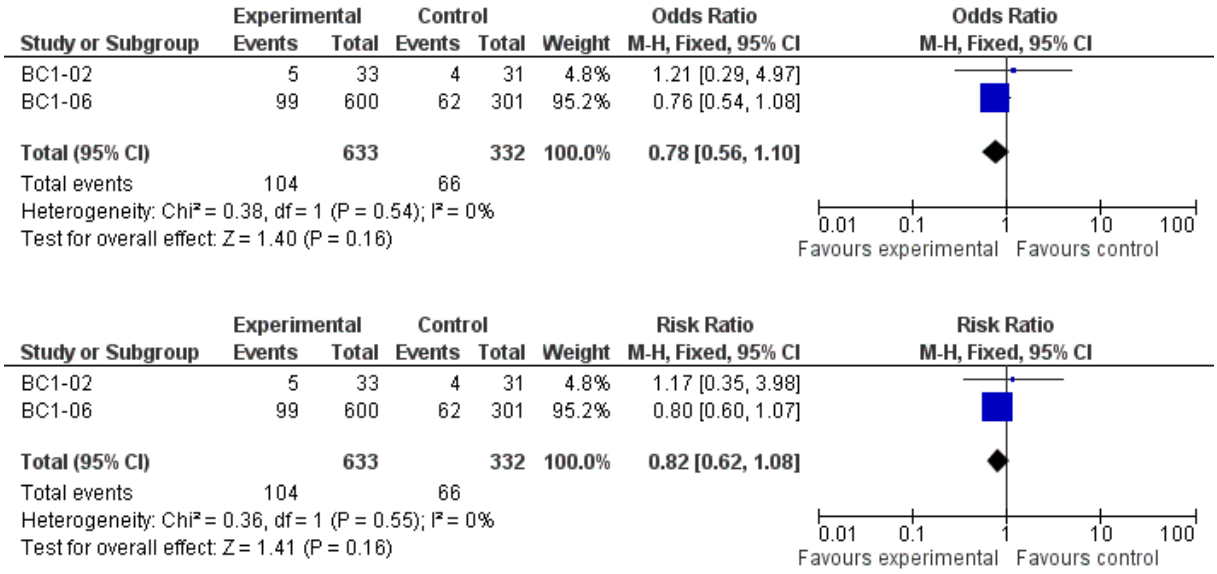


Abbildung 4-38:: Meta-Analyse für "UE, die zum Studienabbruch führten"; Ra-223 + BSC versus Placebo + BSC

In allen vier UE Kategorien findet sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien BC1-02 und BC1-06 (15. Juli 2011), so dass die Meta-Analysen auf Basis eines Modells mit festen Effekten durchgeführt werden konnten.

Analog der Meta-Analyse auf patientenindividuellen Daten findet sich auch hier ein statistisch signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC für UE und SUE. Auf Basis der aggregierten Daten ist auch der Vergleich der UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 signifikant zugunsten Ra-223 + BSC.

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

4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

In der BC1-06-Studie wurden *a priori* im statistischen Analyseplan definierte Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Einfluss potentieller Effektmodifikatoren auf den Behandlungseffekt bezüglich des Wirksamkeitsendpunktes des Gesamtüberlebens zu untersuchen. Für die Studie BC1-06 werden zusätzlich Alter (Jahre), Gewicht (kg) und Body Mass Index (BMI, kg/m^2) in den *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen betrachtet. Für alle anderen beschriebenen Endpunkte und die Studie BC1-02 sowie die Meta-Analyse der beiden Studien wurden die Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt. Geschlecht wurde nicht untersucht, da in der Indikation Prostatakarzinom ausschließlich Männer betroffen sind und behandelt werden.

Die deskriptive Statistik und die Schätzungen der HR mit ihren 95%-KIen sowie die Ergebnisse der Interaktionstests der jeweiligen Subgruppen in den einzelnen Kategorien für die Time-to-event Analysen finden sich in den folgenden Tabellen. Die Analysen der binären Endpunkte werden mit der Schätzung des Odds Ratios mit den zugehörigen 95%-KIs sowie den Ergebnissen des Interaktionstests dargestellt. Eine graphische Darstellung in Form von Forestplots erfolgt in den darauf folgenden Abbildungen.

Die Ergebnisse der einzelnen UE skelletale Ereignisse, Knochenschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Dehydrierung, Muskelschwäche, pathologische Frakturen, periphere motorische Neuropathie und Rückenmarkskompression werden wegen der geringen Anzahl an Ereignissen nur gepoolt über die Studien BC1-02 und BC1-06 als Forestplots der Subgruppenanalysen dargestellt, die sowohl die Inzidenzraten als auch die Odds Ratios mit 95%-KI und den Test auf Interaktion von Subgruppe und Behandlung enthält. Die Tabellen der gepoolten Analyse und die Tabellen und Forestplots der Einzelstudien finden sich in

Modul 5 (Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-02/M4A-BC1-02-Posthoc-Analysen.pdf, Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/ Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-06/M4A-BC1-06-Posthoc-Analysen-14Okt10.pdf, Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/ Studienberichte/Studie-BC1-06/M4A-BC1-06-Posthoc-Analysen-15Jul11.pdf).

Die Subgruppenanalysen der BC1-06 zu den Endpunkten Gesamtüberleben, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis, Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie, Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS, Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010 sind wegen der sehr ähnlichen Ergebnisse im Vergleich zum Zeitpunkt 15. Juli 2011 nur in Modul 5 hinterlegt.

Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS“ findet sich ein Beleg für eine Interaktion von Subgruppe und Behandlung für die Analyse nach BMI und ALP. Die Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigen ein HR von 0,823 (95%-KI: 0,618; 1,094), Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ein HR von 0,381 (95%-KI: 0,232; 0,626). Da sich bei Patienten mit hohem BMI das Skelettgewicht kaum von gleich großen, normalgewichtigen Patienten unterscheidet führt die Dosierung von Ra-223 Dichlorid nach dem Körpergewicht auch zu einer relativ höheren Dosis im Skelett, welche die etwas bessere Wirksamkeit von Ra-223 in dieser Patientengruppe erklären könnte. Insgesamt findet sich aber eine konsistent bessere Wirkung von Ra-223 in beiden Subgruppen des BMI. Da es sich hier lediglich um eine quantitative Interaktion zwischen Subgruppen innerhalb eines sekundären Endpunktes handelt, wird diesem graduellen Unterschied des Effektes in den beiden Subgruppen klinisch medizinisch kaum Relevanz beigemessen.

Für Patienten mit einem ALP < 220 U/L ergibt sich ein HR von 0,913 (95%-KI: 0,640; 1,304) und für Patienten mit einem ALP ≥220 U/L ein HR von 0,539 (95%-KI: 0,387; 0,751) und damit ein konsistenter positiver Effekt in beiden Subgruppen. Der weniger ausgeprägte Effekt auf die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS bei Patienten mit nur moderater Erhöhung der ALP könnte auf die deutlich bessere Prognose dieser Patienten zurückzuführen sein. So korreliert die Höhe der ALP invers mit dem Überleben von Patienten mit einem ossär metastasiertem Prostatakarzinom (61) was auch in der Kontrollgruppe der Studie BC1-06 bestätigt werden konnte (62). Da bei diesen Patienten mit einem längerem Überleben die Verschlechterung des ECOG-PS auch deutlich später eintritt, wurde die Verschlechterung des ECOG-PS häufig erst nach Ende der aktiven Behandlung mit Ra-223 beobachtet, wo sich mit zunehmendem Abstand von der letzten Injektion mit Ra-223 der Effekt einer aktiven Tumorkontrolle wieder abschwächen kann. Bedingt durch die im Studienprotokoll fixierte Beschränkung auf nur 6 Injektionen mit Ra-223 ist dieser geringfügig schwächere Effekt auf die ”Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS“ somit am ehesten auf das Studiendesign zurückzuführen. Da die Konzentration der ALP im Verlauf als prädiktiver Biomarker bisher nicht validiert wurde, ist dieser graduelle Unterschied des Effektausmaßes zwischen den Subgruppen innerhalb dieses sekundären Endpunktes eher explorativer Natur, was zu weiteren Studien Anlaß geben könnte, jedoch nicht zu klinischen Entscheidungen auf der Grundlage dieses Parameters und Befundes.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome“ findet sich ein Beleg für eine Interaktion von Subgruppe und Behandlung für die Analyse nach Schweregrad der Erkrankung zum Beginn. Für Patienten mit weniger als 6, 6 bis 20, sowie >20 Metastasen aber kein Superscan zeigt sich ein HR im Bereich von 0,518 bis 0,815, wohingegen Patienten mit Supercan ein HR von 2,745 (95%-KI: 0,607; 12,456) zeigen. Allerdings ist die Fallzahl und Ereignisrate in der Subgruppe der Patienten mit Superscan sehr gering, so dass in diesem Fall ein Zufallsbefund nicht ausgeschlossen werden kann.

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4“ zeigt sich eine Beleg für eine Interaktion bezüglich früherer Docetaxel-Therapie. Patienten mit früherer Docetaxel Therapie haben ein Odds Ratio von 0,573 (95%-KI: 0,385; 0,852), also weniger Ereignisse unter Ra-223 + BSC verglichen mit Placebo + BSC. Für Patienten ohne Docetaxel-Vortherapie zeigt sich ein OR von 1,133 (95%-KI: 0,770; 1,669), also kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Ra-223 + BSC und Placebo + BSC.

Für alle anderen Endpunkte zeigt sich kein Beleg für eine Interaktion in sämtlichen Subgruppenanalysen.

Tabelle 4-59**:** Subgruppenanalyse für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben (ITT)**							
BC1-06 (15. Juli 2011)		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate) (KI)	
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	72 / 158 (45,6%)	46 / 73 (63,0%)	0,567	0,391	0,822	16,9 (14,8 ; 25,9)	11,4 (8,7 ;14,8)	0,1156
	≥65 Jahre	261 / 456 (57,2%)	149 / 234 (63,7%)	0,776	0,634	0,950	14,1 (12,5 ; 15,5)	11,3 (9,6 ; 12,9)	
	Gewicht								
	<80 kg	155 / 261 (59,4%)	83 / 132 (62,9%)	0,824	0,631	1,076	13,2 (11,4 ; 14,6)	10,8 (8,8 ; 12,4)	0,0677
	80 - <100 kg	146 / 274 (53,3%)	84 / 134 (62,7%)	0,739	0,565	0,967	15,4 (14,0 ; 16,9)	12,9 (10,5 ; 15,7)	
	≥100 kg	30 / 75 (40,0%)	26 / 39 (66,7%)	0,399	0,231	0,690	21,7 (16,2 ; 32,6)	11,8 (9,0 ; 14,8)	
	BMI								
	<30 kg/m²	244 / 434 (56,2%)	134 / 216 (62,0%)	0,771	0,624	0,952	14,1 (12,8 ; 15,5)	11,0 (9,1 ; 12,8)	0,3880
	≥30 kg/m²	76 / 153 (49,7%)	51 / 78 (65,4%)	0,617	0,431	0,882	16,1 (14,5 ; 18,4)	12,6 (10,4 ; 15,7)	
	ALP								
	<220 U/L	163 / 348 (46,8%)	86 / 169 (50,9%)	0,825	0,635	1,071	17,0 (15,8 ; 19,1)	15,8 (12,8 ; 18,8)	0,1642

≥220 U/L	170 / 266 (63,9%)	109 / 138 (79,0%)	0,618	0,486	0,787	11,4 (10,1 ; 13,1)	8,1 (6,7 ; 9,5)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	125 / 250 (50,0%)	76 / 124 (61,3%)	0,698	0,524	0,930	15,3 (13,9 ; 17,3)	11,5 (10,0 ; 15,8)	0,8482
Nein	208 / 364 (57,1%)	119 / 183 (65,0%)	0,736	0,587	0,923	14,5 (12,5 ; 16,1)	11,0 (9,1 ; 13,2)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	200 / 352 (56,8%)	118 / 174 (67,8%)	0,709	0,565	0,891	14,4 (12,5 ; 15,5)	11,3 (10,0 ; 12,9)	0,8914
Nein	133 / 262 (50,8%)	77 / 133 (57,9%)	0,744	0,562	0,986	16,1 (13,9 ; 17,8)	11,5 (9,5 ; 14,1)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	279 / 536 (52,1%)	165 / 265 (62,3%)	0,702	0,578	0,851	15,4 (14,1 ; 16,9)	11,9 (10,7 ; 13,2)	0,3033
≥2	54 / 77 (70,1%)	29 / 41 (70,7%)	0,916	0,582	1,443	10,0 (7,2 ; 12,5)	8,4 (6,0 ; 11,6)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	24 / 100 (24,0%)	12 / 38 (31,6%)	0,845	0,420	1,698	27,0 (24,9 ; NE)	NE	0,9569
2	153 / 262 (58,4%)	94 / 147 (63,9%)	0,724	0,559	0,938	13,7 (12,2 ; 15,4)	11,6 (10,4 ; 12,8)	
3	121 / 195	67 / 91	0,677	0,501	0,913	12,5	9,1	

		(62,1%)	(73,6%)				(10,9 ; 15,1)	(7,2 ; 11,5)	
	4	35 / 54 (64,8%)	21 / 30 (70,0%)	0,796	0,462	1,371	11,3 (8,5 ; 15,0)	7,1 (5,1 ; 13,7)	
	Schmerzen zu Beginn								
	Ja	5 / 12 (41,7%)	2 / 2 (100,0%)	1,020	0,118	8,779	18,4 (15,4 ; NE)	19,3 (14,1 ; 24,5)	0,7720
	Nein	328 / 602 (54,5%)	193 / 305 (63,3%)	0,730	0,611	0,873	14,7 (13,8 ; 15,9)	11,3 (10,1 ; 12,8)	
	Opiattherapie zu Beginn								
	Ja (WHO 2-3)	134 / 269 (49,8%)	80 / 139 (57,6%)	0,703	0,532	0,928	16,4 (14,4 ; 18,4)	12,8 (11,3 ; 16,0)	0,9960
	Nein (WHO 0-1)	199 / 345 (57,7%)	115 / 168 (68,5%)	0,719	0,571	0,905	13,9 (11,9 ; 15,4)	10,4 (8,7 ; 11,6)	
	Ethnie								
	Kaukasier	319 / 575 (55,5%)	184 / 290 (63,4%)	0,722	0,602	0,867	14,8 (13,8 ; 15,9)	11,3 (10,1 ; 12,8)	0,8403
	Andere	14 / 39 (35,9%)	11 / 17 (64,7%)	0,685	0,303	1,547	17,8 (12,5 ; NE)	13,5 (6,1 ; 29,0)	
Studie	**Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben (ITT)**								
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	2 / 4 (50,0%)	5 / 5 (100,0%)	0,300	0,057	1,573	NE	7,4 (2,9 ; 19,8)	0,2699

≥65 Jahre	21 / 29 (72,4%)	22 / 26 (84,6%)	0,664	0,363	1,212	15,0 (9,8 ; 23,6)	11,0 (7,6 ; 16,4)	
Gewicht								
<80 kg	13 / 15 (86,7%)	12 / 14 (85,7%)	0,738	0,335	1,623	12,0 (9,7 ; 23,5)	9,7 (5,7 ; 16,4)	0,4962
80 - <100 kg	7 / 13 (53,8%)	12 / 14 (85,7%)	0,458	0,178	1,177	23,6 (9,9 ; NE)	13,2 (6,1 ; 18,5)	
≥100 kg	3 / 5 (60,0%)	3 / 3 (100,0%)	0,541	0,108	2,718	16,3 (4,7 ; NE)	12,5 (7,6 ; 23,6)	
BMI								
<30 kg/m²	17 / 23 (73,9%)	22 / 25 (88,0%)	0,625	0,329	1,187	12,1 (9,8 ; 23,5)	10,7 (7,4 ; 16,4)	0,7662
≥30 kg/m²	6 / 10 (60,0%)	5 / 6 (83,3%)	0,507	0,154	1,675	20,0 (11,4 ; NE)	10,0 (5,1 ; 23,6)	
ALP								
<220 U/L	7 / 16 (43,8%)	8 / 10 (80,0%)	0,297	0,101	0,867	24,2 (19,3 ; NE)	14,4 (7,4 ; 19,8)	0,0563
≥220 U/L	16 / 17 (94,1%)	19 / 21 (90,5%)	1,076	0,551	2,100	9,8 (7,6 ; 15,0)	9,8 (6,4 ; 15,7)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	1 / 1 (100,0%)	2 / 2 (100,0%)	5,6442E8	0,000	NE	7,8 (NE ; NE)	16,0 (15,7 ; 16,3)	0,2148
Nein	22 / 32 (68,8%)	25 / 29 (86,2%)	0,558	0,313	0,995	15,7 (11,2 ; 24,2)	9,8 (7,4 ; 16,4)	

Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	0 / 0	1 / 1 (100,0%)	NE	NE	NE	NE	7,6 (NE ; NE)	ND
Nein	22 / 32 (68,8%)	27 / 31 (87,1%)	0,562	0,318	0,992	15,7 (11,2 ; 24,2)	10,7 (7,4 ; 16,3)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	16 / 26 (61,5%)	22 / 26 (84,6%)	0,505	0,263	0,970	21,4 (12,0 ; NE)	11,9 (7,6 ; 16,4)	0,3255
≥2	7 / 7 (100,0%)	5 / 5 (100,0%)	0,996	0,288	3,442	8,4 (7,6 ; 16,3)	6,1 (2,0 ; 23,6)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	6 / 12 (50,0%)	5 / 7 (71,4%)	0,511	0,154	1,692	NE	15,7 (7,4 ; NE)	0,7148
2	7 / 10 (70,0%)	12 / 13 (92,3%)	0,469	0,171	1,286	17,8 (7,8 ; 24,2)	12,5 (9,8 ; 17,8)	
3	9 / 10 (90,0%)	9 / 10 (90,0%)	0,810	0,318	2,060	9,8 (7,6 ; 16,3)	6,9 (3,7 ; 16,3)	
4	1 / 1 (100,0%)	1 / 1 (100,0%)	0,000	0,000	NE	14,2 (NE ; NE)	5,7 (NE ; NE)	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	5 / 7 (71,4%)	5 / 6 (83,3%)	0,679	0,194	2,378	19,3 (8,4 ; NE)	14,9 (9,6 ; 19,8)	0,6168

	Nein	18 / 26 (69,2%)	22 / 25 (88,0%)	0,567	0,302	1,064	14,6 (9,9 ; 24,2)	9,8 (6,1 ; 16,3)	
	Opiattherapie zu Beginn								
	Ja (WHO 2-3)	11 / 18 (61,1%)	13 / 16 (81,3%)	0,553	0,246	1,241	21,4 (11,4 ; NE)	14,1 (7,6 ; 19,8)	0,9529
	Nein (WHO 0-1)	12 / 15 (80,0%)	14 / 15 (93,3%)	0,654	0,300	1,422	12,0 (7,8 ; 23,5)	9,8 (6,1 ; 15,6)	
	Ethnie								
	Kaukasier	23 / 33 (69,7%)	27 / 31 (87,1%)	0,581	0,332	1,019	15,0 (11,2 ; 23,6)	10,7 (7,4 ; 16,3)	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben (ITT)**								
gepoolte Studien BC1-06 und BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	74 / 162 (45,7%)	51 / 78 (65,4%)	0,545	0,381	0,780	16,9 (14,8 ; 25,9)	11,4 (8,3 ; 14,8)	0,0677
	≥65 Jahre	282 / 485 (58,1%)	171 / 260 (65,8%)	0,767	0,634	0,928	14,2 (12,5 ; 15,5)	11,3 (9,8 ; 12,8)	
	Gewicht								
	<80 kg	168 / 276 (60,9%)	95 / 146 (65,1%)	0,814	0,632	1,047	13,1 (11,4 ; 14,5)	10,4 (8,9 ; 12,4)	0,0525
	80 - <100 kg	153 / 287 (53,3%)	96 / 148 (64,9%)	0,715	0,553	0,923	15,6 (14,2 ; 17,0)	12,9 (10,7 ; 15,7)	

≥100 kg	33 / 80 (41,3%)	29 / 42 (69,0%)	0,405	0,241	0,678	21,7 (16,2 ; 32,6)	12,5 (9,0 ; 14,8)	
BMI								
<30 kg/m²	261 / 457 (57,1%)	156 / 241 (64,7%)	0,756	0,620	0,922	14,0 (12,5 ; 15,4)	10,8 (9,6 ; 12,8)	0,3639
≥30 kg/m²	82 / 163 (50,3%)	56 / 84 (66,7%)	0,603	0,428	0,850	16,1 (14,5 ; 18,4)	12,6 (10,4 ; 15,7)	
ALP								
<220 U/L	170 / 364 (46,7%)	94 / 179 (52,5%)	0,781	0,607	1,005	17,5 (16,1 ; 19,5)	15,8 (12,8 ; 18,4)	0,4233
≥220 U/L	186 / 283 (65,7%)	128 / 159 (80,5%)	0,658	0,525	0,825	11,4 (9,9 ; 12,5)	8,3 (6,9 ; 9,6)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	126 / 251 (50,2%)	78 / 126 (61,9%)	0,704	0,530	0,935	15,3 (13,9 ; 17,3)	12,6 (10,4 ; 15,8)	0,9858
Nein	230 / 396 (58,1%)	144 / 212 (67,9%)	0,713	0,579	0,879	14,6 (12,5 ; 16,2)	10,8 (9,5 ; 12,5)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	201 / 353 (56,9%)	118 / 174 (67,8%)	0,712	0,567	0,894	14,4 (12,5 ; 15,5)	11,3 (10,0 ; 12,9)	0,8882
Nein	155 / 294 (52,7%)	104 / 164 (63,4%)	0,706	0,550	0,905	16,1 (14,0 ; 17,8)	11,1 (9,6 ; 13,2)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								

0 bis 1	295 / 562 (52,5%)	187 / 291 (64,3%)	0,686	0,571	0,824	15,4 (14,4 ; 17,0)	11,9 (10,7 ; 13,2)	0,2494
≥2	61 / 84 (72,6%)	34 / 46 (73,9%)	0,911	0,597	1,390	9,8 (7,7 ; 12,3)	8,4 (6,0 ; 11,4)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	30 / 112 (26,8%)	17 / 45 (37,8%)	0,734	0,403	1,334	25,9 (24,9 ; NE)	24,5 (17,1 ; NE)	0,9177
2	160 / 272 (58,8%)	106 / 160 (66,3%)	0,714	0,557	0,914	13,7 (12,2 ; 15,4)	11,6 (10,5 ; 12,8)	
3	130 / 205 (63,4%)	76 / 101 (75,2%)	0,679	0,511	0,902	12,3 (10,3 ; 15,0)	9,1 (7,2 ; 11,1)	
4	36 / 55 (65,5%)	22 / 31 (71,0%)	0,772	0,453	1,317	11,3 (8,5 ; 15,0)	6,9 (5,7 ; 13,7)	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	10 / 19 (52,6%)	7 / 8 (87,5%)	0,772	0,279	2,137	19,3 (15,4 ; NE)	16,3 (9,6 ; 24,5)	0,8179
Nein	346 / 628 (55,1%)	215 / 330 (65,2%)	0,715	0,603	0,848	14,7 (13,8 ; 15,9)	11,1 (10,0 ; 12,6)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	145 / 287 (50,5%)	93 / 155 (60,0%)	0,689	0,530	0,895	16,7 (14,5 ; 19,1)	12,8 (11,4 ; 16,0)	0,9705
Nein (WHO 0-1)	211 / 360 (58,6%)	129 / 183 (70,5%)	0,708	0,569	0,882	13,9 (11,9 ; 15,3)	9,8 (8,7 ; 11,2)	

	Ethnie							
	Kaukasier	342 / 608 (56,3%)	211 / 321 (65,7%)	0,709	0,597	0,843	14,9 (13,8 ; 15,9)	11,3 (10,1 ; 12,6)	0,8770
	Andere	14 / 39 (35,9%)	11 / 17 (64,7%)	0,685	0,303	1,547	17,8 (12,5 ; NE)	13,5 (6,1 ; 29,0)	

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).

Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.1.1.1, DE60.1.1.2.1, DE61.1.1.1.1, DE61.1.1.2.1, DE20.1.1.1.1, DE20.1.1.2.1, DE62.1.1.1.1, DE62.1.1.2.1

Tabelle 4-60**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "SSE" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für SSE (ITT)**							
BC1-06 (15. Juli 2011)		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	65 / 158 (41,1%)	36 / 73 (49,3%)	0,628	0,415	0,950	12,1 (8,8 ; 17,0)	6,6 (4,6 ; 19,5)	0,8191
	≥65 Jahre	137 / 456 (30,0%)	80 / 234 (34,2%)	0,668	0,506	0,881	17,1 (13,8 ; 20,6)	11,2 (7,9 ; NE)	
	Gewicht								
	<80 kg	84 / 261 (32,2%)	49 / 132 (37,1%)	0,637	0,447	0,907	13,6 (11,8 ; 18,9)	8,1 (6,4 ; NE)	0,6328
	80 - <100 kg	89 / 274 (32,5%)	52 / 134 (38,8%)	0,683	0,483	0,965	16,5 (12,7 ; NE)	11,2 (6,7 ; 29,0)	
	≥100 kg	29 / 75 (38,7%)	14 / 39 (35,9%)	0,707	0,367	1,360	17,5 (9,3 ; 20,6)	9,8 (6,4 ; NE)	

BMI								
<30 kg/m²	148 / 434 (34,1%)	84 / 216 (38,9%)	0,654	0,499	0,856	15,6 (12,4 ; 18,5)	8,4 (6,5 ; 19,5)	0,7875
≥30 kg/m²	46 / 153 (30,1%)	27 / 78 (34,6%)	0,685	0,424	1,106	16,5 (12,1 ; 20,6)	9,8 (7,2 ; NE)	
ALP								
<220 U/L	115 / 348 (33,0%)	73 / 169 (43,2%)	0,641	0,477	0,861	16,5 (13,5 ; 19,6)	10,2 (7,2 ; 23,7)	0,5199
≥220 U/L	87 / 266 (32,7%)	43 / 138 (31,2%)	0,686	0,474	0,994	14,1 (10,9 ; 18,3)	7,9 (6,4 ; NE)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	55 / 250 (22,0%)	42 / 124 (33,9%)	0,491	0,327	0,738	19,6 (16,5 ; NE)	10,2 (7,8 ; 29,0)	0,0560
Nein	147 / 364 (40,4%)	74 / 183 (40,4%)	0,771	0,583	1,020	11,8 (9,3 ; 13,6)	8,4 (6,4 ; 19,5)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	131 / 352 (37,2%)	75 / 174 (43,1%)	0,617	0,463	0,822	13,5 (11,3 ; 18,9)	7,8 (6,2 ; 10,2)	0,5341
Nein	71 / 262 (27,1%)	41 / 133 (30,8%)	0,735	0,498	1,085	17,0 (13,6 ; 18,3)	19,5 (7,9 ; 29,0)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	188 / 536 (35,1%)	103 / 265 (38,9%)	0,691	0,543	0,879	14,1 (12,7 ; 18,0)	9,8 (7,2 ; 23,7)	0,2788
≥2	14 / 77 (18,2%)	13 / 41 (31,7%)	0,455	0,208	0,995	17,0 (14,6 ; NE)	29,0 (4,5 ; 29,0)	

Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]								
1	36 / 100 (36,0%)	20 / 38 (52,6%)	0,684	0,391	1,198	18,5 (10,5 ; NE)	17,5 (6,7 ; 29,0)	0,0736
2	82 / 262 (31,3%)	62 / 147 (42,2%)	0,518	0,371	0,723	17,1 (12,7 ; NE)	7,8 (6,2 ; 11,2)	
3	72 / 195 (36,9%)	31 / 91 (34,1%)	0,758	0,496	1,158	13,6 (9,7 ; 16,5)	9,0 (6,1 ; NE)	
4	12 / 54 (22,2%)	3 / 30 (10,0%)	2,030	0,571	7,208	17,0 (14,7 ; NE)	NE	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	3 / 12 (25,0%)	0 / 2	11716335	0,000	NE	NE	NE	0,9740
Nein	199 / 602 (33,1%)	116 / 305 (38,0%)	0,661	0,525	0,833	15,6 (13,0 ; 18,0)	9,0 (7,3 ; 19,5)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	77 / 269 (28,6%)	50 / 139 (36,0%)	0,570	0,399	0,816	17,1 (14,7 ; NE)	19,5 (7,9 ; 23,7)	0,4498
Nein (WHO 0-1)	125 / 345 (36,2%)	66 / 168 (39,3%)	0,714	0,529	0,965	12,9 (11,0 ; 18,3)	7,9 (6,2 ; 29,0)	
Ethnie								
Kaukasier	191 / 575 (33,2%)	108 / 290 (37,2%)	0,676	0,533	0,857	14,7 (13,0 ; 18,0)	10,2 (7,6 ; 23,7)	0,4974
Andere	11 / 39 (28,2%)	8 / 17 (47,1%)	0,466	0,187	1,166	NE	6,6 (5,0 ; NE)	

Studie	**Subgruppenanalyse für SSE (ITT)**							
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)	
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	3 / 4 (75,0%)	2 / 5 (40,0%)	0,420	0,057	3,109	8,1 (3,2 ; 9,4)	2,8 (0,9 ; NE)	0,6872
	≥65 Jahre	13 / 29 (44,8%)	15 / 26 (57,7%)	0,606	0,287	1,280	10,6 (4,8 ; NE)	7,6 (3,5 ; 9,7)	
	Gewicht								
	<80 kg	6 / 15 (40,0%)	7 / 14 (50,0%)	0,479	0,160	1,436	NE	7,6 (2,5 ; 9,0)	0,3672
	80 - <100 kg	7 / 13 (53,8%)	8 / 14 (57,1%)	0,601	0,216	1,674	9,4 (3,2 ; NE)	8,1 (2,8 ; 12,0)	
	≥100 kg	3 / 5 (60,0%)	2 / 3 (66,7%)	1,299	0,210	8,032	11,0 (2,3 ; NE)	7,4 (6,4 ; NE)	
	BMI								
	<30 kg/m²	8 / 23 (34,8%)	13 / 25 (52,0%)	0,435	0,178	1,063	NE	7,6 (2,8 ; 12,0)	0,2368
	≥30 kg/m²	8 / 10 (80,0%)	4 / 6 (66,7%)	1,056	0,316	3,528	6,9 (4,8 ; 11,0)	7,4 (2,1 ; NE)	
	ALP								
	<220 U/L	6 / 16 (37,5%)	6 / 10 (60,0%)	0,287	0,091	0,909	NE	9,0 (2,5 ; 12,0)	0,0729
	≥220 U/L	10 / 17 (58,8%)	11 / 21 (52,4%)	1,206	0,505	2,881	4,8 (3,2 ; 6,9)	7,4 (2,8 ; NE)	

Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	0 / 1	0 / 2	NE	NE	NE	NE	NE	ND
Nein	16 / 32 (50,0%)	17 / 29 (58,6%)	0,578	0,291	1,148	9,4 (5,8 ; NE)	7,4 (2,8 ; 9,0)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	1 / 1 (100,0%)	0 / 0	NE	NE	NE	NE	2,8 (NE ; NE)	ND
Nein	15 / 32 (46,9%)	17 / 31 (54,8%)	0,573	0,285	1,153	9,4 (5,8 ; NE)	7,4 (3,5 ; 9,7)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	11 / 26 (42,3%)	14 / 26 (53,8%)	0,426	0,191	0,953	11,0 (6,9 ; NE)	7,6 (3,5 ; 9,7)	0,0260
≥2	5 / 7 (71,4%)	3 / 5 (60,0%)	1,626	0,382	6,927	4,8 (2,3 ; 6,2)	6,0 (1,8 ; NE)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	4 / 12 (33,3%)	2 / 7 (28,6%)	0,995	0,181	5,475	10,6 (6,7 ; NE)	9,7 (7,6 ; NE)	0,8625
2	5 / 10 (50,0%)	9 / 13 (69,2%)	0,399	0,127	1,252	10,2 (2,8 ; NE)	6,9 (2,8 ; 9,0)	
3	6 / 10 (60,0%)	6 / 10 (60,0%)	0,659	0,211	2,060	4,8 (3,2 ; NE)	2,8 (1,8 ; NE)	
4	1 / 1 (100,0%)	0 / 1	NE	NE	NE	6,9 (NE ; NE)	NE	

	Schmerzen zum Beginn								
	Ja	6 / 7 (85,7%)	3 / 6 (50,0%)	1,327	0,309	5,700	6,2 (4,4 ; 10,6)	9,3 (7,6 ; 9,7)	0,0965
	Nein	10 / 26 (38,5%)	14 / 25 (56,0%)	0,449	0,199	1,015	11,0 (5,8 ; NE)	6,0 (2,8 ; 8,1)	
	Opiattherapie zum Beginn								
	Ja (WHO 2-3)	12 / 18 (66,7%)	7 / 16 (43,8%)	0,778	0,290	2,085	6,7 (4,8 ; NE)	7,6 (6,4 ; 9,7)	0,2854
	Nein (WHO 0-1)	4 / 15 (26,7%)	10 / 15 (66,7%)	0,346	0,108	1,110	NE	3,5 (2,1 ; 12,0)	
	Ethnie								
	Kaukasier	16 / 33 (48,5%)	17 / 31 (54,8%)	0,607	0,305	1,206	9,4 (5,8 ; NE)	7,4 (3,5 ; 9,7)	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für SSE (ITT)**								
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	68 / 162 (42,0%)	38 / 78 (48,7%)	0,620	0,415	0,928	11,3 (8,8 ; 17,0)	6,5 (4,6 ; 19,5)	0,9178
	≥65 Jahre	150 / 485 (30,9%)	95 / 260 (36,5%)	0,637	0,492	0,825	17,1 (13,6 ; 20,6)	9,7 (7,9 ; 23,7)	
	Gewicht								
	<80 kg	90 / 276	56 / 146	0,608	0,435	0,850	13,6	8,1	0,5037

	(32,6%)	(38,4%)				(11,8 ; 18,9)	(6,4 ; NE)	
80 - <100 kg	96 / 287 (33,4%)	60 / 148 (40,5%)	0,650	0,469	0,899	14,7 (12,4 ; NE)	9,7 (6,7 ; 23,7)	
≥100 kg	32 / 80 (40,0%)	16 / 42 (38,1%)	0,739	0,400	1,364	13,8 (9,3 ; 20,6)	7,9 (6,4 ; NE)	
BMI								
<30 kg/m²	156 / 457 (34,1%)	97 / 241 (40,2%)	0,618	0,479	0,797	15,6 (12,4 ; 18,9)	8,1 (6,5 ; 17,5)	0,5120
≥30 kg/m²	54 / 163 (33,1%)	31 / 84 (36,9%)	0,713	0,457	1,113	14,7 (11,0 ; 20,6)	9,7 (7,2 ; NE)	
ALP								
<220 U/L	121 / 364 (33,2%)	79 / 179 (44,1%)	0,610	0,458	0,811	16,5 (13,5 ; 19,6)	9,8 (7,2 ; 19,5)	0,4388
≥220 U/L	97 / 283 (34,3%)	54 / 159 (34,0%)	0,683	0,488	0,956	13,6 (9,3 ; 18,3)	7,9 (6,4 ; NE)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	55 / 251 (21,9%)	42 / 126 (33,3%)	0,496	0,330	0,745	19,6 (16,5 ; NE)	10,2 (7,9 ; 29,0)	0,0961
Nein	163 / 396 (41,2%)	91 / 212 (42,9%)	0,723	0,559	0,936	11,2 (9,3 ; 13,6)	7,6 (6,4 ; 11,2)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	132 / 353 (37,4%)	75 / 174 (43,1%)	0,622	0,467	0,828	13,5 (11,3 ; 18,9)	7,8 (6,2 ; 10,2)	0,8564
Nein	86 / 294 (29,3%)	58 / 164 (35,4%)	0,648	0,463	0,906	15,6 (13,6 ; 18,3)	12,0 (7,9 ; 29,0)	

ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	199 / 562 (35,4%)	117 / 291 (40,2%)	0,655	0,521	0,824	14,1 (12,4 ; 18,0)	9,0 (7,3 ; 17,5)	0,5205
≥2	19 / 84 (22,6%)	16 / 46 (34,8%)	0,549	0,277	1,087	17,0 (14,6 ; NE)	7,9 (4,5 ; 29,0)	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]								
1	40 / 112 (35,7%)	22 / 45 (48,9%)	0,705	0,415	1,199	18,5 (10,6 ; NE)	17,5 (7,6 ; 29,0)	0,0984
2	87 / 272 (32,0%)	71 / 160 (44,4%)	0,496	0,361	0,681	14,6 (12,7 ; 20,6)	7,4 (6,4 ; 9,0)	
3	78 / 205 (38,0%)	37 / 101 (36,6%)	0,728	0,491	1,079	13,5 (9,3 ; 16,5)	7,9 (6,0 ; NE)	
4	13 / 55 (23,6%)	3 / 31 (9,7%)	2,181	0,620	7,673	17,0 (11,3 ; NE)	NE	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	9 / 19 (47,4%)	3 / 8 (37,5%)	1,030	0,270	3,932	10,6 (6,2 ; NE)	9,7 (7,6 ; NE)	0,3114
Nein	209 / 628 (33,3%)	130 / 330 (39,4%)	0,630	0,506	0,786	15,6 (13,0 ; 18,0)	8,1 (7,2 ; 17,5)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	89 / 287 (31,0%)	57 / 155 (36,8%)	0,583	0,417	0,815	17,0 (13,8 ; NE)	9,8 (7,6 ; 23,7)	0,7103
Nein (WHO 0-1)	129 / 360 (35,8%)	76 / 183 (41,5%)	0,670	0,503	0,891	13,5 (11,2 ; 18,3)	7,8 (6,1 ; 12,0)	

	Ethnie							
	Kaukasier	207 / 608 (34,0%)	125 / 321 (38,9%)	0,650	0,520	0,813	14,6 (12,7 ; 18,0)	9,0 (7,6 ; 17,5)	0,5487
	Andere	11 / 39 (28,2%)	8 / 17 (47,1%)	0,466	0,187	1,166	NE	6,6 (5,0 ; NE)	

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.2.1.1, DE60.1.2.2.1, DE61.1.2.1.1, DE61.1.2.2.1, DE20.1.2.1.1, DE20.1.2.2.1, DE62.1.2.1.1, DE62.1.2.2.1

Tabelle 4-61**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt " Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für " Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (ITT)**							
BC1-06 (15. Juli 2011)		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	51 / 158 (32,3%)	24 / 73 (32,9%)	0,655	0,402	1,066	13,2 (10,1 ; NE)	10,9 (7,1 ; 14,8)	0,8893
	≥65 Jahre	108 / 456 (23,7%)	58 / 234 (24,8%)	0,707	0,513	0,974	16,4 (14,5 ; NE)	13,5 (11,7 ; 23,8)	
	Gewicht								
	<80 kg	62 / 261 (23,8%)	29 / 132 (22,0%)	0,881	0,566	1,372	15,3 (12,6 ; NE)	13,5 (12,6 ; NE)	0,5458
	80 - <100 kg	73 / 274 (26,6%)	45 / 134 (33,6%)	0,537	0,369	0,780	16,2 (12,7 ; NE)	10,9 (8,6 ; 14,8)	
	≥100 kg	22 / 75 (29,3%)	8 / 39 (20,5%)	0,955	0,423	2,154	16,2 (12,2 ; NE)	NE	

BMI								
<30 kg/m²	106 / 434 (24,4%)	57 / 216 (26,4%)	0,676	0,489	0,933	16,4 (13,2 ; NE)	13,2 (10,8 ; 23,8)	0,8809
≥30 kg/m²	43 / 153 (28,1%)	22 / 78 (28,2%)	0,702	0,417	1,181	16,2 (12,3 ; NE)	13,9 (10,3 ; NE)	
ALP								
<220 U/L	97 / 348 (27,9%)	55 / 169 (32,5%)	0,689	0,495	0,960	16,2 (14,4 ; NE)	13,2 (10,9 ; 14,8)	0,6790
≥220 U/L	62 / 266 (23,3%)	27 / 138 (19,6%)	0,730	0,463	1,150	15,3 (10,9 ; NE)	19,9 (12,0 ; NE)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	66 / 250 (26,4%)	36 / 124 (29,0%)	0,709	0,472	1,065	15,9 (12,7 ; NE)	14,7 (10,3 ; 19,9)	0,8783
Nein	93 / 364 (25,5%)	46 / 183 (25,1%)	0,708	0,496	1,009	16,2 (12,6 ; NE)	13,2 (11,0 ; 23,8)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	100 / 352 (28,4%)	48 / 174 (27,6%)	0,746	0,528	1,053	12,7 (11,4 ; NE)	12,0 (9,6 ; NE)	0,5854
Nein	59 / 262 (22,5%)	34 / 133 (25,6%)	0,661	0,432	1,009	16,4 (15,9 ; NE)	13,5 (11,1 ; 19,9)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	148 / 536 (27,6%)	77 / 265 (29,1%)	0,685	0,520	0,903	15,9 (12,7 ; NE)	12,6 (10,9 ; 14,8)	0,5068
≥2	11 / 77 (14,3%)	5 / 41 (12,2%)	1,249	0,390	4,002	16,2 (16,2 ; NE)	23,8 (NE ; NE)	

Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	34 / 100 (34,0%)	14 / 38 (36,8%)	0,847	0,454	1,580	16,2 (12,2 ; NE)	14,7 (10,8 ; NE)	0,9039
2	66 / 262 (25,2%)	41 / 147 (27,9%)	0,651	0,440	0,963	16,4 (12,6 ; NE)	12,6 (11,1 ; 14,8)	
3	45 / 195 (23,1%)	22 / 91 (24,2%)	0,604	0,362	1,010	15,9 (12,6 ; NE)	10,9 (9,4 ; 19,9)	
4	13 / 54 (24,1%)	5 / 30 (16,7%)	1,112	0,394	3,141	12,1 (8,2 ; NE)	NE	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	0 / 12	0 / 2	NE	NE	NE	NE	NE	1,0000
Nein	159 / 602 (26,4%)	82 / 305 (26,9%)	0,722	0,552	0,943	15,9 (12,9 ; NE)	13,2 (11,0 ; 17,0)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	78 / 269 (29,0%)	39 / 139 (28,1%)	0,846	0,575	1,244	15,9 (12,9 ; NE)	13,9 (10,8 ; NE)	0,1910
Nein (WHO 0-1)	81 / 345 (23,5%)	43 / 168 (25,6%)	0,594	0,409	0,861	18,9 (12,6 ; NE)	12,6 (10,6 ; 17,0)	
Ethnie								
Kaukasier	146 / 575 (25,4%)	74 / 290 (25,5%)	0,711	0,537	0,941	16,2 (13,2 ; NE)	13,9 (11,0 ; 19,9)	0,9104
Andere	13 / 39 (33,3%)	8 / 17 (47,1%)	0,788	0,312	1,992	12,9 (8,5 ; NE)	12,6 (6,4 ; 23,8)	

Studie	**Subgruppenanalyse für " Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie " (ITT)**							
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)	
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	1 / 4 (25,0%)	2 / 5 (40,0%)	0,000	0,000	NE	NE	4,5 (2,8 ; 6,2)	0,3895
	≥65 Jahre	9 / 29 (31,0%)	11 / 26 (42,3%)	0,551	0,227	1,336	11,3 (9,2 ; NE)	11,7 (4,6 ; NE)	
	Gewicht								
	<80 kg	4 / 15 (26,7%)	6 / 14 (42,9%)	0,268	0,066	1,083	NE	4,6 (2,8 ; NE)	0,1550
	80 - <100 kg	4 / 13 (30,8%)	6 / 14 (42,9%)	0,462	0,129	1,658	9,9 (7,4 ; NE)	6,2 (2,8 ; NE)	
	≥100 kg	2 / 5 (40,0%)	1 / 3 (33,3%)	4,4518E8	0,000	NE	8,7 (6,2 ; 11,3)	NE	
	BMI								
	<30 kg/m²	6 / 23 (26,1%)	11 / 25 (44,0%)	0,346	0,125	0,956	NE	6,2 (3,2 ; NE)	0,1430
	≥30 kg/m²	4 / 10 (40,0%)	2 / 6 (33,3%)	4,259	0,426	42,583	9,9 (6,2 ; 11,3)	NE	
	ALP								
	<220 U/L	4 / 16 (25,0%)	4 / 10 (40,0%)	0,362	0,089	1,473	NE	11,7 (3,5 ; NE)	0,2667
	≥220 U/L	6 / 17 (35,3%)	9 / 21 (42,9%)	0,736	0,261	2,076	7,8 (5,5 ; NE)	8,1 (2,8 ; NE)	

Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	0 / 1	2 / 2 (100,0%)	NE	NE	NE	NE	4,3 (2,3 ; 6,2)	0,9931
Nein	10 / 32 (31,3%)	11 / 29 (37,9%)	0,546	0,231	1,291	11,3 (9,2 ; NE)	11,7 (4,6 ; NE)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	1 / 1 (100,0%)	0 / 0	NE	NE	NE	NE	2,8 (NE ; NE)	ND
Nein	9 / 32 (28,1%)	13 / 31 (41,9%)	0,435	0,185	1,022	11,3 (9,2 ; NE)	8,1 (3,5 ; NE)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	8 / 26 (30,8%)	11 / 26 (42,3%)	0,402	0,160	1,011	11,3 (9,2 ; NE)	8,1 (3,5 ; NE)	0,2089
≥2	2 / 7 (28,6%)	2 / 5 (40,0%)	0,738	0,104	5,244	NE	NE	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]								
1	2 / 12 (16,7%)	2 / 7 (28,6%)	0,359	0,049	2,642	NE	NE	0,7584
2	5 / 10 (50,0%)	7 / 13 (53,8%)	0,590	0,184	1,892	11,3 (6,2 ; NE)	6,9 (3,5 ; 11,7)	
3	3 / 10 (30,0%)	4 / 10 (40,0%)	0,548	0,122	2,454	7,4 (5,5 ; NE)	6,2 (1,6 ; NE)	
4	0 / 1	0 / 1	NE	NE	NE	NE	NE	

	Schmerzen zum Beginn								
	Ja	1 / 7 (14,3%)	0 / 6	1,2816E8	0,000	NE	NE	NE	0,9929
	Nein	9 / 26 (34,6%)	13 / 25 (52,0%)	0,398	0,169	0,937	11,3 (7,4 ; NE)	5,8 (3,2 ; 11,7)	
	Opiattherapie zum Beginn								
	Ja (WHO 2-3)	5 / 18 (27,8%)	4 / 16 (25,0%)	0,664	0,178	2,484	NE	11,7 (4,6 ; NE)	0,5803
	Nein (WHO 0-1)	5 / 15 (33,3%)	9 / 15 (60,0%)	0,413	0,138	1,239	11,3 (7,4 ; NE)	5,8 (2,8 ; NE)	
	Ethnie								
	Kaukasier	10 / 33 (30,3%)	13 / 31 (41,9%)	0,482	0,211	1,103	11,3 (9,2 ; NE)	8,1 (3,5 ; NE)	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (ITT)**								
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	52 / 162 (32,1%)	26 / 78 (33,3%)	0,610	0,380	0,979	13,2 (10,4 ; NE)	10,9 (7,1 ; 14,8)	0,8745
	≥65 Jahre	117 / 485 (24,1%)	69 / 260 (26,5%)	0,670	0,497	0,904	16,4 (14,4 ; NE)	13,5 (11,1 ; 23,8)	
	Gewicht								
	<80 kg	66 / 276	35 / 146	0,771	0,511	1,164	15,3	13,5	0,9425

	(23,9%)	(24,0%)				(12,6 ; NE)	(11,0 ; NE)	
80 - <100 kg	77 / 287 (26,8%)	51 / 148 (34,5%)	0,517	0,362	0,739	16,2 (12,7 ; NE)	10,8 (8,1 ; 14,8)	
≥100 kg	24 / 80 (30,0%)	9 / 42 (21,4%)	1,054	0,489	2,271	16,2 (11,5 ; NE)	NE	
BMI								
<30 kg/m²	112 / 457 (24,5%)	68 / 241 (28,2%)	0,610	0,451	0,825	NE	12,6 (10,6 ; 14,8)	0,4502
≥30 kg/m²	47 / 163 (28,8%)	24 / 84 (28,6%)	0,763	0,465	1,253	15,9 (12,2 ; NE)	13,9 (11,0 ; NE)	
ALP								
<220 U/L	101 / 364 (27,7%)	59 / 179 (33,0%)	0,659	0,478	0,909	16,2 (14,4 ; NE)	13,2 (10,9 ; 14,8)	0,7498
≥220 U/L	68 / 283 (24,0%)	36 / 159 (22,6%)	0,677	0,451	1,016	15,3 (10,9 ; NE)	19,9 (9,8 ; NE)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	66 / 251 (26,3%)	38 / 126 (30,2%)	0,677	0,454	1,010	15,9 (12,7 ; NE)	14,7 (10,3 ; 19,9)	0,9680
Nein	103 / 396 (26,0%)	57 / 212 (26,9%)	0,664	0,480	0,920	16,2 (12,6 ; NE)	12,6 (10,8 ; 23,8)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	101 / 353 (28,6%)	48 / 174 (27,6%)	0,754	0,534	1,064	12,7 (11,4 ; NE)	12,0 (9,6 ; NE)	0,2347
Nein	68 / 294 (23,1%)	47 / 164 (28,7%)	0,573	0,395	0,833	17,8 (15,9 ; NE)	13,2 (11,0 ; 19,9)	

ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	156 / 562 (27,8%)	88 / 291 (30,2%)	0,644	0,495	0,837	15,9 (12,7 ; NE)	12,0 (10,8 ; 14,7)	0,4612
≥2	13 / 84 (15,5%)	7 / 46 (15,2%)	1,058	0,396	2,827	16,2 (16,2 ; NE)	23,8 (NE ; NE)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	36 / 112 (32,1%)	16 / 45 (35,6%)	0,786	0,436	1,417	16,2 (12,2 ; NE)	14,7 (10,8 ; NE)	0,7829
2	71 / 272 (26,1%)	48 / 160 (30,0%)	0,617	0,427	0,892	16,4 (12,6 ; NE)	12,6 (11,1 ; 14,8)	
3	48 / 205 (23,4%)	26 / 101 (25,7%)	0,585	0,362	0,946	15,9 (12,3 ; NE)	10,9 (9,4 ; 19,9)	
4	13 / 55 (23,6%)	5 / 31 (16,1%)	1,076	0,381	3,043	12,1 (8,8 ; NE)	NE	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	1 / 19 (5,3%)	0 / 8	12274436	0,000	NE	0,998	NE	0,9778
Nein	168 / 628 (26,8%)	95 / 330 (28,8%)	0,669	0,520	0,861	0,001	12,6 (10,9 ; 14,8)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	83 / 287 (28,9%)	43 / 155 (27,7%)	0,815	0,563	1,179	15,9 (12,9 ; NE)	13,9 (10,9 ; NE)	0,1225
Nein (WHO 0-1)	86 / 360 (23,9%)	52 / 183 (28,4%)	0,550	0,389	0,778	18,9 (12,6 ; NE)	12,0 (10,3 ; 17,0)	

	Ethnie							
	Kaukasier	156 / 608 (25,7%)	87 / 321 (27,1%)	0,668	0,514	0,870	16,2 (13,2 ; NE)	13,5 (10,9 ; 17,0)	0,8216
	Andere	13 / 39 (33,3%)	8 / 17 (47,1%)	0,788	0,312	1,992	12,9 (8,5 ; NE)	12,6 (6,4 ; 23,8)	

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.3.1.1, DE60.1.3.2.1, DE61.1.3.1.1, DE61.1.3.2.1, DE20.1.3.1.1, DE20.1.3.2.1, DE62.1.3.1.1, DE62.3.1.2.1

Tabelle 4-62**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (ITT)**							
BC1-06 (15. Juli 2011)		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	40 / 158 (25,3%)	28 / 73 (38,4%)	0,577	0,355	0,939	19,8 (17,0 ; NE)	16,6 (7,4 ; NE)	0,2825
	≥65 Jahre	128 / 456 (28,1%)	73 / 234 (31,2%)	0,748	0,561	0,999	20,4 (16,7 ; NE)	17,6 (12,7 ; 20,5)	
	Gewicht								
	<80 kg	70 / 261 (26,8%)	36 / 132 (27,3%)	0,839	0,561	1,255	18,6 (15,3 ; NE)	18,4 (13,6 ; NE)	0,1226
	80 - <100 kg	81 / 274 (29,6%)	51 / 134 (38,1%)	0,689	0,485	0,980	17,1 (16,2 ; NE)	13,1 (10,6 ; 19,4)	
	≥100 kg	17 / 75	13 / 39	0,469	0,226	0,974	NE	13,1	

	(22,7%)	(33,3%)					(8,1 ; NE)	
BMI								
<30 kg/m²	128 / 434 (29,5%)	68 / 216 (31,5%)	0,795	0,592	1,068	18,6 (16,3 ; 25,2)	18,4 (13,6 ; 24,4)	0,0214
≥30 kg/m²	31 / 153 (20,3%)	31 / 78 (39,7%)	0,390	0,236	0,643	NE	12,7 (8,1 ; 18,3)	
ALP								
<220 U/L	88 / 348 (25,3%)	46 / 169 (27,2%)	0,881	0,616	1,261	23,4 (18,6 ; NE)	24,4 (17,6 ; NE)	0,0406
≥220 U/L	80 / 266 (30,1%)	55 / 138 (39,9%)	0,506	0,358	0,716	16,2 (12,4 ; NE)	7,7 (6,7 ; 13,1)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	52 / 250 (20,8%)	38 / 124 (30,6%)	0,560	0,368	0,853	18,6 (17,0 ; NE)	19,4 (17,6 ; NE)	0,1818
Nein	116 / 364 (31,9%)	63 / 183 (34,4%)	0,791	0,582	1,076	20,4 (14,2 ; NE)	13,6 (11,9 ; 18,4)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	101 / 352 (28,7%)	64 / 174 (36,8%)	0,621	0,453	0,851	19,8 (16,7 ; NE)	13,1 (9,1 ; 18,4)	0,2521
Nein	67 / 262 (25,6%)	37 / 133 (27,8%)	0,820	0,548	1,226	20,4 (16,7 ; NE)	20,5 (13,1 ; NE)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	162 / 536 (30,2%)	97 / 265 (36,6%)	0,688	0,535	0,885	18,6 (16,7 ; NE)	16,6 (12,6 ; 19,4)	0,9046

≥2	6 / 77 (7,8%)	4 / 41 (9,8%)	0,780	0,217	2,802	NE	NE	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	20 / 100 (20,0%)	12 / 38 (31,6%)	0,776	0,373	1,614	NE	24,4 (18,4 ; NE)	0,9189
2	77 / 262 (29,4%)	48 / 147 (32,7%)	0,714	0,497	1,025	16,7 (13,8 ; 20,5)	16,8 (10,5 ; 20,7)	
3	58 / 195 (29,7%)	35 / 91 (38,5%)	0,554	0,362	0,845	17,9 (13,4 ; NE)	13,1 (6,7 ; 16,6)	
4	13 / 54 (24,1%)	6 / 30 (20,0%)	1,117	0,423	2,945	NE	NE	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	5 / 12 (41,7%)	0 / 2	11171623	0,000	NE	16,7 (8,3 ; 20,4)	NE	0,9664
Nein	163 / 602 (27,1%)	101 / 305 (33,1%)	0,687	0,535	0,880	20,5 (17,0 ; NE)	16,8 (12,7 ; 20,5)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	82 / 269 (30,5%)	53 / 139 (38,1%)	0,692	0,489	0,978	20,4 (17,0 ; NE)	13,1 (10,5 ; 26,0)	0,8773
Nein (WHO 0-1)	86 / 345 (24,9%)	48 / 168 (28,6%)	0,715	0,502	1,019	19,8 (16,4 ; NE)	18,3 (13,6 ; 20,7)	
Ethnie								
Kaukasier	159 / 575 (27,7%)	97 / 290 (33,4%)	0,674	0,523	0,868	20,3 (16,7 ; NE)	16,8 (12,7 ; 19,4)	0,3970
Andere	9 / 39	4 / 17	0,973	0,299	3,166	NE	NE	

		(23,1%)	(23,5%)						
Studie	**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (ITT)**								
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	1 / 4 (25,0%)	2 / 5 (40,0%)	0,292	0,026	3,329	NE	6,2 (0,4 ; NE)	0,2799
	≥65 Jahre	6 / 29 (20,7%)	4 / 26 (15,4%)	1,182	0,333	4,200	NE	NE	
	Gewicht								
	<80 kg	4 / 15 (26,7%)	3 / 14 (21,4%)	0,869	0,194	3,890	NE	NE	0,8314
	80 - <100 kg	3 / 13 (23,1%)	3 / 14 (21,4%)	0,888	0,179	4,402	NE	NE	
	≥100 kg	0 / 5	0 / 3	NE	NE	NE	NE	NE	
	BMI								
	<30 kg/m²	7 / 23 (30,4%)	5 / 25 (20,0%)	1,320	0,418	4,163	NE	NE	0,9939
	≥30 kg/m²	0 / 10	1 / 6 (16,7%)	0,000	0,000	NE	NE	NE	
	ALP								
	<220 U/L	3 / 16 (18,8%)	0 / 10	46405214	0,000	NE	NE	NE	0,9946

≥220 U/L	4 / 17 (23,5%)	6 / 21 (28,6%)	0,769	0,216	2,736	NE	NE	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	0 / 1	0 / 2	NE	NE	NE	NE	NE	ND
Nein	7 / 32 (21,9%)	6 / 29 (20,7%)	0,791	0,265	2,358	NE	NE	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	0 / 1	0 / 0	NE	NE	NE	NE	NE	ND
Nein	7 / 32 (21,9%)	6 / 31 (19,4%)	0,911	0,306	2,716	NE	NE	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	7 / 26 (26,9%)	6 / 26 (23,1%)	0,912	0,306	2,720	NE	NE	1,0000
≥2	0 / 7	0 / 5	NE	NE	NE	NE	NE	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	2 / 12 (16,7%)	1 / 7 (14,3%)	1,102	0,099	12,233	NE	NE	0,9131
2	1 / 10 (10,0%)	2 / 13 (15,4%)	0,516	0,047	5,694	NE	NE	
3	4 / 10 (40,0%)	3 / 10 (30,0%)	0,921	0,206	4,129	12,0 (6,2 ; NE)	NE	
4	0 / 1	0 / 1	NE	NE	NE	NE	NE	

	Schmerzen zu Beginn								
	Ja	2 / 7 (28,6%)	1 / 6 (16,7%)	1,253	0,113	13,855	NE	NE	0,7234
	Nein	5 / 26 (19,2%)	5 / 25 (20,0%)	0,817	0,236	2,830	NE	NE	
	Opiattherapie zu Beginn								
	Ja (WHO 2-3)	3 / 18 (16,7%)	1 / 16 (6,3%)	2,098	0,216	20,405	NE	NE	0,4696
	Nein (WHO 0-1)	4 / 15 (26,7%)	5 / 15 (33,3%)	0,676	0,181	2,522	NE	NE	
	Ethnie								
	Kaukasier	7 / 33 (21,2%)	6 / 31 (19,4%)	0,894	0,300	2,666	NE	NE	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (ITT)**								
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	41 / 162 (25,3%)	30 / 78 (38,5%)	0,556	0,346	0,892	19,8 (17,0 ; NE)	13,1 (7,4 ; NE)	0,1740
	≥65 Jahre	134 / 485 (27,6%)	77 / 260 (29,6%)	0,778	0,587	1,031	20,4 (16,7 ; NE)	17,6 (13,1 ; 20,7)	
	Gewicht								
	<80 kg	74 / 276	39 / 146	0,841	0,570	1,239	18,6	18,4	0,1492

	(26,8%)	(26,7%)				(15,3 ; NE)	(13,6 ; NE)	
80 - <100 kg	84 / 287 (29,3%)	54 / 148 (36,5%)	0,706	0,501	0,995	17,1 (16,3 ; NE)	16,8 (11,9 ; 20,5)	
≥100 kg	17 / 80 (21,3%)	13 / 42 (31,0%)	0,490	0,236	1,016	NE	13,1 (8,1 ; NE)	
BMI								
<30 kg/m²	135 / 457 (29,5%)	73 / 241 (30,3%)	0,823	0,618	1,094	18,6 (15,5 ; 23,4)	18,4 (16,6 ; 26,0)	0,0106
≥30 kg/m²	31 / 163 (19,0%)	32 / 84 (38,1%)	0,381	0,232	0,626	NE	12,7 (8,2 ; 20,5)	
ALP								
<220 U/L	91 / 364 (25,0%)	46 / 179 (25,7%)	0,913	0,640	1,304	23,4 (19,8 ; NE)	24,4 (17,6 ; NE)	0,0446
≥220 U/L	84 / 283 (29,7%)	61 / 159 (38,4%)	0,539	0,387	0,751	16,2 (12,4 ; NE)	8,2 (7,2 ; 13,1)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	52 / 251 (20,7%)	38 / 126 (30,2%)	0,575	0,378	0,874	18,6 (17,0 ; NE)	19,4 (17,6 ; NE)	0,2007
Nein	123 / 396 (31,1%)	69 / 212 (32,5%)	0,799	0,594	1,073	20,4 (15,5 ; NE)	13,6 (12,6 ; 20,7)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	101 / 353 (28,6%)	64 / 174 (36,8%)	0,620	0,452	0,849	19,8 (16,7 ; NE)	13,1 (9,1 ; 18,4)	0,2190
Nein	74 / 294 (25,2%)	43 / 164 (26,2%)	0,834	0,572	1,216	20,4 (16,7 ; NE)	20,5 (18,3 ; NE)	

ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	169 / 562 (30,1%)	103 / 291 (35,4%)	0,704	0,551	0,900	18,6 (16,7 ; NE)	16,6 (12,6 ; 20,5)	0,9088
≥2	6 / 84 (7,1%)	4 / 46 (8,7%)	0,793	0,221	2,845	NE	NE	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	22 / 112 (19,6%)	13 / 45 (28,9%)	0,797	0,395	1,605	NE	24,4 (18,4 ; NE)	0,8688
2	78 / 272 (28,7%)	50 / 160 (31,3%)	0,730	0,511	1,042	16,7 (13,8 ; NE)	16,8 (10,6 ; 20,7)	
3	62 / 205 (30,2%)	38 / 101 (37,6%)	0,573	0,381	0,861	16,8 (13,4 ; 20,4)	13,1 (6,7 ; 16,6)	
4	13 / 55 (23,6%)	6 / 31 (19,4%)	1,100	0,417	2,901	NE	NE	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	7 / 19 (36,8%)	1 / 8 (12,5%)	1,666	0,194	14,277	16,7 (9,0 ; 20,4)	NE	0,2841
Nein	168 / 628 (26,8%)	106 / 330 (32,1%)	0,695	0,545	0,887	20,5 (17,0 ; NE)	17,6 (13,1 ; 20,5)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	85 / 287 (29,6%)	54 / 155 (34,8%)	0,725	0,515	1,021	20,4 (17,0 ; NE)	17,6 (12,6 ; 26,0)	0,9527
Nein (WHO 0-1)	90 / 360 (25,0%)	53 / 183 (29,0%)	0,705	0,501	0,990	19,8 (16,4 ; NE)	18,3 (13,1 ; 20,7)	

	Ethnie							
	Kaukasier	166 / 608 (27,3%)	103 / 321 (32,1%)	0,690	0,540	0,883	20,3 (16,7 ; NE)	16,8 (13,1 ; 20,5)	0,4140
	Andere	9 / 39 (23,1%)	4 / 17 (23,5%)	0,973	0,299	3,166	NE	NE	

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.4.1.1, DE60.1.4.2.1, DE61.1.4.1.1, DE61.1.4.2.1, DE20.1.4.1.1, DE20.1.4.2.1, DE62.1.4.1.1, DE62.1.4.2.1

Tabelle 4-63**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt " Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für " Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (ITT)**							
BC1-06 (15. Juli 2011)		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	110 / 158 (69,6%)	57 / 73 (78,1%)	0,695	0,503	0,961	3,9 (3,0 ; 6,0)	2,9 (1,8 ; 3,8)	0,1125
	≥65 Jahre	371 / 456 (81,4%)	186 / 234 (79,5%)	0,868	0,728	1,036	3,5 (3,2 ; 4,2)	3,1 (2,6 ; 3,7)	
	Gewicht								
	<80 kg	201 / 261 (77,0%)	96 / 132 (72,7%)	0,940	0,737	1,199	3,9 (3,5 ; 5,0)	3,6 (3,0 ; 4,6)	0,3639
	80 - <100 kg	214 / 274 (78,1%)	114 / 134 (85,1%)	0,716	0,569	0,901	3,5 (3,0 ; 4,6)	2,7 (2,2 ; 3,4)	
	≥100 kg	62 / 75 (82,7%)	31 / 39 (79,5%)	0,832	0,537	1,290	2,9 (2,3 ; 4,2)	2,8 (1,5 ; 4,7)	

BMI								
<30 kg/m²	340 / 434 (78,3%)	168 / 216 (77,8%)	0,816	0,678	0,982	3,9 (3,5 ; 4,6)	3,2 (2,6 ; 3,7)	0,9828
≥30 kg/m²	119 / 153 (77,8%)	65 / 78 (83,3%)	0,811	0,598	1,100	3,0 (2,4 ; 3,8)	2,8 (2,1 ; 4,1)	
ALP								
<220 U/L	267 / 348 (76,7%)	131 / 169 (77,5%)	0,899	0,729	1,108	3,9 (3,5 ; 4,9)	3,5 (2,7 ; 4,9)	0,2089
≥220 U/L	214 / 266 (80,5%)	112 / 138 (81,2%)	0,704	0,558	0,887	3,3 (2,7 ; 3,8)	2,8 (1,8 ; 3,3)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	189 / 250 (75,6%)	96 / 124 (77,4%)	0,762	0,595	0,976	3,7 (3,0 ; 5,3)	3,2 (2,1 ; 3,5)	0,3118
Nein	292 / 364 (80,2%)	147 / 183 (80,3%)	0,871	0,715	1,063	3,6 (3,1 ; 4,1)	3,1 (2,6 ; 4,2)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	281 / 352 (79,8%)	143 / 174 (82,2%)	0,752	0,613	0,922	3,3 (2,8 ; 3,7)	2,8 (2,3 ; 3,5)	0,3338
Nein	200 / 262 (76,3%)	100 / 133 (75,2%)	0,912	0,716	1,160	4,2 (3,5 ; 5,0)	3,4 (2,8 ; 4,6)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	429 / 536 (80,0%)	212 / 265 (80,0%)	0,838	0,711	0,989	3,6 (3,3 ; 4,3)	3,2 (2,8 ; 3,7)	0,5684
≥2	52 / 77 (67,5%)	31 / 41 (75,6%)	0,727	0,464	1,139	2,9 (2,2 ; 4,3)	2,5 (1,2 ; 3,5)	

Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	75 / 100 (75,0%)	26 / 38 (68,4%)	1,117	0,714	1,746	4,6 (3,3 ; 6,8)	5,8 (3,5 ; 11,1)	0,2939
2	212 / 262 (80,9%)	119 / 147 (81,0%)	0,863	0,689	1,080	3,6 (3,3 ; 4,2)	2,8 (2,1 ; 3,7)	
3	150 / 195 (76,9%)	74 / 91 (81,3%)	0,657	0,494	0,873	3,2 (2,8 ; 4,6)	2,9 (2,3 ; 3,5)	
4	43 / 54 (79,6%)	23 / 30 (76,7%)	0,846	0,503	1,423	2,5 (1,8 ; 4,1)	3,0 (1,7 ; 4,9)	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	11 / 12 (91,7%)	1 / 2 (50,0%)	2,094	0,259	16,957	2,0 (1,8 ; 8,3)	NE	0,2074
Nein	470 / 602 (78,1%)	242 / 305 (79,3%)	0,816	0,698	0,953	3,6 (3,3 ; 4,2)	3,0 (2,6 ; 3,5)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	208 / 269 (77,3%)	110 / 139 (79,1%)	0,776	0,615	0,979	4,6 (3,6 ; 5,8)	3,5 (2,8 ; 4,7)	0,4601
Nein (WHO 0-1)	273 / 345 (79,1%)	133 / 168 (79,2%)	0,865	0,702	1,064	3,3 (3,0 ; 3,6)	2,8 (2,3 ; 3,5)	
Ethnie								
Kaukasier	454 / 575 (79,0%)	231 / 290 (79,7%)	0,808	0,689	0,947	3,5 (3,1 ; 4,2)	3,0 (2,6 ; 3,5)	0,7617
Andere	27 / 39 (69,2%)	12 / 17 (70,6%)	0,984	0,489	1,977	6,0 (3,5 ; 11,1)	4,3 (0,8 ; 18,7)	

Studie	**Subgruppenanalyse für " Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (ITT)**							
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	4 / 4 (100,0%)	5 / 5 (100,0%)	0,692	0,168	2,849	2,8 (0,6 ; 2,8)	0,5 (0,2 ; 3,7)	0,5347
	≥65 Jahre	25 / 29 (86,2%)	22 / 26 (84,6%)	1,080	0,606	1,925	1,9 (1,0 ; 3,0)	1,5 (1,0 ; 3,7)	
	Gewicht								
	<80 kg	12 / 15 (80,0%)	11 / 14 (78,6%)	0,924	0,402	2,121	1,9 (0,6 ; 2,8)	0,8 (0,5 ; 3,9)	0,7865
	80 - <100 kg	13 / 13 (100,0%)	13 / 14 (92,9%)	1,237	0,559	2,740	2,8 (0,9 ; 2,8)	1,2 (1,0 ; 2,9)	
	≥100 kg	4 / 5 (80,0%)	3 / 3 (100,0%)	0,577	0,114	2,921	3,7 (0,5 ; 9,5)	3,7 (0,5 ; 6,6)	
	BMI								
	<30 kg/m²	20 / 23 (87,0%)	21 / 25 (84,0%)	1,046	0,565	1,938	1,9 (0,6 ; 2,8)	1,0 (0,6 ; 2,8)	0,6750
	≥30 kg/m²	9 / 10 (90,0%)	6 / 6 (100,0%)	0,872	0,296	2,568	3,0 (2,8 ; 3,7)	2,4 (1,0 ; 6,6)	
	ALP								
	<220 U/L	15 / 16 (93,8%)	9 / 10 (90,0%)	1,347	0,583	3,108	2,8 (0,9 ; 2,9)	3,3 (1,0 ; 6,2)	0,5145
	≥220 U/L	14 / 17 (82,4%)	18 / 21 (85,7%)	0,822	0,403	1,673	1,9 (0,5 ; 3,0)	1,0 (0,5 ; 2,8)	

Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	1 / 1 (100,0%)	2 / 2 (100,0%)	1,414	0,085	23,573	0,6 (NE ; NE)	0,7 (0,5 ; 1,0)	0,9281
Nein	28 / 32 (87,5%)	25 / 29 (86,2%)	1,025	0,595	1,768	2,8 (1,0 ; 2,8)	1,2 (1,0 ; 3,7)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	1 / 1 (100,0%)	0 / 0	NE	NE	NE	NE	3,0 (NE ; NE)	ND
Nein	28 / 32 (87,5%)	27 / 31 (87,1%)	0,996	0,584	1,697	1,9 (1,0 ; 2,8)	1,1 (1,0 ; 2,9)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	23 / 26 (88,5%)	22 / 26 (84,6%)	1,042	0,578	1,879	2,8 (1,0 ; 2,9)	1,2 (1,0 ; 3,7)	0,6881
≥2	6 / 7 (85,7%)	5 / 5 (100,0%)	0,748	0,226	2,477	1,4 (0,5 ; 3,0)	0,5 (0,4 ; 3,9)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	12 / 12 (100,0%)	7 / 7 (100,0%)	1,783	0,620	5,123	0,9 (0,5 ; 2,8)	1,1 (0,6 ; 6,2)	0,1852
2	8 / 10 (80,0%)	11 / 13 (84,6%)	0,880	0,349	2,216	2,8 (1,9 ; 3,0)	2,9 (1,0 ; 3,9)	
3	8 / 10 (80,0%)	8 / 10 (80,0%)	0,774	0,287	2,085	2,1 (0,5 ; 6,1)	1,0 (0,5 ; 2,0)	
4	1 / 1	1 / 1	0,000	0,000	NE	3,6	0,4	

		(100,0%)	(100,0%)				(NE ; NE)	(NE ; NE)	
	Schmerzen zu Beginn								
	Ja	6 / 7 (85,7%)	6 / 6 (100,0%)	1,818	0,448	7,372	1,9 (0,5 ; 3,7)	4,4 (0,5 ; 6,2)	0,5381
	Nein	23 / 26 (88,5%)	21 / 25 (84,0%)	0,904	0,499	1,638	2,8 (1,0 ; 2,9)	1,0 (1,0 ; 2,8)	
	Opiattherapie zu Beginn								
	Ja (WHO 2-3)	16 / 18 (88,9%)	13 / 16 (81,3%)	1,150	0,547	2,420	2,8 (1,9 ; 3,7)	2,8 (1,0 ; 6,2)	0,5723
	Nein (WHO 0-1)	13 / 15 (86,7%)	14 / 15 (93,3%)	0,916	0,423	1,983	1,4 (0,6 ; 2,8)	1,0 (0,5 ; 2,8)	
	Ethnie								
	Kaukasier	29 / 33 (87,9%)	27 / 31 (87,1%)	0,992	0,584	1,683	2,8 (1,0 ; 2,8)	1,1 (1,0 ; 2,9)	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für " Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (ITT)**								
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	114 / 162 (70,4%)	62 / 78 (79,5%)	0,671	0,491	0,918	3,7 (2,9 ; 5,8)	2,9 (1,6 ; 3,7)	0,0674
	≥65 Jahre	396 / 485 (81,6%)	208 / 260 (80,0%)	0,867	0,733	1,026	3,5 (3,0 ; 3,7)	3,0 (2,6 ; 3,5)	
	Gewicht								
	<80 kg	213 / 276	107 / 146	0,921	0,729	1,162	3,7	3,5	0,4069

	(77,2%)	(73,3%)				(3,3 ; 4,6)	(2,6 ; 4,5)	
80 - <100 kg	227 / 287 (79,1%)	127 / 148 (85,8%)	0,722	0,580	0,899	3,3 (2,8 ; 4,3)	2,7 (2,0 ; 3,0)	
≥100 kg	66 / 80 (82,5%)	34 / 42 (81,0%)	0,813	0,534	1,238	3,0 (2,3 ; 4,2)	2,8 (1,5 ; 4,7)	
BMI								
<30 kg/m²	360 / 457 (78,8%)	189 / 241 (78,4%)	0,807	0,677	0,963	3,7 (3,3 ; 4,4)	2,9 (2,6 ; 3,5)	0,9280
≥30 kg/m²	128 / 163 (78,5%)	71 / 84 (84,5%)	0,808	0,603	1,083	3,0 (2,5 ; 3,7)	2,8 (2,1 ; 4,1)	
ALP								
<220 U/L	282 / 364 (77,5%)	140 / 179 (78,2%)	0,909	0,742	1,114	3,7 (3,3 ; 4,6)	3,5 (2,8 ; 4,9)	0,1279
≥220 U/L	228 / 283 (80,6%)	130 / 159 (81,8%)	0,695	0,559	0,865	3,1 (2,7 ; 3,5)	2,5 (1,7 ; 3,1)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	190 / 251 (75,7%)	98 / 126 (77,8%)	0,754	0,589	0,963	3,7 (3,0 ; 5,3)	3,0 (2,0 ; 3,5)	0,3005
Nein	320 / 396 (80,8%)	172 / 212 (81,1%)	0,864	0,717	1,040	3,4 (3,0 ; 3,7)	2,9 (2,5 ; 3,7)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	282 / 353 (79,9%)	143 / 174 (82,2%)	0,753	0,614	0,923	3,3 (2,8 ; 3,7)	2,8 (2,3 ; 3,5)	0,4712
Nein	228 / 294 (77,6%)	127 / 164 (77,4%)	0,877	0,705	1,090	3,7 (3,2 ; 4,6)	3,0 (2,6 ; 3,7)	

ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	452 / 562 (80,4%)	234 / 291 (80,4%)	0,834	0,712	0,977	3,6 (3,2 ; 4,1)	3,1 (2,7 ; 3,6)	0,4917
≥2	58 / 84 (69,0%)	36 / 46 (78,3%)	0,711	0,467	1,082	2,8 (2,1 ; 4,2)	2,3 (1,2 ; 3,5)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	87 / 112 (77,7%)	33 / 45 (73,3%)	1,065	0,713	1,591	3,8 (3,0 ; 5,4)	5,7 (2,6 ; 8,5)	0,2436
2	220 / 272 (80,9%)	130 / 160 (81,3%)	0,851	0,685	1,057	3,6 (3,2 ; 4,2)	2,8 (2,2 ; 3,5)	
3	158 / 205 (77,1%)	82 / 101 (81,2%)	0,661	0,503	0,867	3,1 (2,8 ; 4,4)	2,8 (2,0 ; 3,4)	
4	44 / 55 (80,0%)	24 / 31 (77,4%)	0,814	0,489	1,357	3,0 (1,8 ; 3,9)	3,0 (1,6 ; 4,6)	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	17 / 19 (89,5%)	7 / 8 (87,5%)	1,127	0,454	2,797	1,9 (1,6 ; 6,5)	5,8 (0,5 ; 8,5)	0,2232
Nein	493 / 628 (78,5%)	263 / 330 (79,7%)	0,808	0,695	0,939	3,5 (3,2 ; 3,9)	2,9 (2,6 ; 3,5)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	224 / 287 (78,0%)	123 / 155 (79,4%)	0,789	0,633	0,984	4,3 (3,3 ; 5,7)	3,5 (2,8 ; 4,6)	0,6821
Nein (WHO 0-1)	286 / 360 (79,4%)	147 / 183 (80,3%)	0,836	0,685	1,021	3,2 (2,8 ; 3,6)	2,7 (2,2 ; 3,2)	

Ethnie								
Kaukasier	483 / 608 (79,4%)	258 / 321 (80,4%)	0,803	0,690	0,935	3,3 (3,0 ; 3,7)	2,9 (2,6 ; 3,5)	0,7651
Andere	27 / 39 (69,2%)	12 / 17 (70,6%)	0,984	0,489	1,977	6,0 (3,5 ; 11,1)	4,3 (0,8 ; 18,7)	

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE60.1.5.1.1, DE60.1.5.2.1, DE61.1.5.1.1, DE61.1.5.2.1, DE20.1.5.1.1, DE20.1.5.2.1, DE62.1.5.1.1, DE62.1.5.2.1

Tabelle 4-64**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" (ITT)**							
BC1-06 (15. Juli 2011)		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	61 / 158 (38,6%)	33 / 73 (45,2%)	0,650	0,423	1,000	16,8 (9,0 ; 19,6)	7,2 (5,6 ; 29,0)	0,8545
	≥65 Jahre	125 / 456 (27,4%)	72 / 234 (30,8%)	0,671	0,501	0,898	18,0 (14,1 ; NE)	17,5 (8,4 ; NE)	
	Gewicht								
	<80 kg	77 / 261 (29,5%)	44 / 132 (33,3%)	0,655	0,452	0,950	16,8 (12,9 ; NE)	17,5 (6,9 ; NE)	0,8209
	80 - <100 kg	82 / 274 (29,9%)	46 / 134 (34,3%)	0,710	0,493	1,022	18,0 (14,1 ; NE)	19,5 (7,9 ; 29,0)	
	≥100 kg	27 / 75 (36,0%)	14 / 39 (35,9%)	0,650	0,335	1,263	19,6 (10,9 ; NE)	10,8 (6,4 ; NE)	
	BMI								
	<30 kg/m²	136 / 434 (31,3%)	76 / 216 (35,2%)	0,657	0,495	0,872	17,1 (13,6 ; 19,8)	11,2 (7,3 ; 23,7)	0,5386
	≥30 kg/m²	45 / 153 (29,4%)	24 / 78 (30,8%)	0,766	0,465	1,262	16,5 (13,0 ; NE)	NE	

ALP								
<220 U/L	106 / 348 (30,5%)	66 / 169 (39,1%)	0,657	0,482	0,896	18,0 (15,6 ; NE)	17,5 (7,9 ; 29,0)	0,6292
≥220 U/L	80 / 266 (30,1%)	39 / 138 (28,3%)	0,682	0,463	1,006	16,8 (11,3 ; 19,8)	NE	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	50 / 250 (20,0%)	38 / 124 (30,6%)	0,497	0,324	0,762	19,6 (16,8 ; NE)	29,0 (7,9 ; 29,0)	0,0646
Nein	136 / 364 (37,4%)	67 / 183 (36,6%)	0,786	0,586	1,054	12,9 (10,9 ; 17,1)	10,8 (6,7 ; 23,7)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	124 / 352 (35,2%)	68 / 174 (39,1%)	0,651	0,483	0,878	16,5 (12,1 ; 19,6)	8,4 (6,5 ; 23,7)	0,8458
Nein	62 / 262 (23,7%)	37 / 133 (27,8%)	0,694	0,459	1,048	18,0 (14,7 ; NE)	19,5 (17,5 ; 29,0)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	173 / 536 (32,3%)	94 / 265 (35,5%)	0,686	0,534	0,883	16,8 (13,6 ; 19,6)	17,5 (7,9 ; 23,7)	0,6099
≥2	13 / 77 (16,9%)	11 / 41 (26,8%)	0,503	0,218	1,159	NE	29,0 (6,9 ; 29,0)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								

1	30 / 100 (30,0%)	20 / 38 (52,6%)	0,528	0,296	0,942	NE	17,5 (6,7 ; 29,0)	0,0121
2	78 / 262 (29,8%)	57 / 147 (38,8%)	0,546	0,387	0,772	18,0 (13,6 ; NE)	7,9 (6,5 ; NE)	
3	68 / 195 (34,9%)	26 / 91 (28,6%)	0,856	0,543	1,348	13,6 (12,0 ; 16,8)	NE	
4	10 / 54 (18,5%)	2 / 30 (6,7%)	2,521	0,551	11,540	17,0 (14,7 ; NE)	NE	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	2 / 12 (16,7%)	0 / 2	11199735	0,000	NE	NE	NE	0,9766
Nein	184 / 602 (30,6%)	105 / 305 (34,4%)	0,674	0,530	0,859	17,0 (13,8 ; 19,6)	17,5 (7,9 ; 29,0)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	68 / 269 (25,3%)	47 / 139 (33,8%)	0,521	0,358	0,757	18,5 (16,8 ; NE)	19,5 (9,0 ; 23,7)	0,1444
Nein (WHO 0-1)	118 / 345 (34,2%)	58 / 168 (34,5%)	0,783	0,570	1,075	13,6 (11,8 ; 19,8)	8,1 (7,2 ; 29,0)	
Ethnie								
Kaukasier	176 / 575 (30,6%)	98 / 290 (33,8%)	0,680	0,530	0,873	17,0 (13,6 ; 19,6)	17,5 (8,1 ; 23,7)	0,5986
Andere	10 / 39	7 / 17	0,523	0,199	1,376	NE	7,9	

		(25,6%)	(41,2%)					(5,0 ; NE)	
Studie	**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" (ITT)**								
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	3 / 4 (75,0%)	2 / 5 (40,0%)	0,420	0,057	3,109	8,1 (3,2 ; 9,4)	2,8 (0,9 ; NE)	0,6954
	≥65 Jahre	12 / 29 (41,4%)	14 / 26 (53,8%)	0,591	0,272	1,286	10,6 (5,8 ; NE)	7,6 (3,5 ; 9,7)	
	Gewicht								
	<80 kg	5 / 15 (33,3%)	7 / 14 (50,0%)	0,408	0,129	1,296	NE	7,6 (2,5 ; 9,0)	0,2584
	80 - <100 kg	7 / 13 (53,8%)	7 / 14 (50,0%)	0,665	0,231	1,914	9,4 (3,5 ; NE)	8,1 (2,8 ; 12,0)	
	≥100 kg	3 / 5 (60,0%)	2 / 3 (66,7%)	1,299	0,210	8,032	11,0 (2,3 ; NE)	7,4 (6,4 ; NE)	
	BMI								
	<30 kg/m²	7 / 23 (30,4%)	12 / 25 (48,0%)	0,409	0,159	1,055	NE	8,1 (2,8 ; 12,0)	0,2352
	≥30 kg/m²	8 / 10 (80,0%)	4 / 6 (66,7%)	1,066	0,319	3,560	6,9 (4,8 ; 10,6)	7,4 (2,1 ; NE)	
	ALP								
	<220 U/L	6 / 16 (37,5%)	6 / 10 (60,0%)	0,287	0,091	0,909	NE	9,0 (2,5 ; 12,0)	0,0758

≥220 U/L	9 / 17 (52,9%)	10 / 21 (47,6%)	1,182	0,473	2,956	5,8 (3,5 ; 6,9)	7,6 (2,8 ; NE)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	0 / 1	0 / 2	NE	NE	NE	NE	NE	ND
Nein	15 / 32 (46,9%)	16 / 29 (55,2%)	0,570	0,281	1,157	9,4 (5,8 ; NE)	7,6 (2,8 ; 9,7)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	1 / 1 (100,0%)	0 / 0	NE	NE	NE	NE	3,5 (NE ; NE)	ND
Nein	14 / 32 (43,8%)	16 / 31 (51,6%)	0,565	0,274	1,163	10,6 (6,2 ; NE)	7,6 (3,5 ; 9,7)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	10 / 26 (38,5%)	14 / 26 (53,8%)	0,384	0,168	0,880	11,0 (6,9 ; NE)	7,6 (3,5 ; 9,7)	0,0106
≥2	5 / 7 (71,4%)	2 / 5 (40,0%)	2,102	0,406	10,884	4,8 (2,3 ; 6,2)	NE	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	4 / 12 (33,3%)	2 / 7 (28,6%)	0,995	0,181	5,475	10,6 (6,7 ; NE)	9,7 (7,6 ; NE)	0,7846
2	5 / 10 (50,0%)	9 / 13 (69,2%)	0,391	0,125	1,225	10,2 (3,5 ; NE)	6,9 (2,8 ; 9,0)	
3	5 / 10 (50,0%)	5 / 10 (50,0%)	0,639	0,184	2,221	5,5 (3,2 ; NE)	2,8 (1,8 ; NE)	

	4	1 / 1 (100,0%)	0 / 1	NE	NE	NE	6,9 (NE ; NE)	NE	
	Schmerzen zum Beginn								
	Ja	5 / 7 (71,4%)	3 / 6 (50,0%)	1,044	0,226	4,826	9,4 (4,8 ; 10,6)	9,3 (7,6 ; 9,7)	0,1952
	Nein	10 / 26 (38,5%)	13 / 25 (52,0%)	0,477	0,209	1,092	11,0 (5,8 ; NE)	6,4 (2,8 ; 12,0)	
	Opiattherapie zum Beginn								
	Ja (WHO 2-3)	11 / 18 (61,1%)	7 / 16 (43,8%)	0,693	0,252	1,903	9,4 (5,8 ; NE)	7,6 (6,4 ; 9,7)	0,4577
	Nein (WHO 0-1)	4 / 15 (26,7%)	9 / 15 (60,0%)	0,381	0,117	1,245	NE	3,5 (2,1 ; 12,0)	
	Ethnie								
	Kaukasier	15 / 33 (45,5%)	16 / 31 (51,6%)	0,597	0,294	1,213	9,4 (5,8 ; NE)	7,6 (3,5 ; 9,7)	ND
Studie		**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" (ITT)**							
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	64 / 162 (39,5%)	35 / 78 (44,9%)	0,641	0,422	0,973	12,1 (9,0 ; 19,6)	6,7 (5,6 ; 29,0)	0,9682
	≥65 Jahre	137 / 485 (28,2%)	86 / 260 (33,1%)	0,637	0,486	0,835	18,0 (14,1 ; NE)	11,2 (8,1 ; NE)	

Gewicht								
<80 kg	82 / 276 (29,7%)	51 / 146 (34,9%)	0,613	0,431	0,870	16,8 (12,9 ; NE)	8,4 (6,9 ; NE)	0,6170
80 - <100 kg	89 / 287 (31,0%)	53 / 148 (35,8%)	0,678	0,481	0,956	17,1 (14,1 ; NE)	12,0 (8,1 ; 23,7)	
≥100 kg	30 / 80 (37,5%)	16 / 42 (38,1%)	0,678	0,364	1,262	13,8 (10,9 ; NE)	7,9 (6,4 ; NE)	
BMI								
<30 kg/m²	143 / 457 (31,3%)	88 / 241 (36,5%)	0,618	0,473	0,807	17,1 (13,6 ; 19,8)	10,2 (7,6 ; 19,5)	0,3242
≥30 kg/m²	53 / 163 (32,5%)	28 / 84 (33,3%)	0,786	0,496	1,246	14,1 (12,0 ; NE)	10,8 (7,9 ; NE)	
ALP								
<220 U/L	112 / 364 (30,8%)	72 / 179 (40,2%)	0,622	0,462	0,838	18,0 (13,8 ; NE)	11,2 (7,9 ; 23,7)	0,5373
≥220 U/L	89 / 283 (31,4%)	49 / 159 (30,8%)	0,678	0,476	0,965	14,7 (11,0 ; 19,8)	8,1 (7,4 ; NE)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	50 / 251 (19,9%)	38 / 126 (30,2%)	0,501	0,327	0,769	19,6 (16,8 ; NE)	29,0 (7,9 ; 29,0)	0,1111
Nein	151 / 396 (38,1%)	83 / 212 (39,2%)	0,732	0,560	0,958	12,2 (10,6 ; 17,1)	9,0 (6,7 ; 17,5)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	125 / 353	68 / 174	0,656	0,487	0,884	16,5	8,4	0,7855

	(35,4%)	(39,1%)				(12,0 ; 19,6)	(6,5 ; 23,7)	
Nein	76 / 294 (25,9%)	53 / 164 (32,3%)	0,612	0,429	0,872	18,0 (14,7 ; NE)	17,5 (8,1 ; 29,0)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	183 / 562 (32,6%)	108 / 291 (37,1%)	0,643	0,507	0,817	16,8 (13,6 ; 19,6)	10,2 (7,9 ; 23,7)	0,9130
≥2	18 / 84 (21,4%)	13 / 46 (28,3%)	0,659	0,315	1,376	NE	29,0 (6,9 ; 29,0)	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]								
1	34 / 112 (30,4%)	22 / 45 (48,9%)	0,558	0,323	0,964	NE	17,5 (7,6 ; 29,0)	0,0182
2	83 / 272 (30,5%)	66 / 160 (41,3%)	0,518	0,373	0,718	18,0 (13,6 ; NE)	7,9 (6,5 ; 12,0)	
3	73 / 205 (35,6%)	31 / 101 (30,7%)	0,815	0,534	1,243	13,6 (9,8 ; 16,8)	NE	
4	11 / 55 (20,0%)	2 / 31 (6,5%)	2,745	0,607	12,426	17,0 (14,7 ; NE)	NE	
Schmerzen zum Beginn								
Ja	7 / 19 (36,8%)	3 / 8 (37,5%)	0,652	0,159	2,680	NE	9,7 (7,6 ; NE)	0,6359
Nein	194 / 628 (30,9%)	118 / 330 (35,8%)	0,643	0,511	0,810	17,0 (13,8 ; 19,6)	10,8 (7,9 ; 23,7)	

	Opiattherapie zum Beginn							
	Ja (WHO 2-3)	79 / 287 (27,5%)	54 / 155 (34,8%)	0,530	0,374	0,752	18,0 (16,5 ; NE)	11,2 (8,4 ; 23,7)	0,2555
	Nein (WHO 0-1)	122 / 360 (33,9%)	67 / 183 (36,6%)	0,731	0,542	0,988	13,6 (11,8 ; 19,8)	8,1 (7,2 ; 29,0)	
	Ethnie								
	Kaukasier	191 / 608 (31,4%)	114 / 321 (35,5%)	0,652	0,516	0,824	17,0 (13,6 ; 19,6)	10,8 (7,9 ; 23,7)	0,6605
	Andere	10 / 39 (25,6%)	7 / 17 (41,2%)	0,523	0,199	1,376	NE	7,9 (5,0 ; NE)	0,6170

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE61.1.8.2.1, DE20.1.8.2.1, DE62.1.8.2.1

Tabelle 4-65**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Beginn der Opiatherapie " (ITT)**							
BC1-06 (15. Juli 2011)		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)	
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	27 / 158 (17,1%)	13 / 73 (17,8%)	0,773	0,398	1,499	NE	NE	0,5540
	≥65 Jahre	69 / 456 (15,1%)	57 / 234 (24,4%)	0,579	0,408	0,823	NE	6,3 (4,4 ; NE)	
	Gewicht								

<80 kg	38 / 261 (14,6%)	30 / 132 (22,7%)	0,644	0,399	1,041	NE	5,8 (3,7 ; NE)	0,1531
80 - <100 kg	52 / 274 (19,0%)	27 / 134 (20,1%)	0,857	0,538	1,364	NE	NE	
≥100 kg	6 / 75 (8,0%)	13 / 39 (33,3%)	0,201	0,076	0,535	NE	1,6 (1,0 ; NE)	
BMI								
<30 kg/m²	71 / 434 (16,4%)	48 / 216 (22,2%)	0,699	0,485	1,009	NE	6,9 (4,3 ; NE)	0,0830
≥30 kg/m²	16 / 153 (10,5%)	20 / 78 (25,6%)	0,360	0,186	0,696	NE	4,9 (3,3 ; NE)	
ALP								
<220 U/L	59 / 348 (17,0%)	35 / 169 (20,7%)	0,767	0,505	1,165	NE	NE	0,1496
≥220 U/L	37 / 266 (13,9%)	35 / 138 (25,4%)	0,470	0,295	0,749	NE	4,4 (2,7 ; 7,1)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	31 / 250 (12,4%)	22 / 124 (17,7%)	0,704	0,408	1,216	NE	NE	0,5827
Nein	65 / 364 (17,9%)	48 / 183 (26,2%)	0,565	0,389	0,822	NE	5,0 (3,5 ; 7,2)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	55 / 352 (15,6%)	40 / 174 (23,0%)	0,642	0,427	0,966	NE	4,9 (3,7 ; NE)	0,8678
Nein	41 / 262 (15,6%)	30 / 133 (22,6%)	0,600	0,375	0,962	NE	NE	

ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	89 / 536 (16,6%)	63 / 265 (23,8%)	0,636	0,460	0,878	NE	6,9 (4,9 ; NE)	0,7534
≥2	7 / 77 (9,1%)	7 / 41 (17,1%)	0,552	0,193	1,583	NE	4,4 (1,0 ; NE)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	15 / 100 (15,0%)	7 / 38 (18,4%)	0,728	0,297	1,786	NE	NE	0,6069
2	44 / 262 (16,8%)	32 / 147 (21,8%)	0,696	0,441	1,099	NE	NE	
3	30 / 195 (15,4%)	25 / 91 (27,5%)	0,566	0,332	0,965	NE	4,1 (1,6 ; NE)	
4	7 / 54 (13,0%)	6 / 30 (20,0%)	0,511	0,168	1,552	NE	4,9 (1,7 ; NE)	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	2 / 12 (16,7%)	1 / 2 (50,0%)	0,285	0,025	3,219	NE	NE	0,6148
Nein	94 / 602 (15,6%)	69 / 305 (22,6%)	0,639	0,468	0,873	NE	6,9 (4,4 ; NE)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	96 / 269 (35,7%)	70 / 139 (50,4%)	0,621	0,456	0,845	NE	6,9 (4,7 ; NE)	ND
Nein (WHO 0-1)	0 / 345	0 / 168	NE	NE	NE	NE	NE	
Ethnie								

	Kaukasier	93 / 575 (16,2%)	67 / 290 (23,1%)	0,626	0,457	0,858	NE	6,3 (4,4 ; NE)	0,7555
	Andere	3 / 39 (7,7%)	3 / 17 (17,6%)	0,461	0,092	2,299	NE	NE	
Studie	**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Beginn der Opiatherapie " (ITT)**								
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	0 / 4 (0,0%)	2 / 5 (40,0%)	0,000	0,000	NE	NE	0,1 (0,1 ; 0,2)	0,9967
	≥65 Jahre	7 / 29 (24,1%)	8 / 26 (30,8%)	0,531	0,190	1,484	4,9 (1,0 ; NE)	3,4 (1,6 ; 7,2)	
	Gewicht								
	<80 kg	2 / 15 (13,3%)	5 / 14 (35,7%)	0,253	0,047	1,353	NE	3,7 (0,5 ; 7,2)	0,5219
	80 - <100 kg	3 / 13 (23,1%)	5 / 14 (35,7%)	0,396	0,093	1,692	5,3 (0,6 ; NE)	1,6 (0,1 ; 12,2)	
	≥100 kg	2 / 5 (40,0%)	0 / 3	NE	NE	NE	2,4 (0,3 ; 4,5)	NE	
	BMI								
	<30 kg/m²	4 / 23 (17,4%)	9 / 25 (36,0%)	0,312	0,094	1,040	NE	2,8 (0,5 ; 3,7)	0,9943
	≥30 kg/m²	3 / 10 (30,0%)	1 / 6 (16,7%)	0,933	0,095	9,204	4,5 (0,3 ; NE)	12,2 (NE ; NE)	
	ALP								

<220 U/L	4 / 16 (25,0%)	6 / 10 (60,0%)	0,345	0,095	1,249	NE	3,4 (2,8 ; 5,8)	0,9319
≥220 U/L	3 / 17 (17,6%)	4 / 21 (19,0%)	0,478	0,106	2,159	1,0 (0,5 ; NE)	1,0 (0,1 ; 7,2)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	0 / 1	1 / 2 (50,0%)	NE	NE	NE	NE	1,6 (NE ; NE)	ND
Nein	7 / 32 (21,9%)	9 / 29 (31,0%)	0,395	0,145	1,075	5,3 (1,0 ; NE)	3,1 (0,5 ; 5,8)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	1 / 1 (100,0%)	0 / 0	NE	NE	NE	NE	0,6 (NE ; NE)	ND
Nein	6 / 32 (18,8%)	10 / 31 (32,3%)	0,333	0,119	0,933	NE	3,0 (0,5 ; 5,8)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	5 / 26 (19,2%)	10 / 26 (38,5%)	0,277	0,093	0,828	NE	3,0 (0,5 ; 5,8)	ND
≥2	2 / 7 (28,6%)	0 / 5	NE	NE	NE	0,6 (0,5 ; 0,6)	NE	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	3 / 12 (25,0%)	3 / 7 (42,9%)	0,410	0,082	2,044	NE	5,8 (1,6 ; 12,2)	0,8134
2	3 / 10 (30,0%)	5 / 13 (38,5%)	0,538	0,127	2,283	2,1	3,1	

						(0,3 ; NE)	(0,2 ; 7,2)	
	3	1 / 10 (10,0%)	2 / 10 (20,0%)	1,414	0,085	23,573	1,0 (NE ; NE)	1,4 (0,1 ; 2,8)	
	4	0 / 1	0 / 1	NE	NE	NE	NE	NE	
	Schmerzen zu Beginn								
	Ja	2 / 7 (28,6%)	4 / 6 (66,7%)	0,393	0,071	2,173	NE	4,8 (0,2 ; 12,2)	0,6680
	Nein	5 / 26 (19,2%)	6 / 25 (24,0%)	0,418	0,124	1,404	5,3 (0,6 ; NE)	2,2 (0,5 ; 3,1)	
	Opiattherapie zum Beginn								
	Ja (WHO 2-3)	7 / 18 (38,9%)	10 / 16 (62,5%)	0,384	0,144	1,025	5,3 (1,0 ; NE)	3,0 (0,5 ; 5,8)	ND
	Nein (WHO 0-1)	0 / 15	0 / 15	NE	NE	NE	NE	NE	
	Ethnie								
	Kaukasier	7 / 33 (21,2%)	10 / 31 (32,3%)	0,384	0,144	1,025	3,0 (0,5 ; 5,8)	3,0 (0,5 ; 5,8)	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Beginn der Opiatherapie " (ITT)**								
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate)		
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	27 / 162 (16,7%)	15 / 78 (19,2%)	0,662	0,352	1,246	NE	5,0 (1,4 ; NE)	0,8029
	≥65 Jahre	76 / 485 (15,7%)	65 / 260 (25,0%)	0,568	0,407	0,791	NE	6,1 (4,3 ; NE)	

Gewicht								
<80 kg	40 / 276 (14,5%)	35 / 146 (24,0%)	0,591	0,375	0,932	NE	5,6 (3,7 ; NE)	0,3176
80 - <100 kg	55 / 287 (19,2%)	32 / 148 (21,6%)	0,770	0,498	1,191	NE	12,2 (4,7 ; NE)	
≥100 kg	8 / 80 (10,0%)	13 / 42 (31,0%)	0,257	0,106	0,626	NE	1,6 (1,0 ; NE)	
BMI								
<30 kg/m²	75 / 457 (16,4%)	57 / 241 (23,7%)	0,633	0,448	0,895	NE	5,8 (4,1 ; NE)	0,2136
≥30 kg/m²	19 / 163 (11,7%)	21 / 84 (25,0%)	0,402	0,216	0,749	NE	7,1 (3,3 ; NE)	
ALP								
<220 U/L	63 / 364 (17,3%)	41 / 179 (22,9%)	0,706	0,477	1,047	NE	NE	0,1645
≥220 U/L	40 / 283 (14,1%)	39 / 159 (24,5%)	0,465	0,298	0,725	NE	4,4 (2,3 ; 7,1)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	31 / 251 (12,4%)	23 / 126 (18,3%)	0,680	0,396	1,166	NE	NE	0,5211
Nein	72 / 396 (18,2%)	57 / 212 (26,9%)	0,537	0,379	0,761	NE	4,4 (3,5 ; 6,3)	
Frühere Docetaxel-Therapie								
Ja	56 / 353 (15,9%)	40 / 174 (23,0%)	0,654	0,436	0,983	NE	4,9 (3,7 ; NE)	0,5131
Nein	47 / 294	40 / 164	0,529	0,347	0,807	NE	7,1	

	(16,0%)	(24,4%)					(4,3 ; NE)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	94 / 562 (16,7%)	73 / 291 (25,1%)	0,586	0,432	0,796	NE	6,1 (4,3 ; NE)	0,8041
≥2	9 / 84 (10,7%)	7 / 46 (15,2%)	0,713	0,265	1,924	NE	4,4 (1,0 ; NE)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn[a]								
1	18 / 112 (16,1%)	10 / 45 (22,2%)	0,616	0,284	1,335	NE	NE	0,7370
2	47 / 272 (17,3%)	37 / 160 (23,1%)	0,659	0,428	1,014	NE	7,1 (3,5 ; NE)	
3	31 / 205 (15,1%)	27 / 101 (26,7%)	0,553	0,330	0,929	NE	3,5 (1,6 ; NE)	
4	7 / 55 (12,7%)	6 / 31 (19,4%)	0,511	0,168	1,552	NE	4,9 (1,7 ; NE)	
Schmerzen zu Beginn								
Ja	4 / 19 (21,1%)	5 / 8 (62,5%)	0,219	0,058	0,825	NE	6,0 (3,7 ; 12,2)	0,1876
Nein	99 / 628 (15,8%)	75 / 330 (22,7%)	0,620	0,459	0,838	NE	5,8 (4,3 ; NE)	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	103 / 287 (35,9%)	80 / 155 (51,6%)	0,589	0,440	0,790	NE	5,8 (4,3 ; NE)	ND
Nein (WHO 0-1)	0 / 360	0 / 183	NE	NE	NE	NE	NE	

	Ethnie							
	Kaukasier	100 / 608 (16,4%)	77 / 321 (24,0%)	0,593	0,440	0,799	NE	5,6 (4,3 ; NE)	0,8078
	Andere	3 / 39 (7,7%)	3 / 17 (17,6%)	0,461	0,092	2,299	NE	NE	

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse Tabellen DE61.1.7.2.1, DE20.1.7.2.1, DE62.1.7.2.1

Tabelle 4-66**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation)**						
BC1-06 (15. Juli 2011)	Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter							
	<65 Jahre	140/153 (91,5%)	68/71 (95,8%)	0,475	0,131	1,723	0,258	0,908
	≥65 Jahre	418/447 (93,5%)	222/230 (96,5%)	0,519	0,234	1,155	0,108	
	Gewicht							
	<80 kg	237/253 (93,7%)	124/129 (96,1%)	0,597	0,214	1,669	0,326	0,631
	80 - <100 kg	251/268 (93,7%)	127/132 (96,2%)	0,581	0,210	1,612	0,297	
	≥100 kg	66/75 (88,0%)	37/38 (97,4%)	0,198	0,024	1,626	0,132	

BMI							
<30 kg/m²	393/423 (92,9%)	205/212 (96,7%)	0,447	0,193	1,036	0,060	0,944
≥30 kg/m²	140/152 (92,1%)	74/77 (96,1%)	0,473	0,129	1,729	0,258	
ALP							
<220 U/L	312/345 (90,4%)	155/165 (93,9%)	0,610	0,293	1,270	0,186	0,326
≥220 U/L	246/255 (96,5%)	135/136 (99,3%)	0,202	0,025	1,615	0,132	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	232/244 (95,1%)	116/120 (96,7%)	0,667	0,210	2,112	0,491	0,563
Nein	326/356 (91,6%)	174/181 (96,1%)	0,437	0,188	1,016	0,054	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	330/347 (95,1%)	168/171 (98,2%)	0,347	0,100	1,200	0,094	0,473
Nein	228/253 (90,1%)	122/130 (93,8%)	0,598	0,262	1,366	0,222	
ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	491/528 (93,0%)	250/260 (96,2%)	0,531	0,260	1,085	0,083	0,711
≥2	67/72 (93,1%)	39/40 (97,5%)	0,344	0,039	3,049	0,338	

Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	85/99 (85,9%)	33/37 (89,2%)	0,736	0,226	2,399	0,611	0,720
2	240/256 (93,8%)	139/145 (95,9%)	0,647	0,248	1,693	0,375	
3	181/192 (94,3%)	87/88 (98,9%)	0,189	0,024	1,488	0,114	
4	50/51 (98,0%)	30/30 (100,0%)	0,000	0,000	17E121	0,949	
Schmerzen zum Beginn							
Ja	11/12 (91,7%)	2/2 (100,0%)	0,000	0,000	15E202	0,970	0,982
Nein	547/588 (93,0%)	288/299 (96,3%)	0,510	0,258	1,006	0,052	
Opiattherapie zum Beginn							
Ja (WHO 2-3)	237/263 (90,1%)	131/138 (94,9%)	0,487	0,206	1,153	0,102	0,960
Nein (WHO 0-1)	321/337 (95,3%)	159/163 (97,5%)	0,505	0,166	1,535	0,228	
Ethnie							
Kaukasier	523/562 (93,1%)	273/284 (96,1%)	0,540	0,272	1,072	0,078	0,977
Andere	35/38 (92,1%)	17/17 (100,0%)	0,000	0,000	66E127	0,947	

Studie	**Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation)**						
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter							
	<65 Jahre	4/4 (100,0%)	5/5 (100,0%)	1,000	NE	NE		0,998
	≥65 Jahre	27/29 (93,1%)	25/26 (96,2%)	0,540	0,046	6,329	0,624	
	Gewicht							
	<80 kg	14/15 (93,3%)	14/14 (100,0%)	0,000	0,000	1E179	0,960	0,998
	80 - <100 kg	12/13 (92,3%)	13/14 (92,9%)	0,923	0,052	16,456	0,957	
	≥100 kg	5/5 (100,0%)	3/3 (100,0%)	1,000	NE	NE		
	BMI							
	<30 kg/m²	22/23 (95,7%)	24/25 (96,0%)	0,917	0,054	15,557	0,952	0,970
	≥30 kg/m²	9/10 (90,0%)	6/6 (100,0%)	0,000	0,000	23E122	0,949	
	ALP							
	<220 U/L	15/16 (93,8%)	9/10 (90,0%)	1,667	0,092	30,060	0,729	0,975
	≥220 U/L	16/17 (94,1%)	21/21 (100,0%)	0,000	0,000	35E165	0,957	

Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	1/1 (100,0%)	2/2 (100,0%)	1,000	NE	NE		0,998
Nein	30/32 (93,8%)	28/29 (96,6%)	0,536	0,046	6,240	0,618	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	1/1 (100,0%)	0/0	NE	NE	NE		ND
Nein	30/32 (93,8%)	30/31 (96,8%)	0,500	0,043	5,813	0,580	
ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	24/26 (92,3%)	25/26 (96,2%)	0,480	0,041	5,646	0,559	0,999
≥2	7/7 (100,0%)	5/5 (100,0%)	1,000	NE	NE		
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	11/12 (91,7%)	7/7 (100,0%)	0,000	0,000	13E123	0,949	1,000
2	9/10 (90,0%)	13/13 (100,0%)	0,000	0,000	3E165	0,956	
3	10/10 (100,0%)	9/10 (90,0%)	50447	0,000	12E185	0,959	
4	1/1	1/1	1,000	NE	NE		

		(100,0%)	(100,0%)					
	Schmerzen zum Beginn							
	Ja	6/7 (85,7%)	6/6 (100,0%)	0,000	0,000	52E184	0,961	0,968
	Nein	25/26 (96,2%)	24/25 (96,0%)	1,042	0,062	17,609	0,977	
	Opiattherapie zum Beginn							
	Ja (WHO 2-3)	16/18 (88,9%)	15/16 (93,8%)	0,533	0,044	6,508	0,622	0,999
	Nein (WHO 0-1)	15/15 (100,0%)	15/15 (100,0%)	1,000	NE	NE		
	Ethnie							
	Kaukasier	31/33 (93,9%)	30/31 (96,8%)	0,517	0,044	6,002	0,598	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation)**							
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter							
	<65 Jahre	144/157 (91,7%)	73/76 (96,1%)	0,455	0,126	1,648	0,231	0,855
	≥65 Jahre	445/476 (93,5%)	247/256 (96,5%)	0,523	0,245	1,116	0,094	
	Gewicht							

<80 kg	251/268 (93,7%)	138/143 (96,5%)	0,535	0,193	1,481	0,229	0,616
80 - <100 kg	263/281 (93,6%)	140/146 (95,9%)	0,626	0,243	1,613	0,332	
≥100 kg	71/80 (88,8%)	40/41 (97,6%)	0,197	0,024	1,614	0,130	
BMI							
<30 kg/m²	415/446 (93,0%)	229/237 (96,6%)	0,468	0,211	1,034	0,061	0,913
≥30 kg/m²	149/162 (92,0%)	80/83 (96,4%)	0,430	0,119	1,553	0,198	
ALP							
<220 U/L	327/361 (90,6%)	164/175 (93,7%)	0,645	0,319	1,306	0,223	0,227
≥220 U/L	262/272 (96,3%)	156/157 (99,4%)	0,168	0,021	1,325	0,090	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	233/245 (95,1%)	118/122 (96,7%)	0,658	0,208	2,085	0,477	0,574
Nein	356/388 (91,8%)	202/210 (96,2%)	0,441	0,199	0,974	0,043	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	331/348 (95,1%)	168/171 (98,2%)	0,348	0,101	1,203	0,095	0,515
Nein	258/285 (90,5%)	152/161 (94,4%)	0,566	0,259	1,235	0,153	

ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	515/554 (93,0%)	275/286 (96,2%)	0,528	0,266	1,048	0,068	0,699
≥2	74/79 (93,7%)	44/45 (97,8%)	0,336	0,038	2,973	0,327	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	96/111 (86,5%)	40/44 (90,9%)	0,640	0,200	2,048	0,452	0,947
2	249/266 (93,6%)	152/158 (96,2%)	0,578	0,223	1,498	0,259	
3	191/202 (94,6%)	96/98 (98,0%)	0,362	0,079	1,665	0,192	
4	51/52 (98,1%)	31/31 (100,0%)	0,000	0,000	5E121	0,949	
Schmerzen zum Beginn							
Ja	17/19 (89,5%)	8/8 (100,0%)	0,000	0,000	21E162	0,958	0,976
Nein	572/614 (93,2%)	312/324 (96,3%)	0,524	0,272	1,010	0,053	
Opiattherapie zum Beginn							
Ja (WHO 2-3)	253/281 (90,0%)	146/154 (94,8%)	0,495	0,220	1,115	0,090	0,971
Nein (WHO 0-1)	336/352	174/178	0,483	0,159	1,466	0,199	

	(95,5%)	(97,8%)					
Ethnie							
Kaukasier	554/595 (93,1%)	303/315 (96,2%)	0,535	0,277	1,034	0,063	0,977
Andere	35/38 (92,1%)	17/17 (100,0%)	NE	NE	NE		

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse, DE61-2.1.3.1, DE20-2.1.3.1, DE62-2.1.3.1

Tabelle 4-67**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für " Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4" (Sicherheitspopulation)**						
BC1-06 (15. Juli 2011)	Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
Alter							
<65 Jahre	85/153 (55,6%)	47/71 (66,2%)	0,638	0,355	1,147	0,133	0,586
≥65 Jahre	264/447 (59,1%)	150/230 (65,2%)	0,769	0,553	1,071	0,120	
Gewicht							
<80 kg	154/253 (60,9%)	81/129 (62,8%)	0,922	0,595	1,427	0,715	0,457
80 - <100 kg	156/268 (58,2%)	90/132 (68,2%)	0,650	0,419	1,009	0,055	
≥100 kg	38/75	24/38	0,599	0,269	1,333	0,209	

	(50,7%)	(63,2%)					
BMI							
<30 kg/m²	251/423 (59,3%)	138/212 (65,1%)	0,783	0,556	1,102	0,161	0,375
≥30 kg/m²	83/152 (54,6%)	52/77 (67,5%)	0,578	0,326	1,027	0,062	
ALP							
<220 U/L	169/345 (49,0%)	95/165 (57,6%)	0,708	0,487	1,028	0,070	0,690
≥220 U/L	180/255 (70,6%)	102/136 (75,0%)	0,800	0,499	1,283	0,355	
Begleittherapie mit Biphosphonaten							
Ja	141/244 (57,8%)	83/120 (69,2%)	0,610	0,384	0,970	0,037	0,316
Nein	208/356 (58,4%)	114/181 (63,0%)	0,826	0,572	1,193	0,309	
Frühere Docetaxel Therapie							
Ja	207/347 (59,7%)	123/171 (71,9%)	0,577	0,388	0,858	0,007	0,082
Nein	142/253 (56,1%)	74/130 (56,9%)	0,968	0,632	1,484	0,882	
ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	302/528 (57,2%)	166/260 (63,8%)	0,757	0,557	1,028	0,074	0,687

≥2	47/72 (65,3%)	30/40 (75,0%)	0,627	0,264	1,488	0,290	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	35/99 (35,4%)	12/37 (32,4%)	1,139	0,511	2,541	0,750	0,739
2	150/256 (58,6%)	98/145 (67,6%)	0,679	0,443	1,041	0,076	
3	128/192 (66,7%)	64/88 (72,7%)	0,750	0,430	1,309	0,311	
4	35/51 (68,6%)	22/30 (73,3%)	0,795	0,292	2,167	0,655	
Schmerzen zum Beginn							
Ja	6/12 (50,0%)	1/2 (50,0%)	1,000	0,050	19,963	1,000	0,841
Nein	343/588 (58,3%)	196/299 (65,6%)	0,736	0,551	0,983	0,038	
Opiattherapie zum Beginn							
Ja (WHO 2-3)	135/263 (51,3%)	90/138 (65,2%)	0,563	0,368	0,861	0,008	0,103
Nein (WHO 0-1)	214/337 (63,5%)	107/163 (65,6%)	0,911	0,615	1,348	0,640	
Ethnie							
Kaukasier	325/562 (57,8%)	186/284 (65,5%)	0,723	0,537	0,972	0,032	0,681

	Andere	24/38 (63,2%)	11/17 (64,7%)	0,935	0,284	3,084	0,912	
Studie	**Subgruppenanalyse für " Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4" (Sicherheitspopulation)**							
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter							
	<65 Jahre	0/4	1/5 (20,0%)	0,000	0,000	58E113	0,944	0,972
	≥65 Jahre	5/29 (17,2%)	3/26 (11,5%)	1,597	0,342	7,459	0,552	
	Gewicht							
	<80 kg	2/15 (13,3%)	3/14 (21,4%)	0,564	0,079	4,009	0,567	0,681
	80 - <100 kg	2/13 (15,4%)	1/14 (7,1%)	2,364	0,188	29,707	0,505	
	≥100 kg	1/5 (20,0%)	0/3	17556	0,000	3E134	0,949	
	BMI							
	<30 kg/m²	4/23 (17,4%)	4/25 (16,0%)	1,105	0,242	5,046	0,897	0,980
	≥30 kg/m²	1/10 (10,0%)	0/6	14964	0,000	51E130	0,949	
	ALP							
	<220 U/L	0/16	0/10	NE	NE	NE		0,999

≥220 U/L	5/17 (29,4%)	4/21 (19,0%)	1,771	0,392	8,001	0,458	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	0/1	0/2	NE	NE	NE		1,000
Nein	5/32 (15,6%)	4/29 (13,8%)	1,157	0,279	4,802	0,840	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	0/1	0/0	NE	NE	NE		ND
Nein	5/32 (15,6%)	4/31 (12,9%)	1,250	0,302	5,166	0,758	
ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	4/26 (15,4%)	2/26 (7,7%)	2,182	0,363	13,110	0,394	0,198
≥2	1/7 (14,3%)	2/5 (40,0%)	0,250	0,016	3,997	0,327	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	2/12 (16,7%)	1/7 (14,3%)	1,200	0,089	16,239	0,891	0,997
2	0/10	0/13	NE	NE	NE		
3	3/10 (30,0%)	2/10 (20,0%)	1,714	0,219	13,405	0,608	
4	0/1	1/1 (100,0%)	0,000	0,000	87E110	0,896	

	Schmerzen zum Beginn						
	Ja	0/7	0/6	NE	NE	NE	1,000
	Nein	5/26 (19,2%)	4/25 (16,0%)	1,250	0,294	5,314	0,763
	Opiattherapie zum Beginn						
	Ja (WHO 2-3)	1/18 (5,6%)	2/16 (12,5%)	0,412	0,034	5,029	0,487	0,274
	Nein (WHO 0-1)	4/15 (26,7%)	2/15 (13,3%)	2,364	0,361	15,455	0,369
	Ethnie						
	Kaukasier	5/33 (15,2%)	4/31 (12,9%)	1,205	0,292	4,972	0,796	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für " Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4" (Sicherheitspopulation)**						
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter							
	<65 Jahre	85/157 (54,1%)	48/76 (63,2%)	0,689	0,393	1,208	0,193	0,464
	≥65 Jahre	269/476 (56,5%)	153/256 (59,8%)	0,875	0,643	1,191	0,396
	Gewicht							
	<80 kg	156/268 (58,2%)	84/143 (58,7%)	0,978	0,648	1,477	0,917	0,609

80 - <100 kg	158/281 (56,2%)	91/146 (62,3%)	0,776	0,516	1,169	0,226	
≥100 kg	39/80 (48,8%)	24/41 (58,5%)	0,674	0,315	1,441	0,309	
BMI							
<30 kg/m²	255/446 (57,2%)	142/237 (59,9%)	0,893	0,648	1,231	0,490	0,303
≥30 kg/m²	84/162 (51,9%)	52/83 (62,7%)	0,642	0,374	1,103	0,108	
ALP							
<220 U/L	169/361 (46,8%)	95/175 (54,3%)	0,741	0,516	1,065	0,105	0,255
≥220 U/L	185/272 (68,0%)	106/157 (67,5%)	1,023	0,672	1,557	0,915	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	141/245 (57,6%)	83/122 (68,0%)	0,637	0,403	1,006	0,053	0,170
Nein	213/388 (54,9%)	118/210 (56,2%)	0,949	0,677	1,331	0,762	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	207/348 (59,5%)	123/171 (71,9%)	0,573	0,385	0,852	0,006	0,016
Nein	147/285 (51,6%)	78/161 (48,4%)	1,133	0,770	1,669	0,525	
ECOG-PS zum Therapiebeginn							

0 bis 1	306/555 (55,1%)	168/286 (58,7%)	0,863	0,647	1,152	0,318	0,509
≥2	48/78 (61,5%)	32/45 (71,1%)	0,650	0,295	1,432	0,285	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	37/111 (33,3%)	13/44 (29,5%)	1,192	0,559	2,545	0,649	0,794
2	150/266 (56,4%)	98/158 (62,0%)	0,792	0,529	1,184	0,255	
3	131/202 (64,9%)	66/98 (67,3%)	0,895	0,536	1,492	0,670	
4	35/52 (67,3%)	23/31 (74,2%)	0,716	0,266	1,930	0,509	
Schmerzen zum Beginn							
Ja	6/19 (31,6%)	1/8 (12,5%)	3,231	0,321	32,473	0,319	0,244
Nein	348/614 (56,7%)	200/324 (61,7%)	0,811	0,616	1,068	0,136	
Opiattherapie zum Beginn							
Ja (WHO 2-3)	136/281 (48,4%)	92/154 (59,7%)	0,632	0,425	0,941	0,024	0,078
Nein (WHO 0-1)	218/352 (61,9%)	109/178 (61,2%)	1,030	0,711	1,492	0,876	
Ethnie							

Kaukasier	330/595 (55,5%)	190/315 (60,3%)	0,819	0,621	1,081	0,159	0,832
Andere	24/38 (63,2%)	11/17 (64,7%)	0,935	0,284	3,084	0,912	

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse, DE61-2.2.3.1, DE20-2.2.3.1, DE62-2.2.3.1

Tabelle 4-68**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation)**						
BC1-06 (15. Juli 2011)		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)	Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter							
	<65 Jahre	71/153 (46,4%)	47/71 (66,2%)	0,442	0,246	0,794	0,006	0,289
	≥65 Jahre	210/447 (47,0%)	134/230 (58,3%)	0,635	0,460	0,875	0,006	
	Gewicht							
	<80 kg	120/253 (47,4%)	73/129 (56,6%)	0,692	0,452	1,061	0,091	0,390
	80 - <100 kg	133/268 (49,6%)	83/132 (62,9%)	0,582	0,380	0,891	0,013	
	≥100 kg	27/75 (36,0%)	23/38 (60,5%)	0,367	0,164	0,819	0,014	

BMI							
<30 kg/m²	202/423 (47,8%)	128/212 (60,4%)	0,600	0,429	0,838	0,003	0,655
≥30 kg/m²	66/152 (43,4%)	46/77 (59,7%)	0,517	0,296	0,903	0,020	
ALP							
<220 U/L	138/345 (40,0%)	81/165 (49,1%)	0,691	0,476	1,004	0,053	0,174
≥220 U/L	143/255 (56,1%)	100/136 (73,5%)	0,460	0,292	0,724	<,001	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	109/244 (44,7%)	69/120 (57,5%)	0,597	0,384	0,928	0,022	0,903
Nein	172/356 (48,3%)	112/181 (61,9%)	0,576	0,400	0,830	0,003	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	171/347 (49,3%)	111/171 (64,9%)	0,525	0,360	0,766	<,001	0,433
Nein	110/253 (43,5%)	70/130 (53,8%)	0,659	0,431	1,009	0,055	
ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	239/528 (45,3%)	156/260 (60,0%)	0,551	0,408	0,745	<,001	0,221
≥2	42/72 (58,3%)	24/40 (60,0%)	0,933	0,425	2,051	0,864	

Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	27/99 (27,3%)	13/37 (35,1%)	0,692	0,309	1,551	0,372	0,800
2	124/256 (48,4%)	85/145 (58,6%)	0,663	0,439	1,001	0,050	
3	100/192 (52,1%)	61/88 (69,3%)	0,481	0,282	0,821	0,007	
4	30/51 (58,8%)	21/30 (70,0%)	0,612	0,235	1,598	0,316	
Schmerzen zum Beginn							
Ja	3/12 (25,0%)	2/2 (100,0%)	0,000	0,000	31E171	0,952	0,968
Nein	278/588 (47,3%)	179/299 (59,9%)	0,601	0,453	0,797	<,001	
Opiattherapie zum Beginn							
Ja (WHO 2-3)	106/263 (40,3%)	79/138 (57,2%)	0,504	0,332	0,766	0,001	0,391
Nein (WHO 0-1)	175/337 (51,9%)	102/163 (62,6%)	0,646	0,441	0,947	0,025	
Ethnie							
Kaukasier	266/562 (47,3%)	171/284 (60,2%)	0,594	0,445	0,793	<,001	0,668
Andere	15/38 (39,5%)	10/17 (58,8%)	0,457	0,142	1,463	0,187	

Studie	**Subgruppenanalyse für "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation)**						
BC1-02	Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
Alter							
<65 Jahre	0/4	2/5 (40,0%)	0,000	0,000	86E138	0,947	0,975
≥65 Jahre	8/29 (27,6%)	12/26 (46,2%)	0,445	0,145	1,364	0,156	
Gewicht							
<80 kg	5/15 (33,3%)	8/14 (57,1%)	0,375	0,083	1,694	0,202	0,951
80 - <100 kg	3/13 (23,1%)	5/14 (35,7%)	0,540	0,100	2,930	0,475	
≥100 kg	0/5	1/3 (33,3%)	0,000	0,000	22E160	0,953	
BMI							
<30 kg/m²	7/23 (30,4%)	11/25 (44,0%)	0,557	0,170	1,828	0,334	0,271
≥30 kg/m²	1/10 (10,0%)	3/6 (50,0%)	0,111	0,008	1,516	0,099	
ALP							
<220 U/L	0/16	2/10 (20,0%)	0,000	0,000	86E185	0,957	0,969
≥220 U/L	8/17 (47,1%)	12/21 (57,1%)	0,667	0,184	2,412	0,537	

Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	0/1	0/2	NE	NE	NE		0,998
Nein	8/32 (25,0%)	14/29 (48,3%)	0,357	0,121	1,054	0,062	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	1/1 (100,0%)	0/0	NE	NE	NE		ND
Nein	7/32 (21,9%)	14/31 (45,2%)	0,340	0,114	1,018	0,054	
ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	4/26 (15,4%)	11/26 (42,3%)	0,248	0,066	0,927	0,038	0,350
≥2	4/7 (57,1%)	3/5 (60,0%)	0,889	0,086	9,162	0,921	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	2/12 (16,7%)	4/7 (57,1%)	0,150	0,018	1,265	0,081	0,615
2	2/10 (20,0%)	5/13 (38,5%)	0,400	0,059	2,702	0,347	
3	4/10 (40,0%)	4/10 (40,0%)	1,000	0,167	5,985	1,000	
4	0/1	1/1 (100,0%)	0,000	0,000	87E110	0,896	

	Schmerzen zum Beginn							
	Ja	1/7 (14,3%)	2/6 (33,3%)	0,333	0,022	5,027	0,427	0,905
	Nein	7/26 (26,9%)	12/25 (48,0%)	0,399	0,124	1,285	0,124	
	Opiattherapie zum Beginn							
	Ja (WHO 2-3)	3/18 (16,7%)	6/16 (37,5%)	0,333	0,067	1,652	0,178	0,807
	Nein (WHO 0-1)	5/15 (33,3%)	8/15 (53,3%)	0,438	0,100	1,916	0,273	
	Ethnie							
	Kaukasier	8/33 (24,2%)	14/31 (45,2%)	0,389	0,134	1,127	0,082	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation)**							
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter							
	<65 Jahre	71/157 (45,2%)	49/76 (64,5%)	0,455	0,259	0,801	0,006	0,306
	≥65 Jahre	218/476 (45,8%)	146/256 (57,0%)	0,637	0,469	0,865	0,004	
	Gewicht							
	<80 kg	125/268	81/143	0,669	0,445	1,007	0,054	0,378

	(46,6%)	(56,6%)					
80 - <100 kg	136/281 (48,4%)	88/146 (60,3%)	0,618	0,412	0,928	0,020	
≥100 kg	27/80 (33,8%)	24/41 (58,5%)	0,361	0,166	0,783	0,010	
BMI							
<30 kg/m²	209/446 (46,9%)	139/237 (58,6%)	0,622	0,452	0,855	0,003	0,453
≥30 kg/m²	67/162 (41,4%)	49/83 (59,0%)	0,489	0,286	0,838	0,009	
ALP							
<220 U/L	138/361 (38,2%)	83/175 (47,4%)	0,686	0,476	0,988	0,043	0,270
≥220 U/L	151/272 (55,5%)	112/157 (71,3%)	0,501	0,329	0,764	0,001	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	109/245 (44,5%)	69/122 (56,6%)	0,616	0,397	0,954	0,030	0,819
Nein	180/388 (46,4%)	126/210 (60,0%)	0,577	0,410	0,811	0,002	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	172/348 (49,4%)	111/171 (64,9%)	0,528	0,362	0,771	<,001	0,494
Nein	117/285 (41,1%)	84/161 (52,2%)	0,638	0,433	0,942	0,024	

ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	243/554 (43,9%)	167/286 (58,4%)	0,557	0,417	0,743	<,001	0,209
≥2	46/79 (58,2%)	27/45 (60,0%)	0,929	0,441	1,959	0,847	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	29/111 (26,1%)	17/44 (38,6%)	0,562	0,268	1,177	0,127	0,895
2	126/266 (47,4%)	90/158 (57,0%)	0,680	0,457	1,011	0,057	
3	104/202 (51,5%)	65/98 (66,3%)	0,539	0,326	0,890	0,016	
4	30/52 (57,7%)	22/31 (71,0%)	0,558	0,216	1,444	0,229	
Schmerzen zum Beginn							
Ja	4/19 (21,1%)	4/8 (50,0%)	0,267	0,045	1,567	0,144	0,372
Nein	285/614 (46,4%)	191/324 (59,0%)	0,603	0,459	0,792	<,001	
Opiattherapie zum Beginn							
Ja (WHO 2-3)	109/281 (38,8%)	85/154 (55,2%)	0,514	0,346	0,766	0,001	0,407
Nein (WHO 0-1)	180/352	110/178	0,647	0,448	0,934	0,020	

	(51,1%)	(61,8%)					
Ethnie							
Kaukasier	274/595 (46,1%)	185/315 (58,7%)	0,600	0,455	0,791	<,001	0,655
Andere	15/38 (39,5%)	10/17 (58,8%)	0,457	0,142	1,463	0,187	

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse, DE61-2.3.3.1, DE20-2.3.3.1, DE62-2.3.3.1

Tabelle 4-69**:** Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse; die zum Studienabbruch führten" (Sicherheitspopulation)**						
BC1-06 (15. Juli 2011)	Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
Alter							
<65 Jahre	25/153 (16,3%)	10/71 (14,1%)	1,191	0,538	2,636	0,666	0,215
≥65 Jahre	74/447 (16,6%)	52/230 (22,6%)	0,679	0,457	1,010	0,056	
Gewicht							
<80 kg	47/253 (18,6%)	28/129 (21,7%)	0,823	0,487	1,391	0,467	0,322
80 - <100 kg	41/268 (15,3%)	30/132 (22,7%)	0,614	0,363	1,039	0,069	
≥100 kg	10/75	3/38	1,795	0,463	6,952	0,397	

	(13,3%)	(7,9%)					
BMI							
<30 kg/m²	72/423 (17,0%)	47/212 (22,2%)	0,720	0,477	1,087	0,118	0,446
≥30 kg/m²	22/152 (14,5%)	11/77 (14,3%)	1,015	0,465	2,219	0,970	
ALP							
<220 U/L	41/345 (11,9%)	28/165 (17,0%)	0,660	0,392	1,111	0,118	0,423
≥220 U/L	58/255 (22,7%)	34/136 (25,0%)	0,883	0,543	1,436	0,617	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	45/244 (18,4%)	23/120 (19,2%)	0,954	0,546	1,666	0,868	0,300
Nein	54/356 (15,2%)	39/181 (21,5%)	0,651	0,412	1,029	0,066	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	65/347 (18,7%)	39/171 (22,8%)	0,780	0,499	1,221	0,277	0,836
Nein	34/253 (13,4%)	23/130 (17,7%)	0,722	0,405	1,287	0,269	
ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	89/528 (16,9%)	57/260 (21,9%)	0,722	0,498	1,047	0,086	0,469

≥2	10/72 (13,9%)	5/40 (12,5%)	1,129	0,357	3,568	0,836	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	8/99 (8,1%)	4/37 (10,8%)	0,725	0,205	2,568	0,618	0,721
2	37/256 (14,5%)	28/145 (19,3%)	0,706	0,411	1,211	0,206	
3	39/192 (20,3%)	23/88 (26,1%)	0,720	0,399	1,301	0,277	
4	15/51 (29,4%)	7/30 (23,3%)	1,369	0,485	3,868	0,553	
Schmerzen zum Beginn							
Ja	1/12 (8,3%)	1/2 (50,0%)	0,091	0,003	2,852	0,173	0,224
Nein	98/588 (16,7%)	61/299 (20,4%)	0,780	0,547	1,113	0,171	
Opiattherapie zum Beginn							
Ja (WHO 2-3)	38/263 (14,4%)	28/138 (20,3%)	0,663	0,387	1,137	0,135	0,521
Nein (WHO 0-1)	61/337 (18,1%)	34/163 (20,9%)	0,839	0,525	1,340	0,462	
Ethnie							
Kaukasier	94/562 (16,7%)	59/284 (20,8%)	0,766	0,533	1,100	0,149	0,923

	Andere	5/38 (13,2%)	3/17 (17,6%)	0,707	0,148	3,371	0,663	
Studie	**Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten" (Sicherheitspopulation)**							
BC1-02		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter							
	<65 Jahre	1/4 (25,0%)	0/5	70894	0,000	26E179	0,957	0,968
	≥65 Jahre	4/29 (13,8%)	4/26 (15,4%)	0,880	0,196	3,943	0,867	
	Gewicht							
	<80 kg	3/15 (20,0%)	2/14 (14,3%)	1,500	0,211	10,648	0,685	0,977
	80 - <100 kg	2/13 (15,4%)	2/14 (14,3%)	1,091	0,130	9,124	0,936	
	≥100 kg	0/5	0/3	NE	NE	NE		
	BMI							
	<30 kg/m²	5/23 (21,7%)	2/25 (8,0%)	3,194	0,554	18,418	0,194	0,967
	≥30 kg/m²	0/10	2/6 (33,3%)	0,000	0,000	31E187	0,956	
	ALP							
	<220 U/L	2/16 (12,5%)	2/10 (20,0%)	0,571	0,067	4,875	0,609	0,387

≥220 U/L	3/17 (17,6%)	2/21 (9,5%)	2,036	0,299	13,854	0,468	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten							
Ja	1/1 (100,0%)	0/2	1,49E8	0,000	23E123	0,890	0,963
Nein	4/32 (12,5%)	4/29 (13,8%)	0,893	0,202	3,950	0,881	
Frühere Docetaxel-Therapie							
Ja	0/1	0/0	NE	NE	NE		ND
Nein	5/32 (15,6%)	4/31 (12,9%)	1,250	0,302	5,166	0,758	
ECOG-PS zum Therapiebeginn							
0 bis 1	3/26 (11,5%)	3/26 (11,5%)	1,000	0,182	5,482	1,000	0,775
≥2	2/7 (28,6%)	1/5 (20,0%)	1,600	0,104	24,699	0,736	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]							
1	2/12 (16,7%)	1/7 (14,3%)	1,200	0,089	16,239	0,891	0,787
2	2/10 (20,0%)	1/13 (7,7%)	3,000	0,232	38,874	0,401	
3	1/10 (10,0%)	2/10 (20,0%)	0,444	0,034	5,880	0,538	

	4	0/1	0/1	NE	NE	NE		
	Schmerzen zum Beginn							
	Ja	0/7	0/6	NE	NE	NE		1,000
	Nein	5/26 (19,2%)	4/25 (16,0%)	1,250	0,294	5,314	0,763	
	Opiattherapie zum Beginn							
	Ja (WHO 2-3)	0/18	2/16 (12,5%)	0,000	0,000	17E119	0,941	0,974
	Nein (WHO 0-1)	5/15 (33,3%)	2/15 (13,3%)	3,250	0,519	20,369	0,208	
	Ethnie							
	Kaukasier	5/33 (15,2%)	4/31 (12,9%)	1,205	0,292	4,972	0,796	ND
Studie	**Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse; die zum Studienabbruch führten" (Sicherheitspopulation)**							
gepoolte Studien BC1-02 und BC1-06		Anzahl Ereignisse / Patienten (%)		Odds Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)				
	Subgruppen-Variable	Ra-223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	p-Wert Behandlung	Interaktions-test; p-Wert*
	Alter							
	<65 Jahre	26/157 (16,6%)	10/76 (13,2%)	1,310	0,596	2,878	0,501	0,161
	≥65 Jahre	78/476 (16,4%)	56/256 (21,9%)	0,700	0,477	1,027	0,068	
	Gewicht	50/268 (18,7%)	30/143 (21,0%)	0,864	0,521	1,434	0,571	0,335

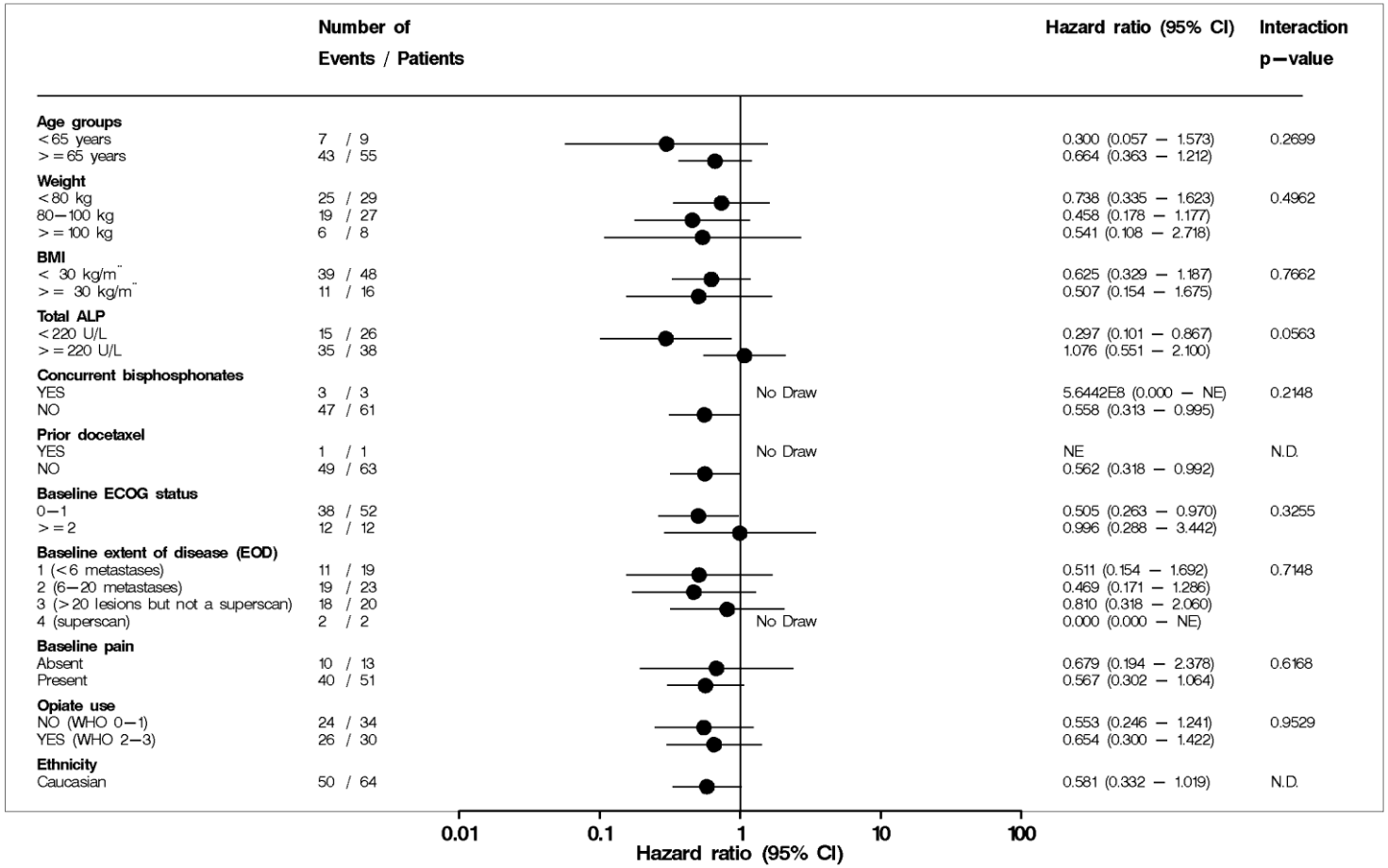
<80 kg	43/281 (15,3%)	32/146 (21,9%)	0,644	0,387	1,071	0,090	
80 - <100 kg	10/80 (12,5%)	3/41 (7,3%)	1,810	0,469	6,975	0,389	
≥100 kg							
BMI	77/446 (17,3%)	49/237 (20,7%)	0,801	0,537	1,193	0,275	0,897
<30 kg/m²	22/162 (13,6%)	13/83 (15,7%)	0,846	0,402	1,779	0,660	
≥30 kg/m²							
ALP	43/361 (11,9%)	30/175 (17,1%)	0,653	0,394	1,084	0,099	0,260
<220 U/L	61/272 (22,4%)	36/157 (22,9%)	0,972	0,608	1,553	0,904	
≥220 U/L							
Begleittherapie mit Bisphosphonaten	46/245 (18,8%)	23/122 (18,9%)	0,995	0,571	1,734	0,986	0,296
Ja	58/388 (14,9%)	43/210 (20,5%)	0,683	0,441	1,056	0,086	
Nein							
Frühere Docetaxel-Therapie	65/348 (18,7%)	39/171 (22,8%)	0,777	0,497	1,216	0,270	0,973
Ja	39/285 (13,7%)	27/161 (16,8%)	0,787	0,461	1,342	0,379	
Nein							
ECOG-PS zum Therapiebeginn							

0 bis 1	92/554 (16,6%)	60/286 (21,0%)	0,750	0,522	1,077	0,119	0,441
≥2	12/79 (15,2%)	6/45 (13,3%)	1,164	0,405	3,349	0,778	
Schweregrad der Erkrankung zum Beginn[a]	10/111 (9,0%)	5/44 (11,4%)	0,772	0,248	2,403	0,655	0,739
1	39/266 (14,7%)	29/158 (18,4%)	0,764	0,451	1,294	0,317	
2	40/202 (19,8%)	25/98 (25,5%)	0,721	0,407	1,276	0,261	
3	15/52 (28,8%)	7/31 (22,6%)	1,390	0,494	3,908	0,532	
4							
Schmerzen zum Beginn	1/19 (5,3%)	1/8 (12,5%)	0,389	0,021	7,110	0,524	0,627
Ja	103/614 (16,8%)	65/324 (20,1%)	0,803	0,569	1,134	0,212	
Nein							
Opiattherapie zum Beginn	38/281 (13,5%)	30/154 (19,5%)	0,646	0,382	1,093	0,103	0,334
Ja (WHO 2-3)	66/352 (18,8%)	36/178 (20,2%)	0,910	0,579	1,432	0,684	
Nein (WHO 0-1)							
Ethnie	99/595 (16,6%)	63/315 (20,0%)	0,798	0,562	1,133	0,208	0,882
Kaukasier	5/38 (13,2%)	3/17 (17,6%)	0,707	0,148	3,371	0,663	

Andere

*Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. ND = nicht berechnet, NE = Nicht geschätzt. a) 1 (<6 Metastasen); 2 (6 bis 20 Metastasen); 3 (>20 Metastasen aber kein Superscan); 4 (Superscan).
Quelle: Post-hoc Analyse, DE61-2.4.3.1, DE20-2.4.3.1, DE62-2.4.3.1

Bayer 888223-15280 BC1-02
Figure DE20.1.1.1.1: Forest Plots of Overall Survival (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-1-1-1-1.sas erbjd 07NOV2013 19:37

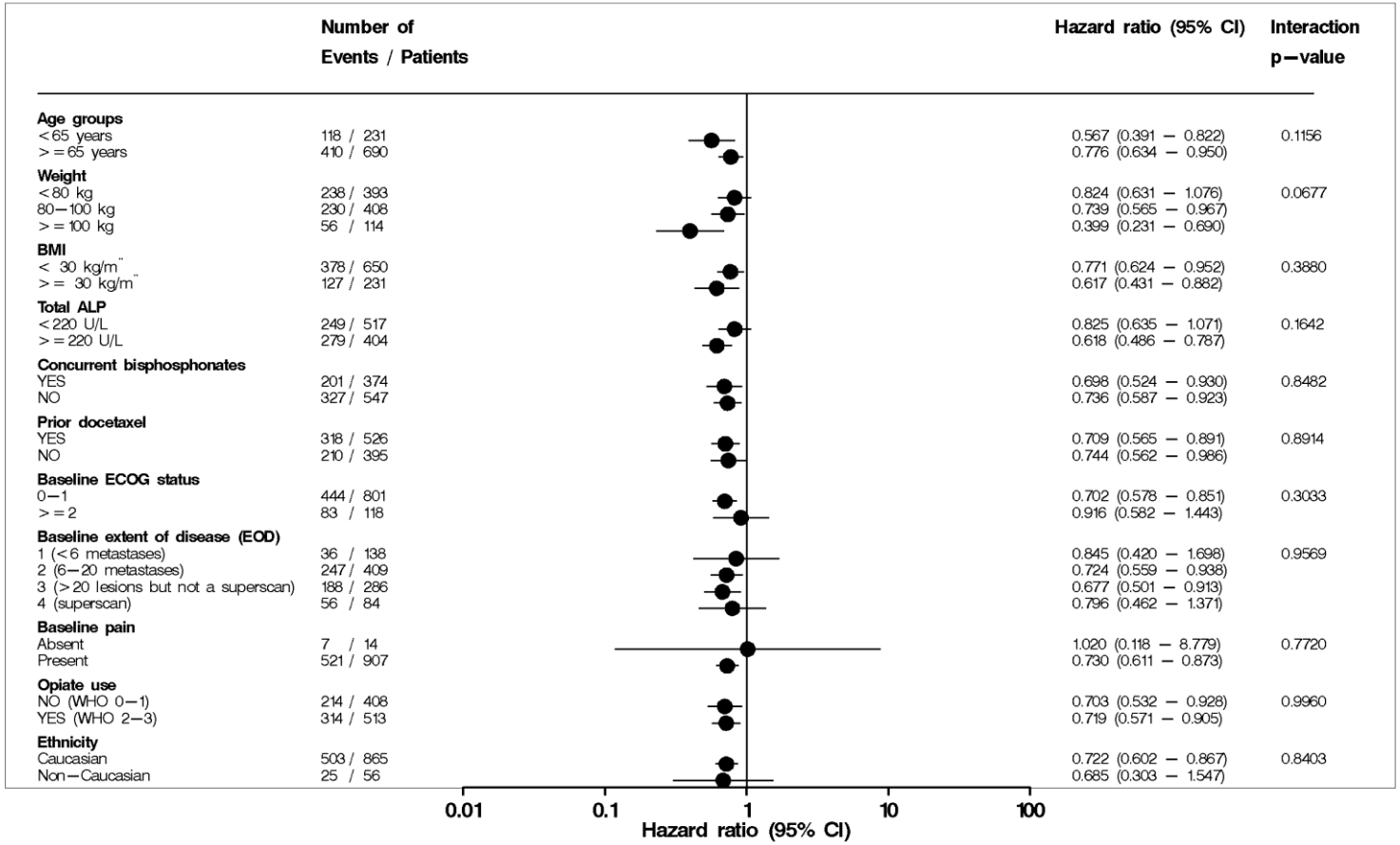
Abbildung 4-39**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Gesamtüberleben" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20.1.1.1.1

Bayer 888223−15245 BC1−06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.1.1.1.1: Forest Plots of Overall Survival (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by−sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f−de61−1−1−1−1.sas erbjd 07NOV2013 14:03

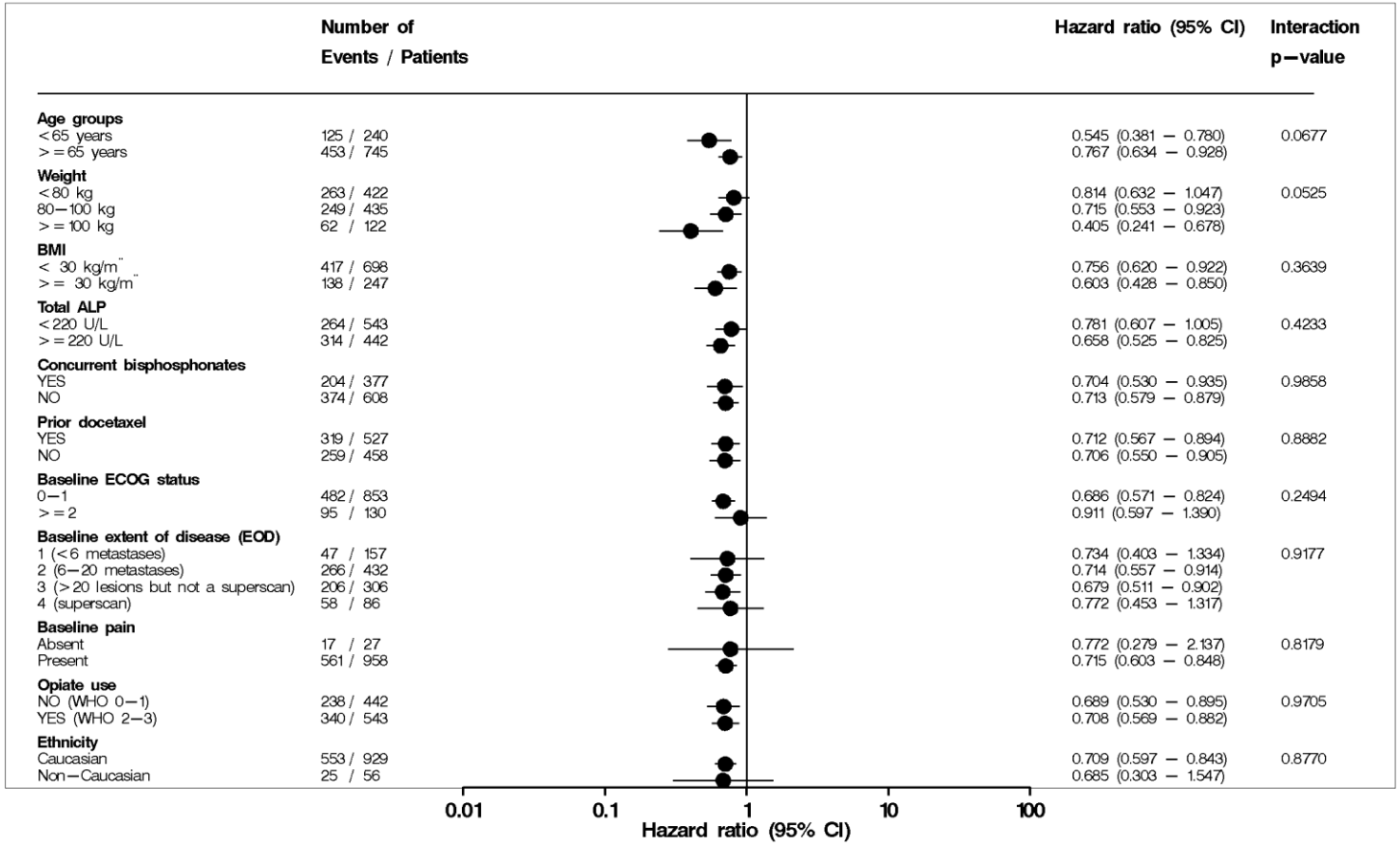
Abbildung 4-40**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Gesamtüberleben" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.1.1.1.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.1.1.1.1: Forest Plots of Overall Survival (months)
ITT Population

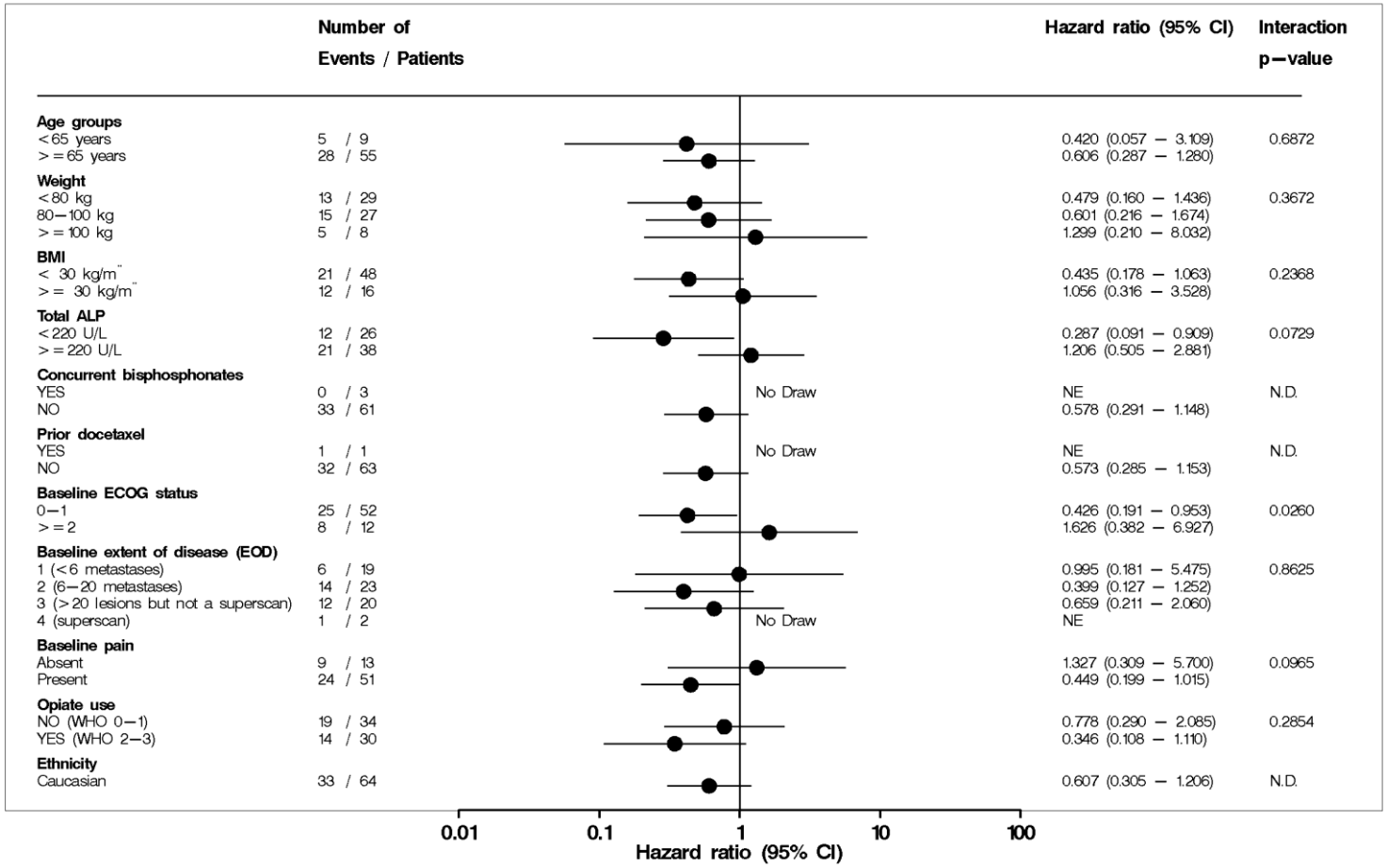


Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–1–1–1–1.sas erbjd 07NOV2013 19:48

Abbildung 4-41**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Gesamtüberleben" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.1.1.1.1

Bayer 888223-15280 BC1-02 Page 1 of 1
Figure DE20-1.2.1.1: Forest Plots of Time to First Skeletal Related Event(SRE) (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-1-2-1-1.sas erbjd 07NOV2013 19:37

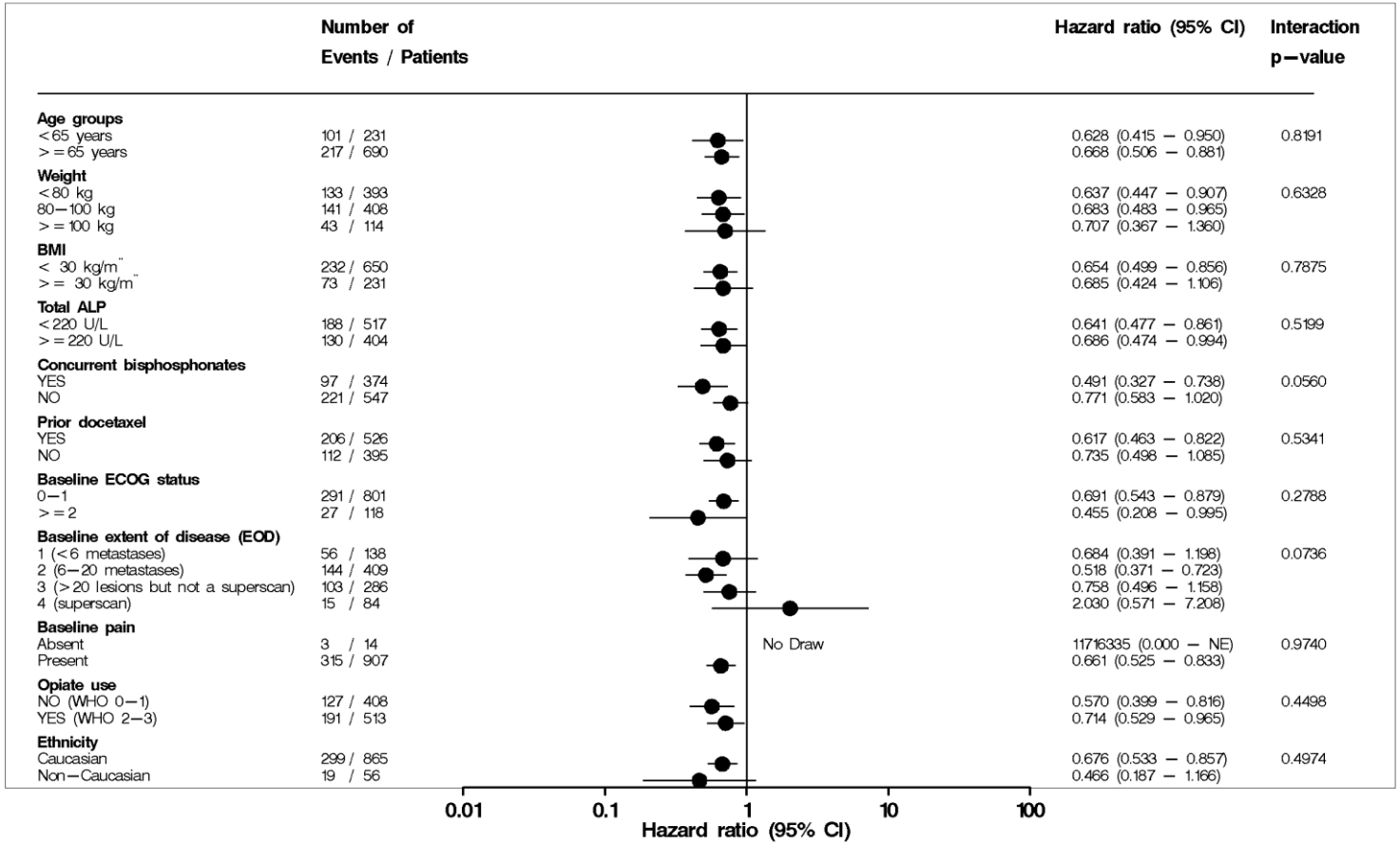
Abbildung 4-42**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "SSE" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20-1.2.1.1

Bayer 888223-15245 BC1-06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61-1.2.1.1: Forest Plots of Time to First Skeletal Related Event(SRE) (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f-de61-1-2-1-1.sas erbjd 07NOV2013 14:03

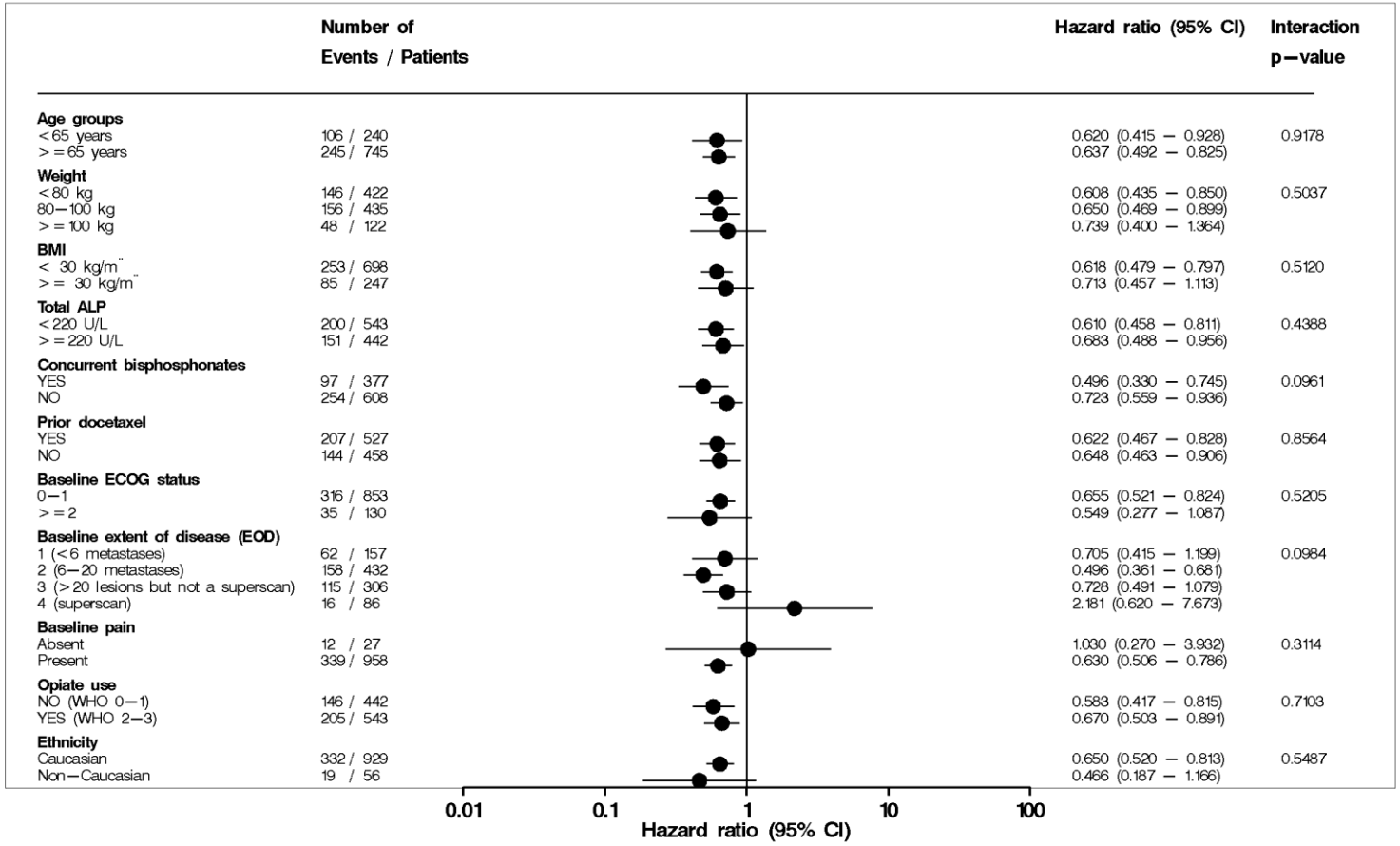
Abbildung 4-43**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "SSE" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61-1.2.1.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62–1.2.1.1: Forest Plots of Time to First Skeletal Related Event(SRE) (months)
ITT Population

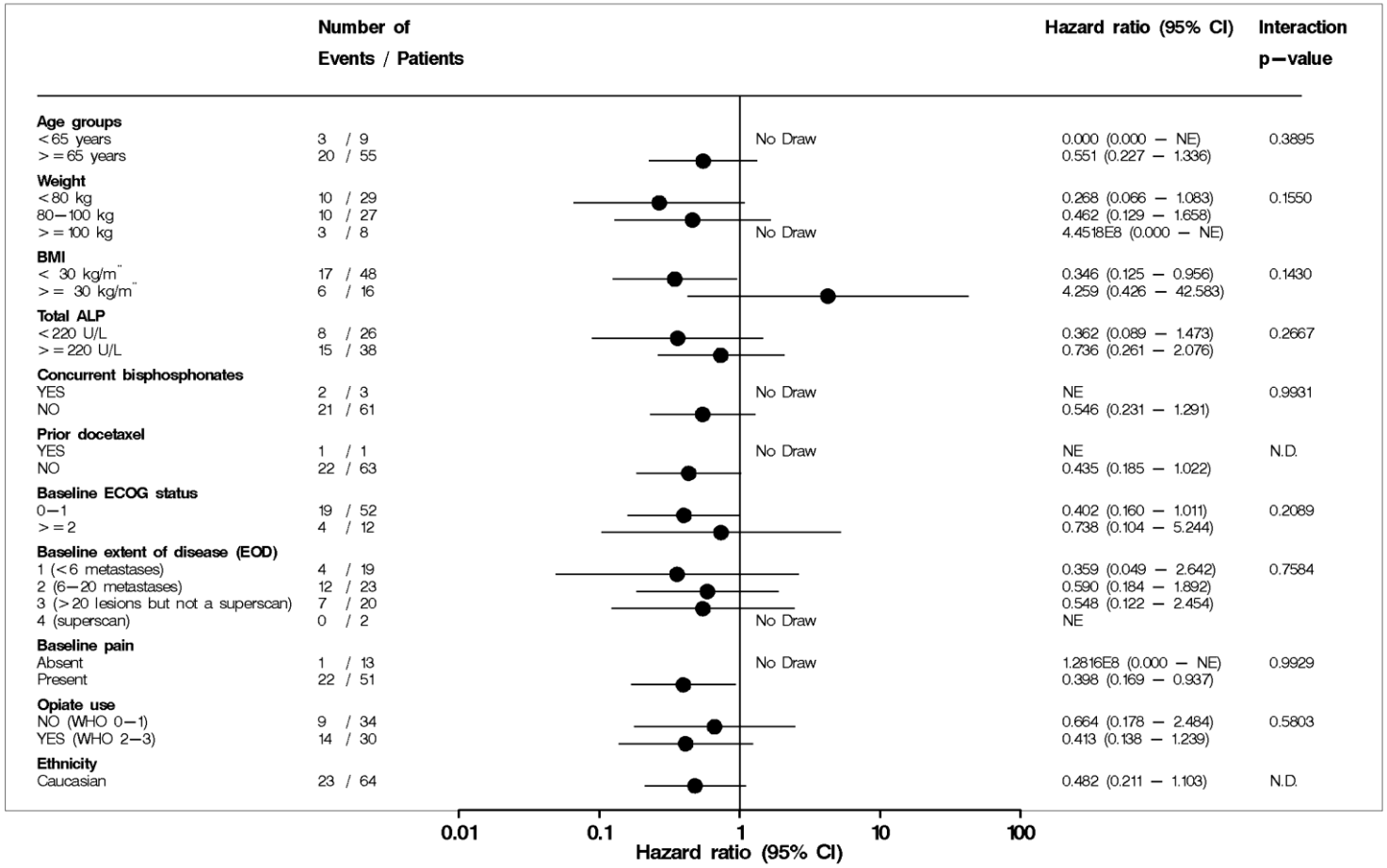


Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–1–2–1–1.sas erbjd 07NOV2013 19:48

Abbildung 4-44**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "SSE" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62-1.2.1.1

Bayer 888223-15280 BC1-02 Page 1 of 1
Figure DE20.1.3.1.1: Forest Plots of Time to occurrence of first start of any other anti-cancer Treatment (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-1-3-1-1.sas erbjd 07NOV2013 19:37

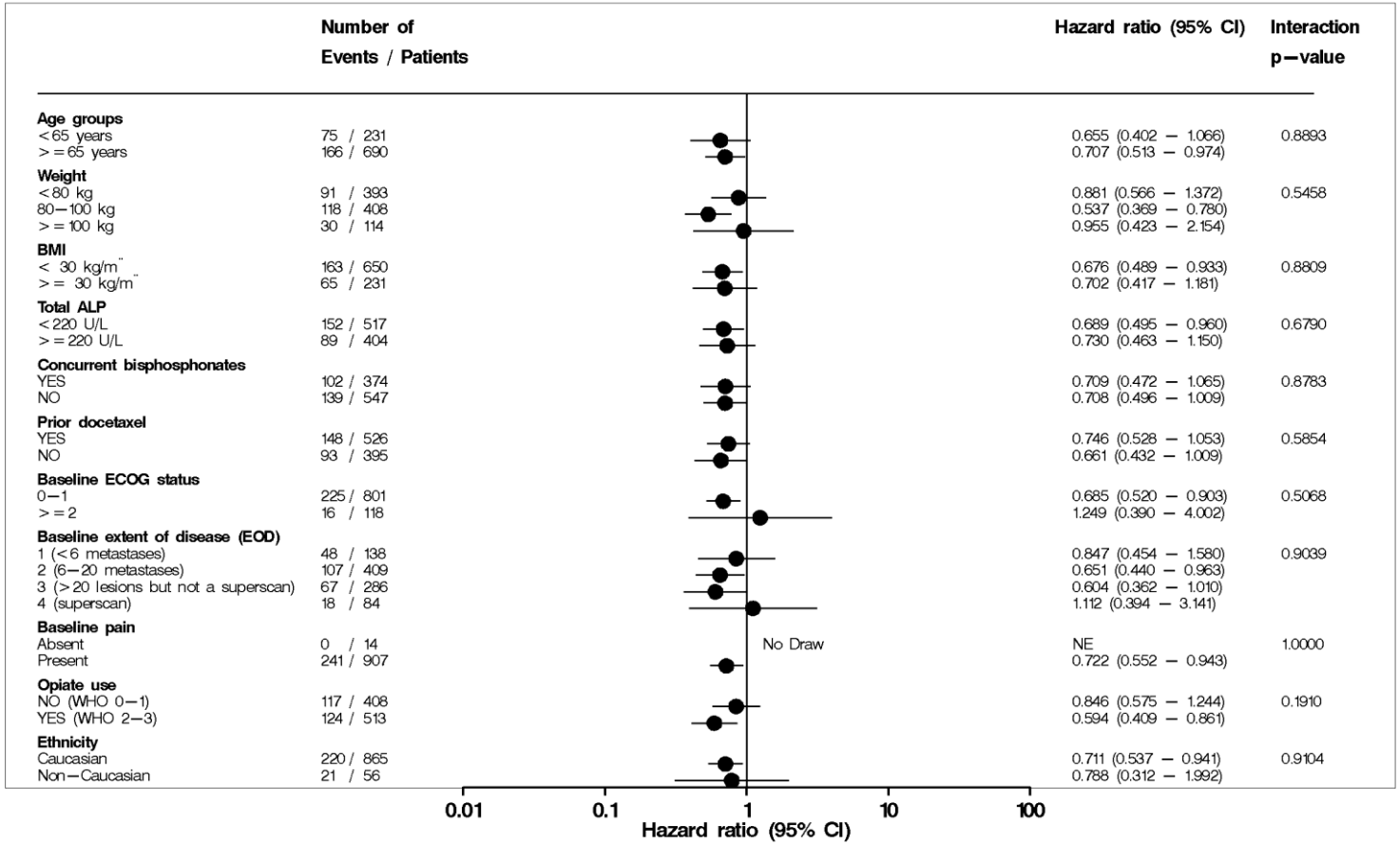
Abbildung 4-45**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20.1.3.1.1

Bayer 888223-15245 BC1-06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.1.3.1.1: Forest Plots of Time to occurrence of first start of any other anti-cancer Treatment (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f-de61-1-3-1-1.sas erbjd 07NOV2013 14:03

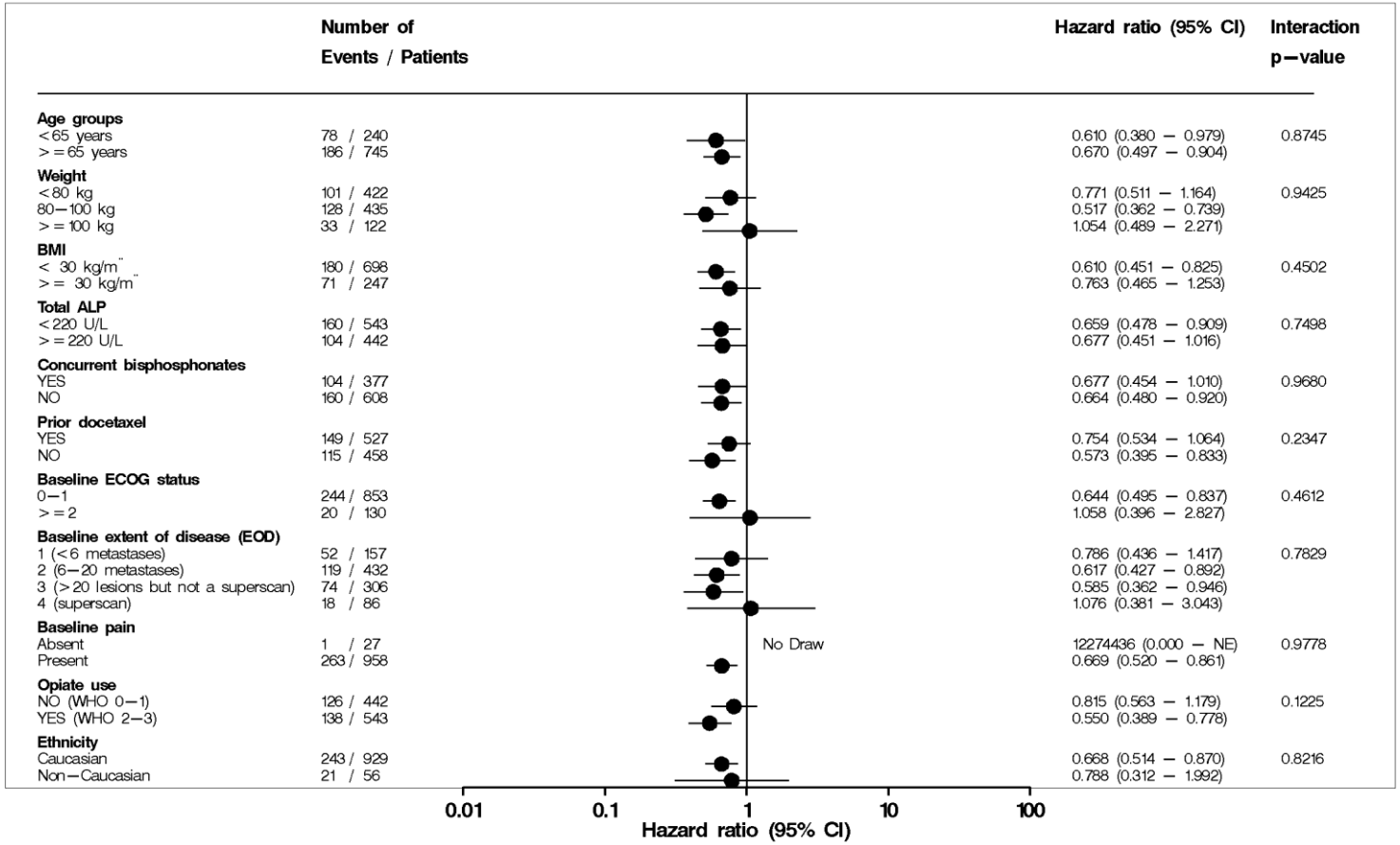
Abbildung 4-46**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für " Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.1.3.1.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.1.3.1.1: Forest Plots of Time to occurrence of first start of any other anti–cancer Treatment (months)
ITT Population

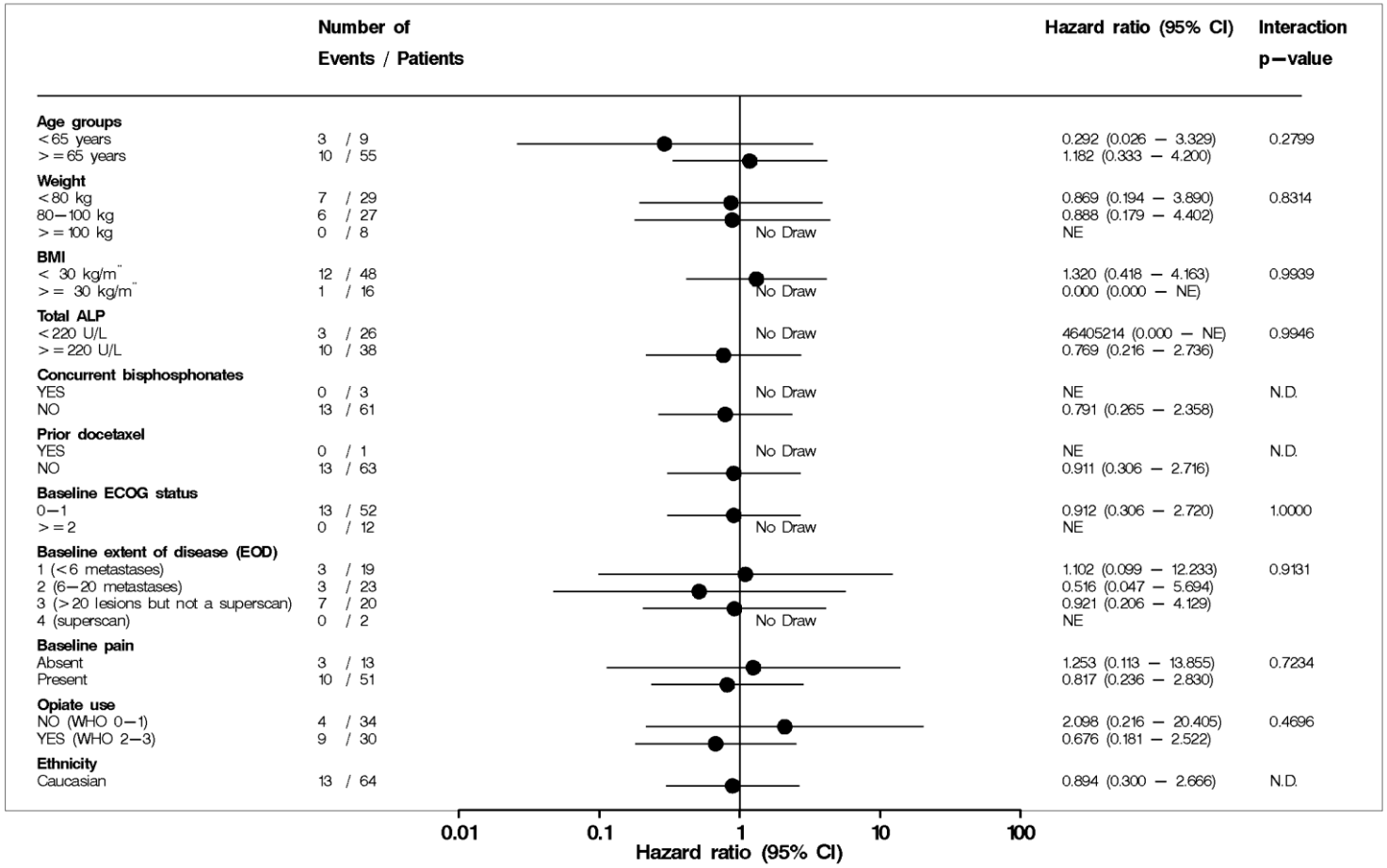


Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–1–3–1–1.sas erbjd 07NOV2013 19:48

Abbildung 4-47**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.1.3.1.1

Bayer 888223-15280 BC1-02 Page 1 of 1
Figure DE20.1.4.1.1: Forest Plots of time to first deterioration of ECOG PS (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-1-4-1-1.sas erbjd 07NOV2013 19:37

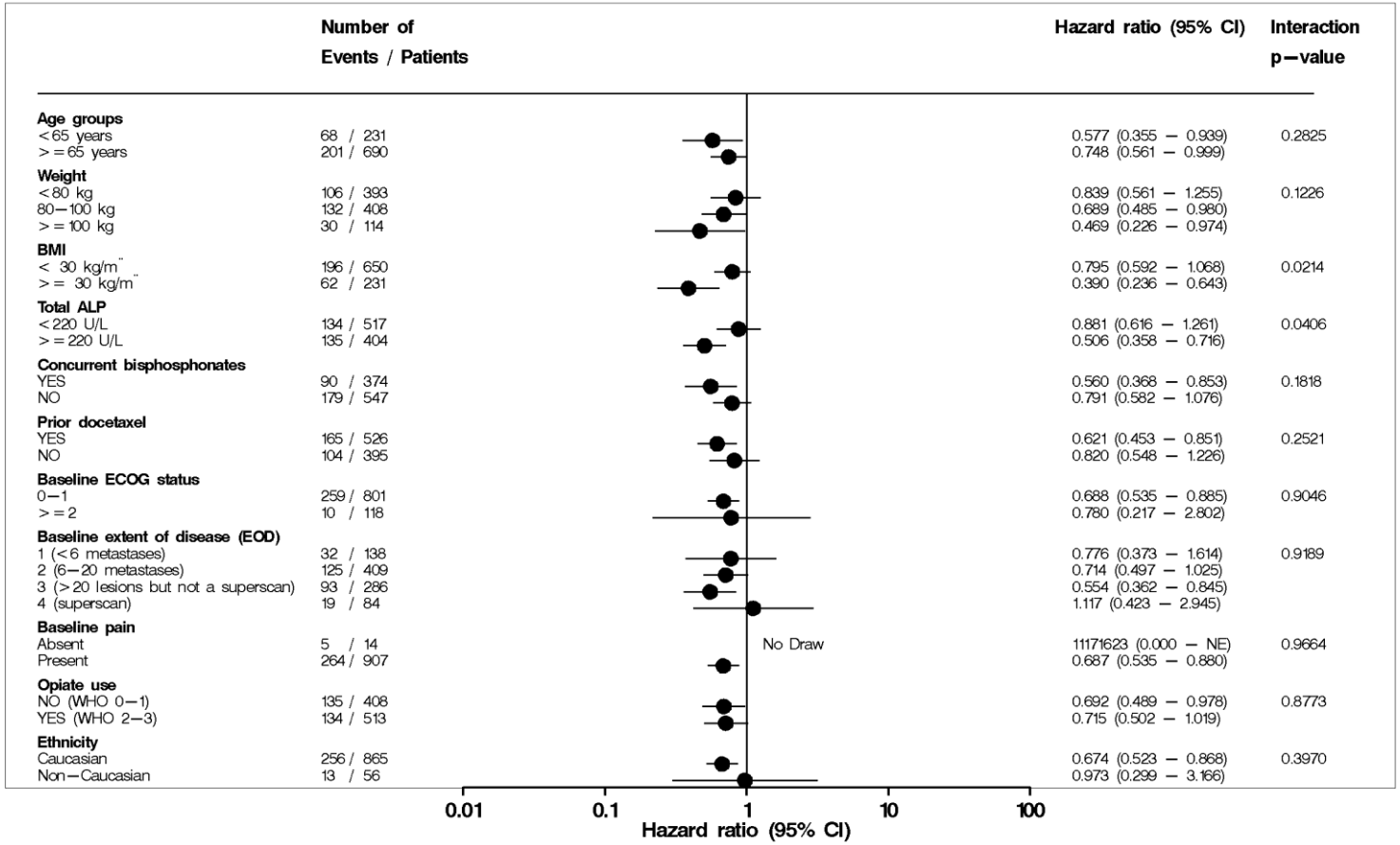
Abbildung 4-48**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20.1.4.1.1

Bayer 888223-15245 BC1-06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.1.4.1.1: Forest Plots of time to first deterioration of ECOG PS (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f-de61-1-4-1-1.sas erbjd 07NOV2013 14:03

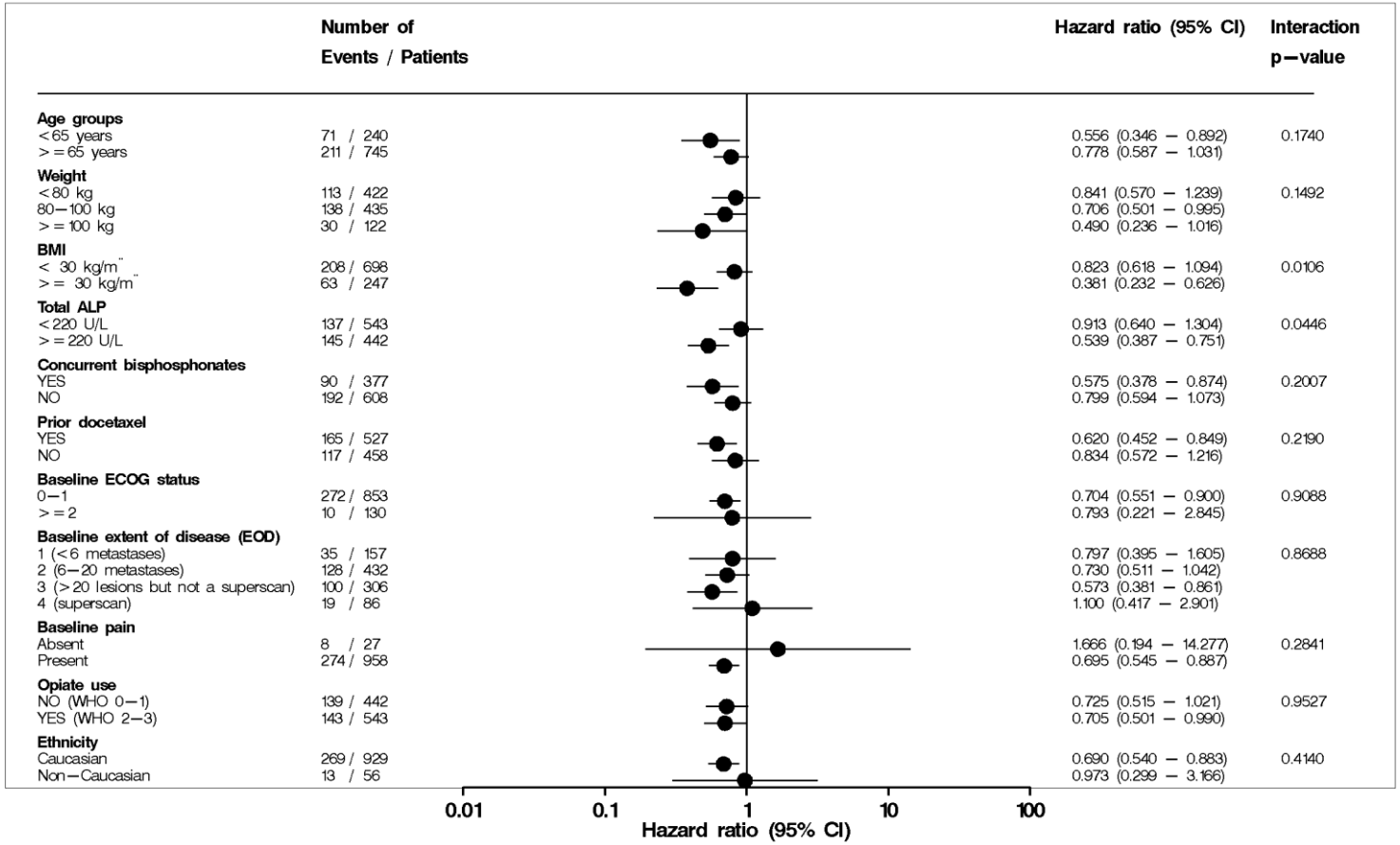
Abbildung 4-49**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.1.4.1.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.1.4.1.1: Forest Plots of time to first deterioration of ECOG PS (months)
ITT Population

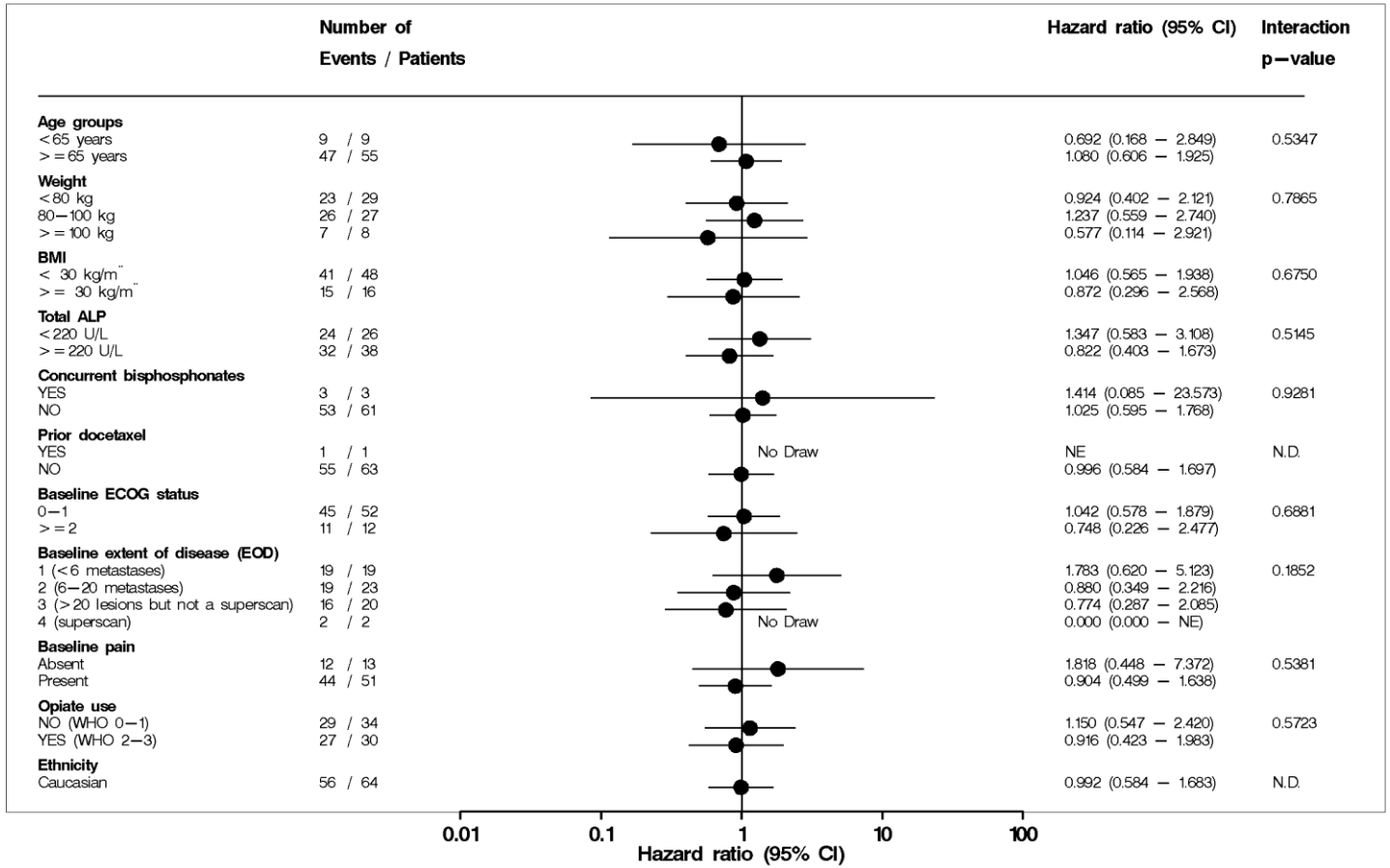


Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–1–4–1–1.sas erbjd 07NOV2013 19:48

Abbildung 4-50**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.1.4.1.1

Bayer 888223-15280 BC1-02 Page 1 of 1
Figure DE20.1.5.1.1: Forest Plots of time to performance status (PS) response and progression (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-1-5-1-1.sas erbjd 07NOV2013 19:37

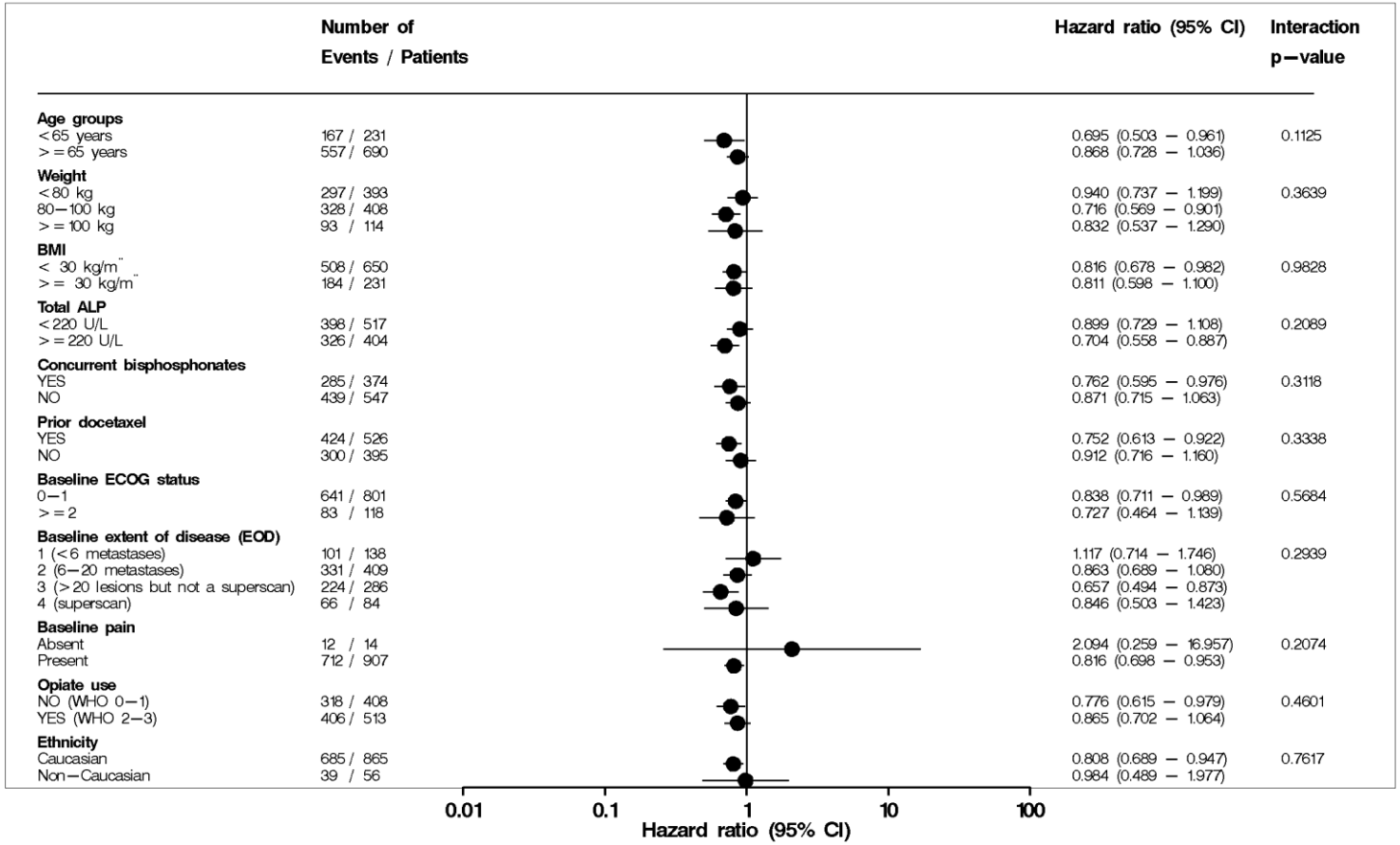
Abbildung 4-51**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20.1.5.1.1

Bayer 888223-15245 BC1-06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.1.5.1.1: Forest Plots of time to performance status (PS) response and progression (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f-de61-1-5-1-1.sas erbjd 07NOV2013 14:03

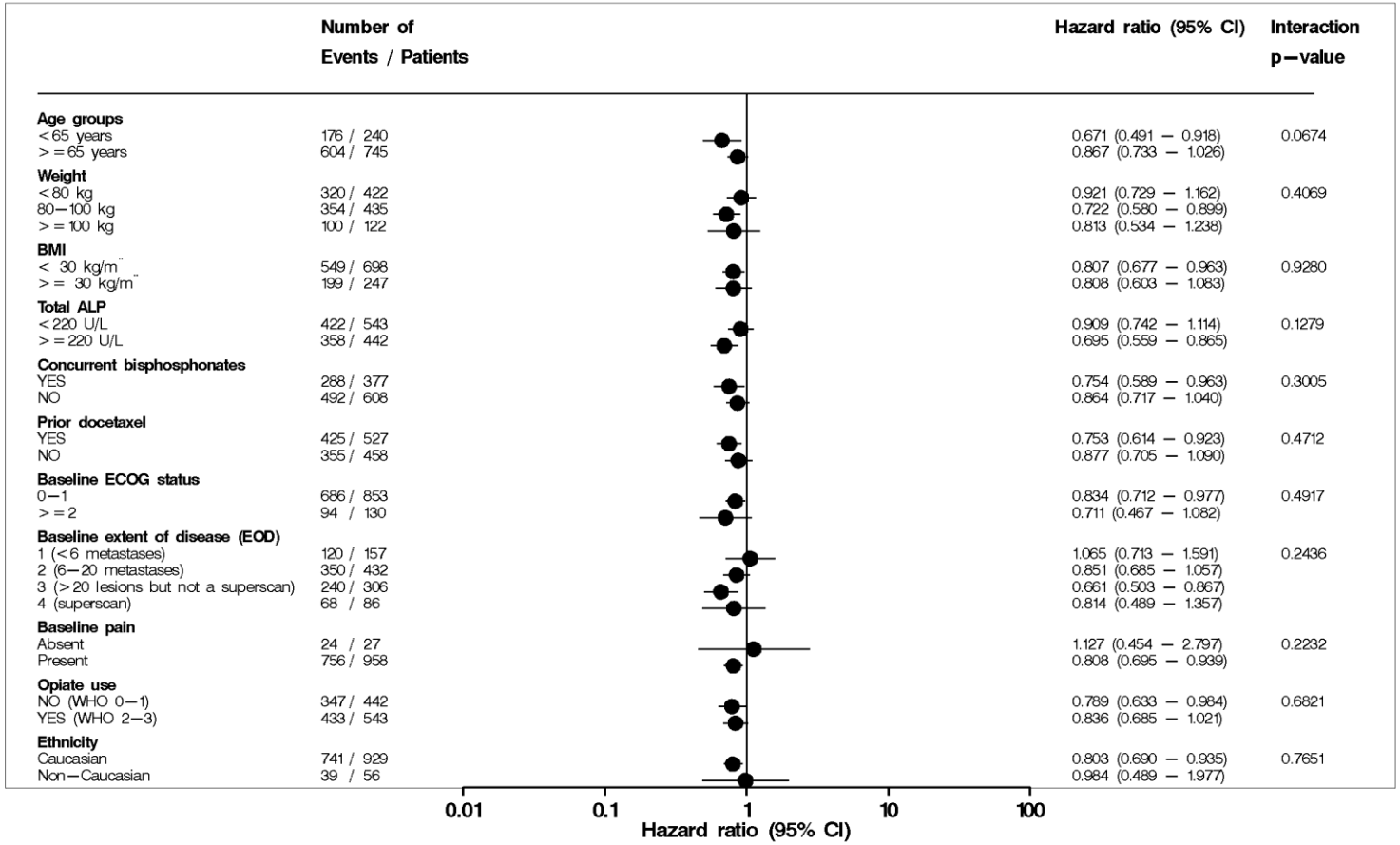
Abbildung 4-52**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.1.5.1.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.1.5.1.1: Forest Plots of time to performance status (PS) response and progression (months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–1–5–1–1.sas erbjd 07NOV2013 19:49

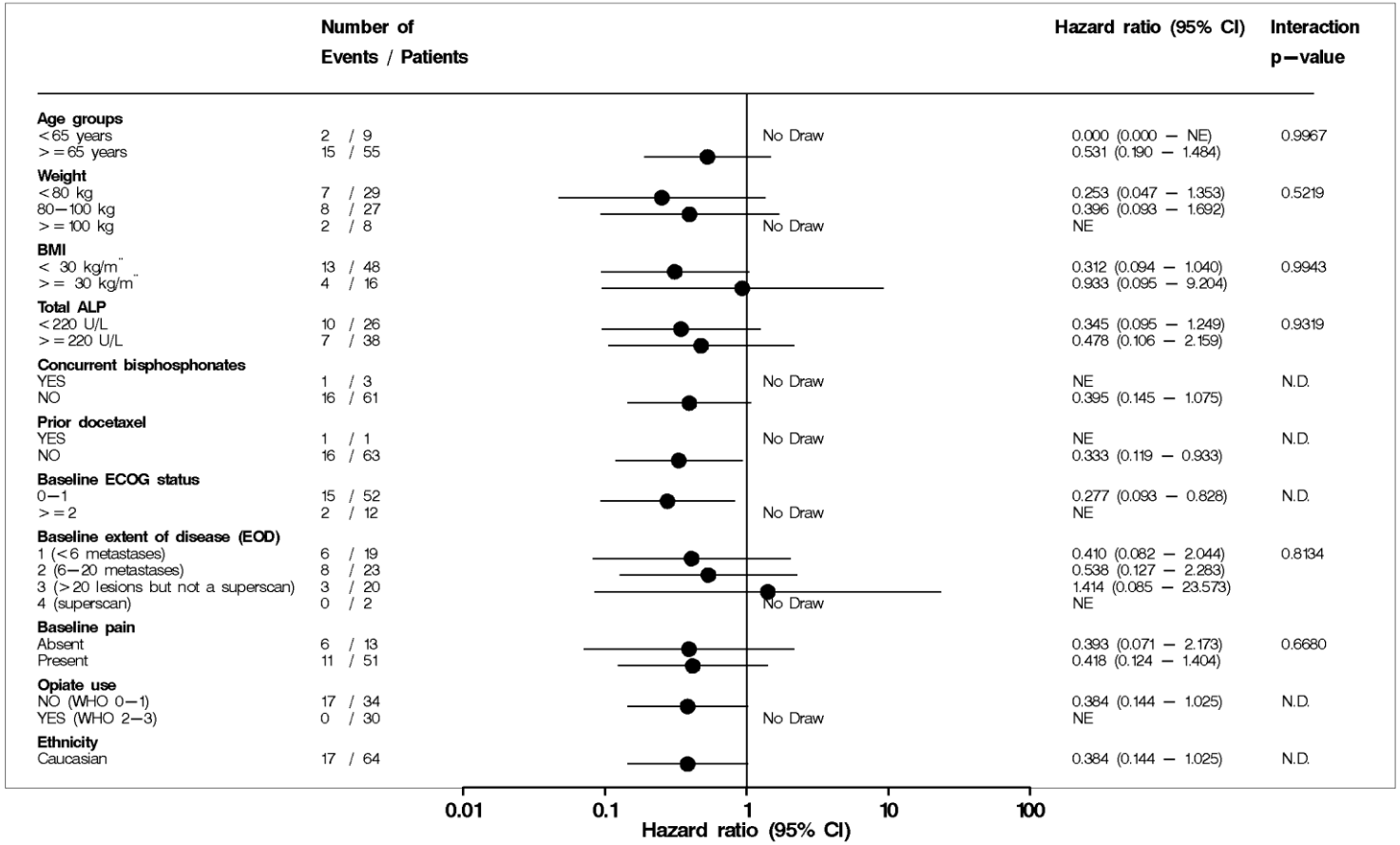
Abbildung 4-53**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.1.5.1.1

Bayer 888223-15280 BC1-02

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE20.1.7.1.1: Forest plots of time to first Opiate Use (Months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-1-7-1-1.sas erbjd 07NOV2013 19:38

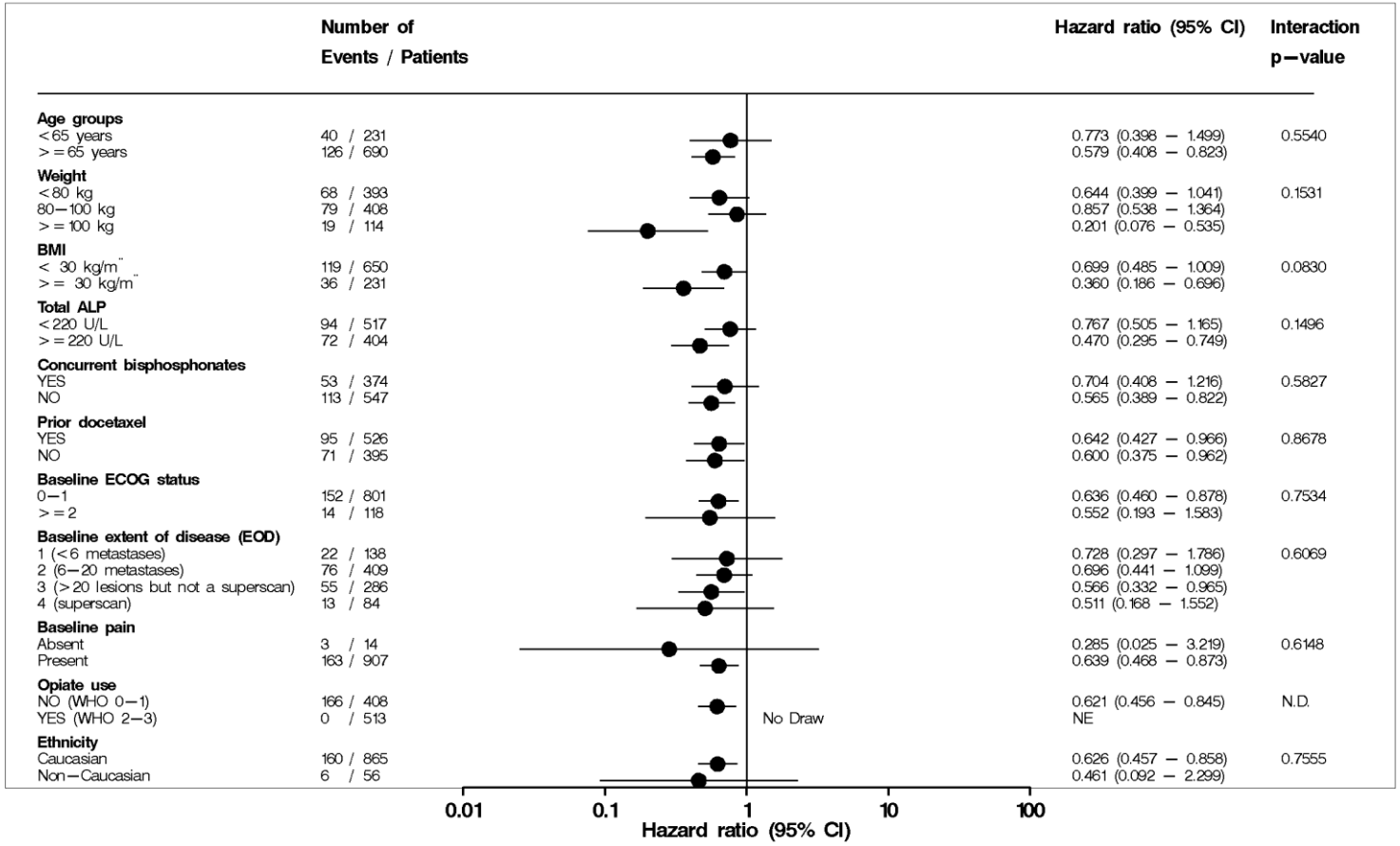
Abbildung 4-54**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20.1.7.1.1

Bayer 888223-15245 BC1-06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.1.7.1.1: Forest plots of time to first Opiate Use (Months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f-de61-1-7-1-1.sas erbjd 07NOV2013 14:04

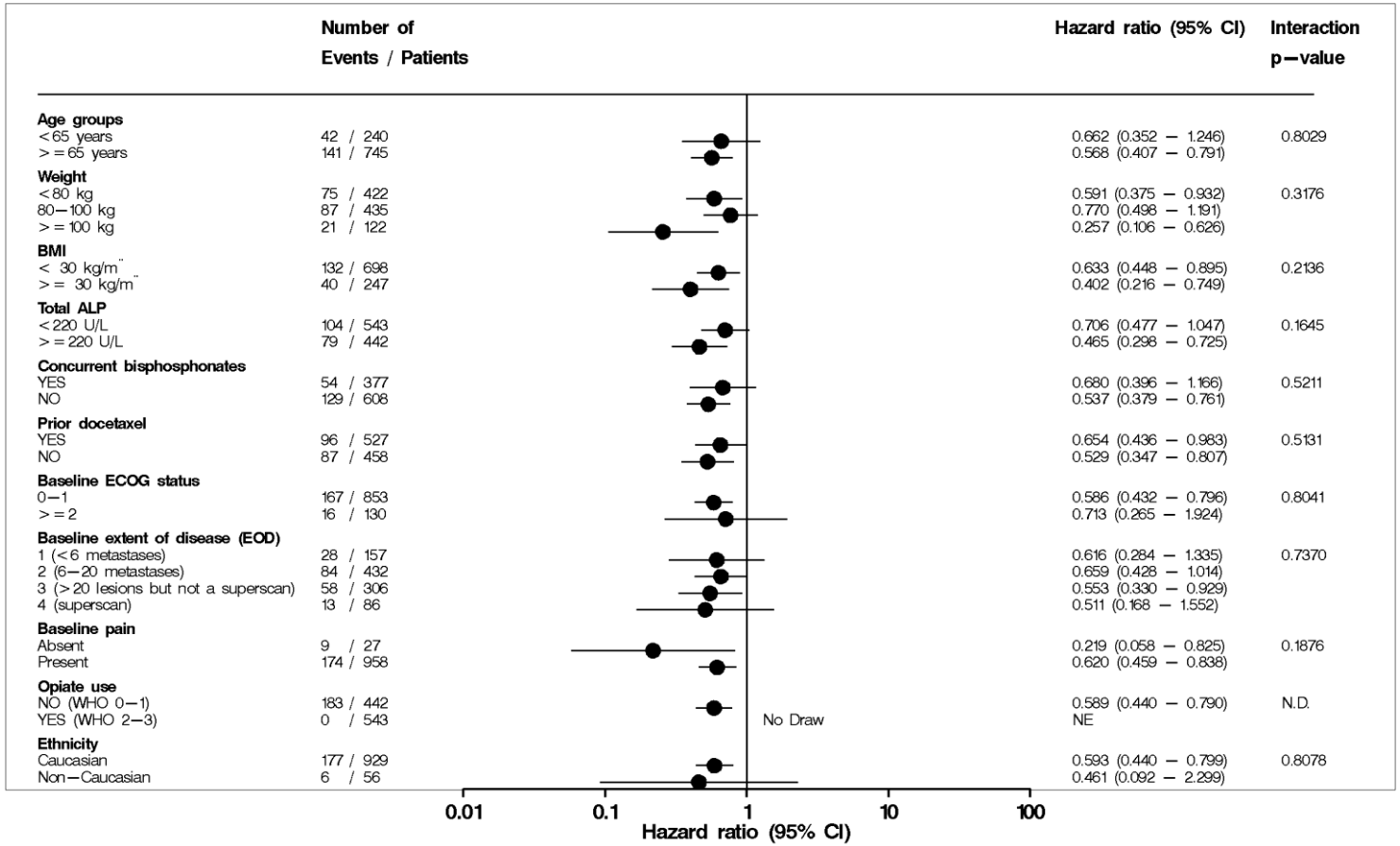
Abbildung 4-55**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.1.7.1.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.1.7.1.1: Forest plots of time to first Opiate Use (Months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f-de62-1-7-1-1.sas erbjd 07NOV2013 19:49

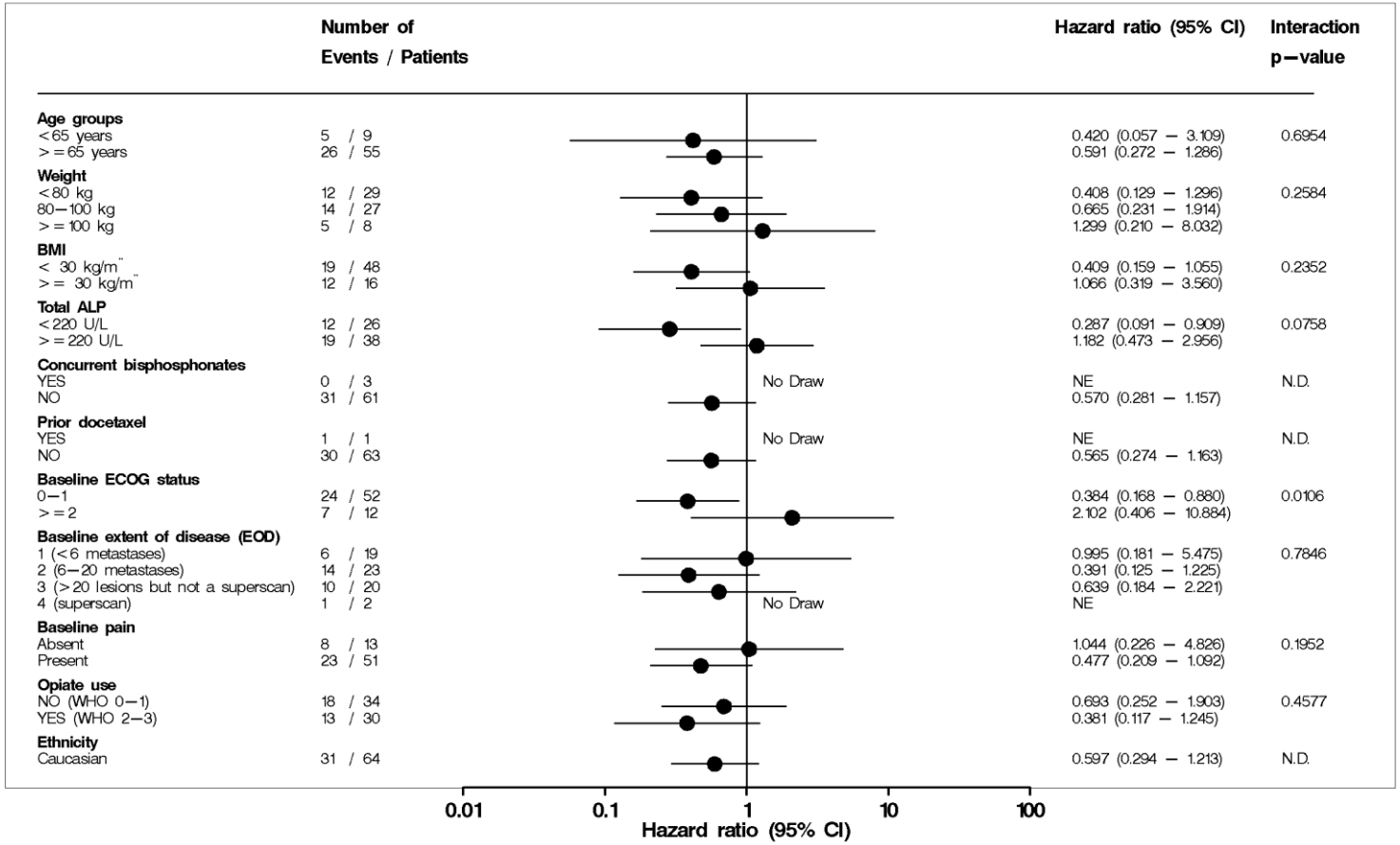
Abbildung 4-56**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum Beginn der Opiatherapie" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.1.7.1.1

Bayer 888223-15280 BC1-02

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE20.1.8.1.1: Forest plots of Time to first EBRT (Months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-1-8-1-1.sas erbjd 07NOV2013 19:38

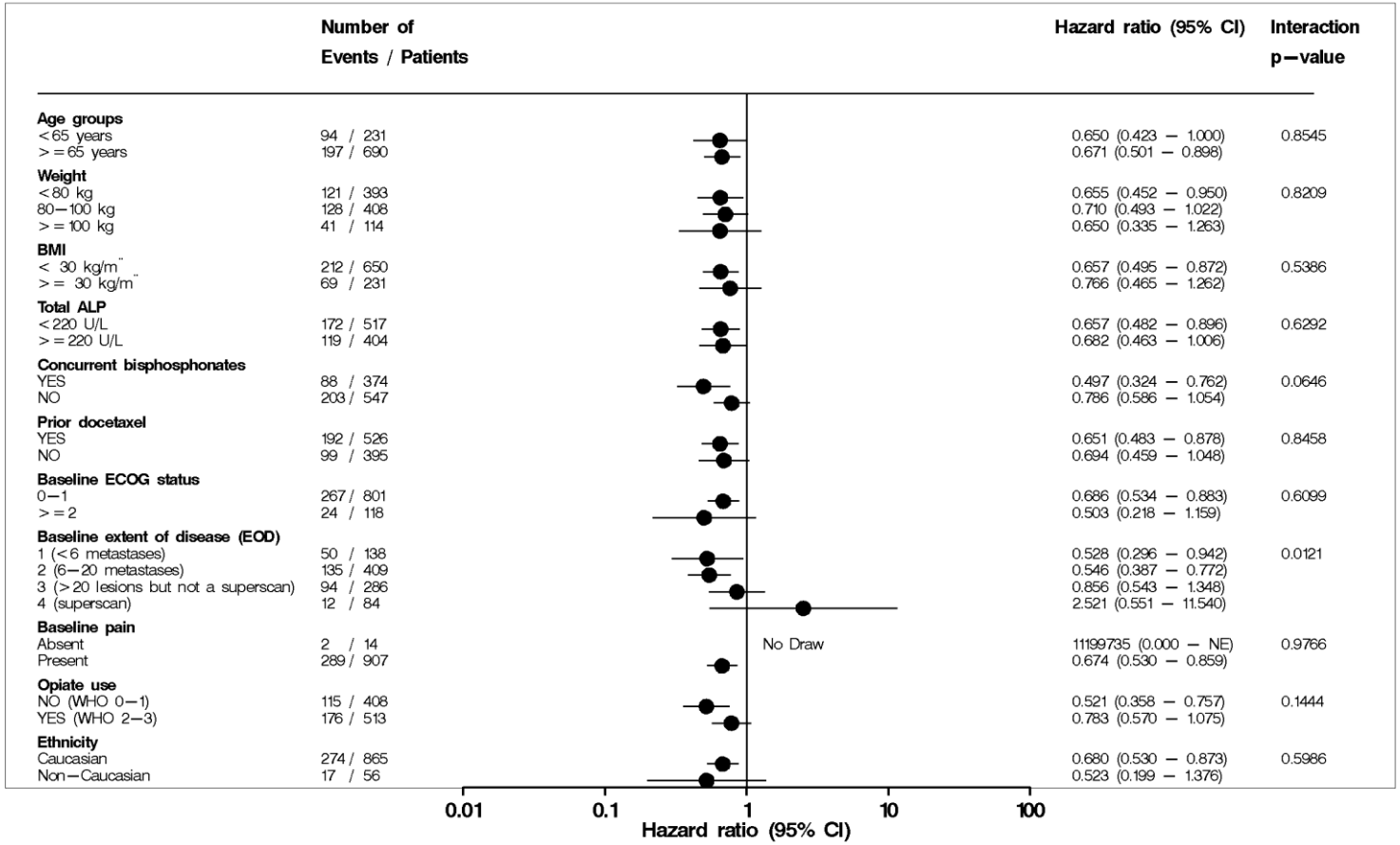
Abbildung 4-57**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" (ITT) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20.1.8.1.1

Bayer 888223−15245 BC1−06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.1.8.1.1: Forest plots of Time to first EBRT (Months)
ITT Population



Global Biostatistics: /by−sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f−de61−1−8−1−1.sas erbjd 07NOV2013 14:04

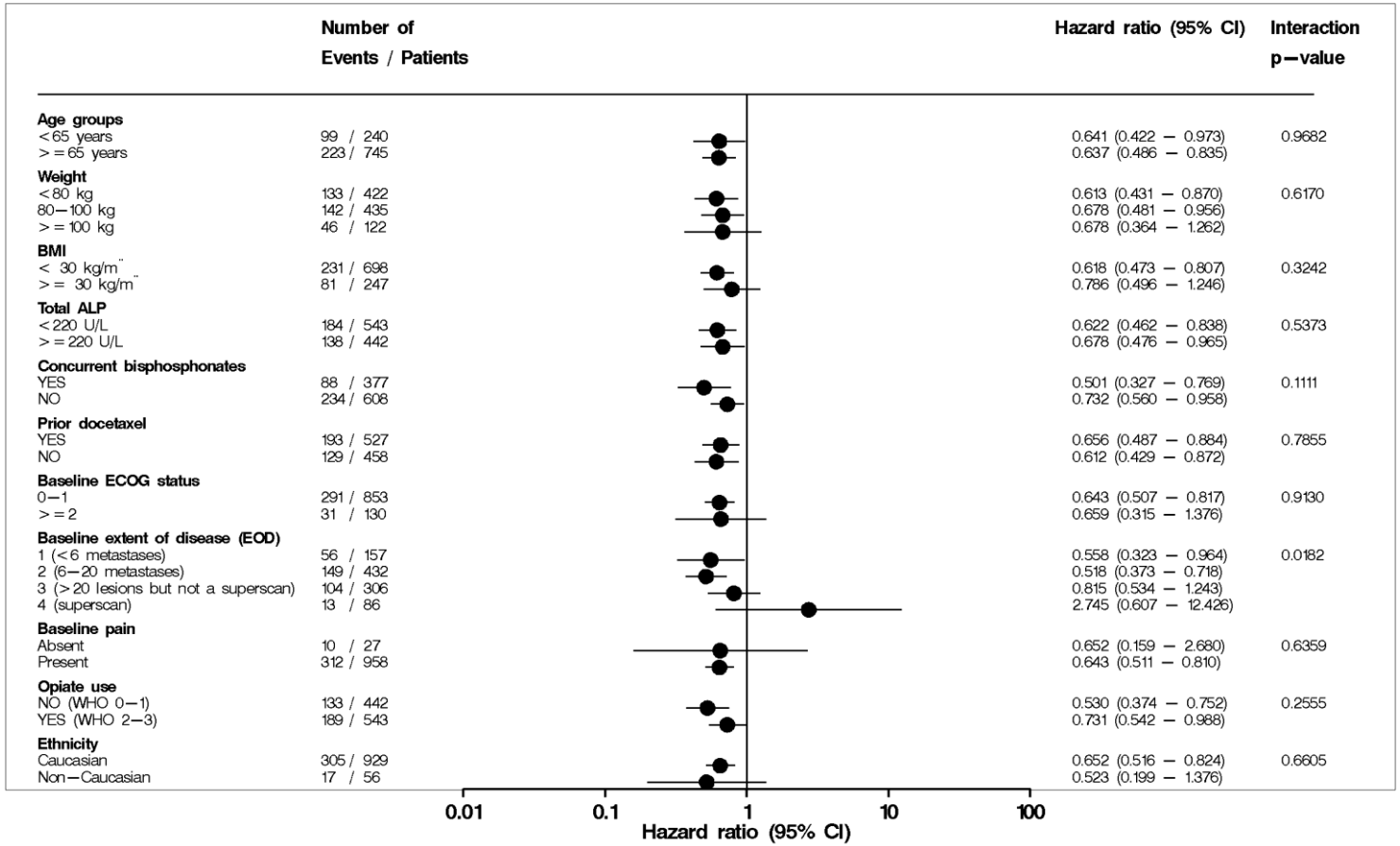
Abbildung 4-58**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" (ITT) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.1.8.1.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.1.8.1.1: Forest plots of Time to first EBRT (Months)
ITT Population

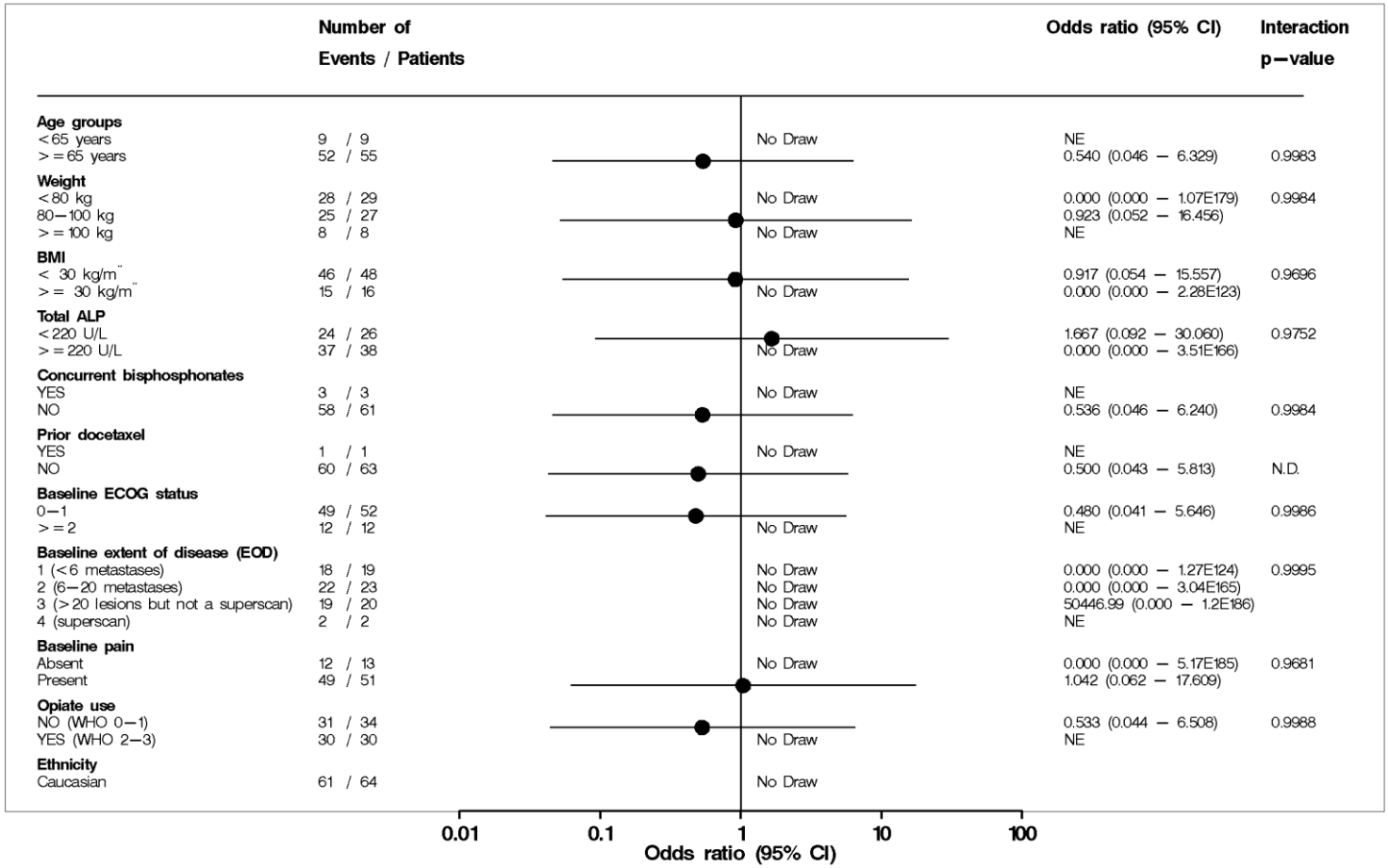


Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f-de62-1-8-1-1.sas erbjd 07NOV2013 19:49

Abbildung 4-59**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome" (ITT) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.1.8.1.1

Bayer 888223-15280 BC1-02 Page 1 of 1
Figure DE20.2.1.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-2-1-2-1.sas erbjd 08NOV2013 18:41

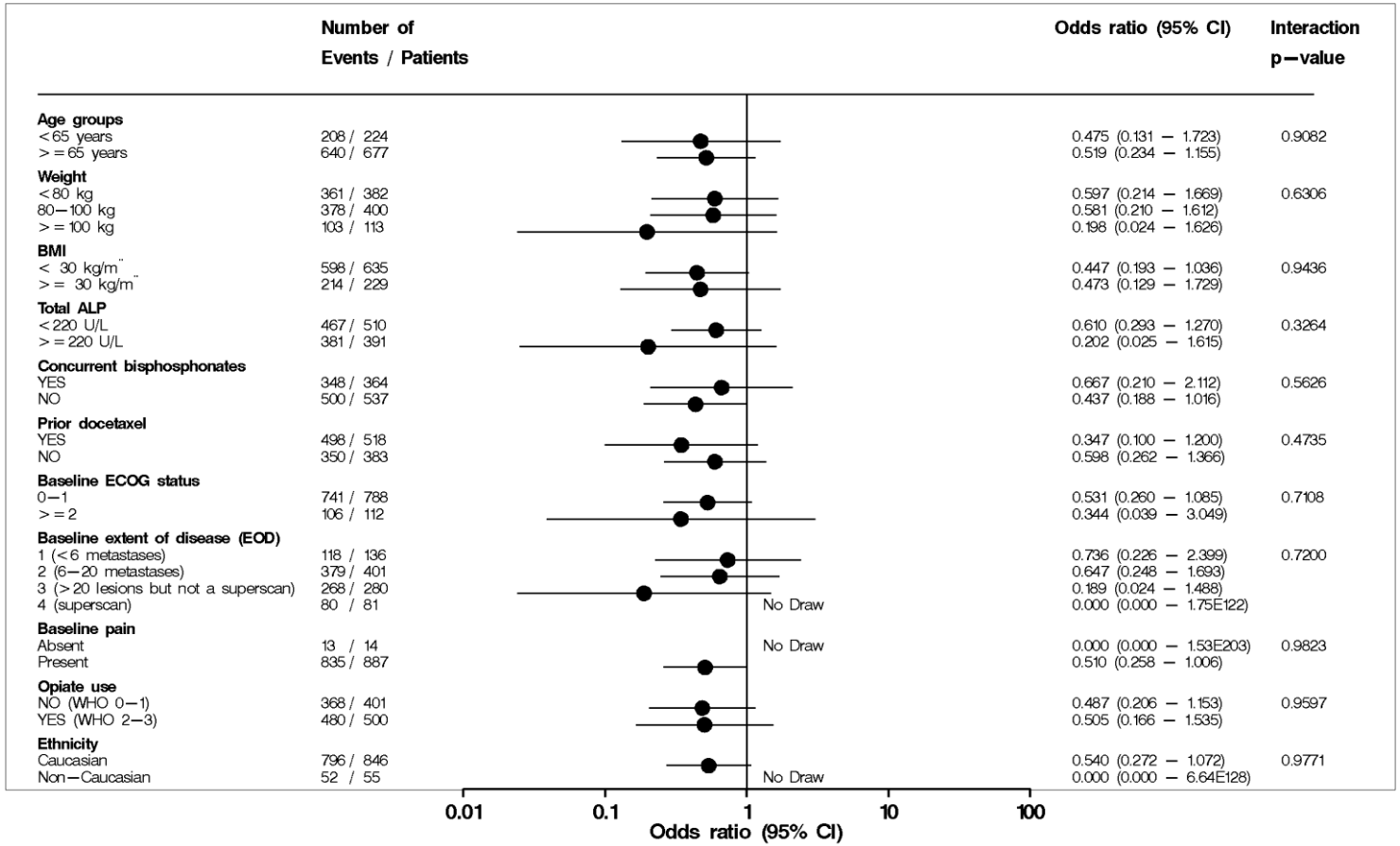
Abbildung 4-60**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20.2.1.2.1

Bayer 888223-15245 BC1-06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.2.1.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f-de61-2-1-2-1.sas erbjd 07NOV2013 12:52

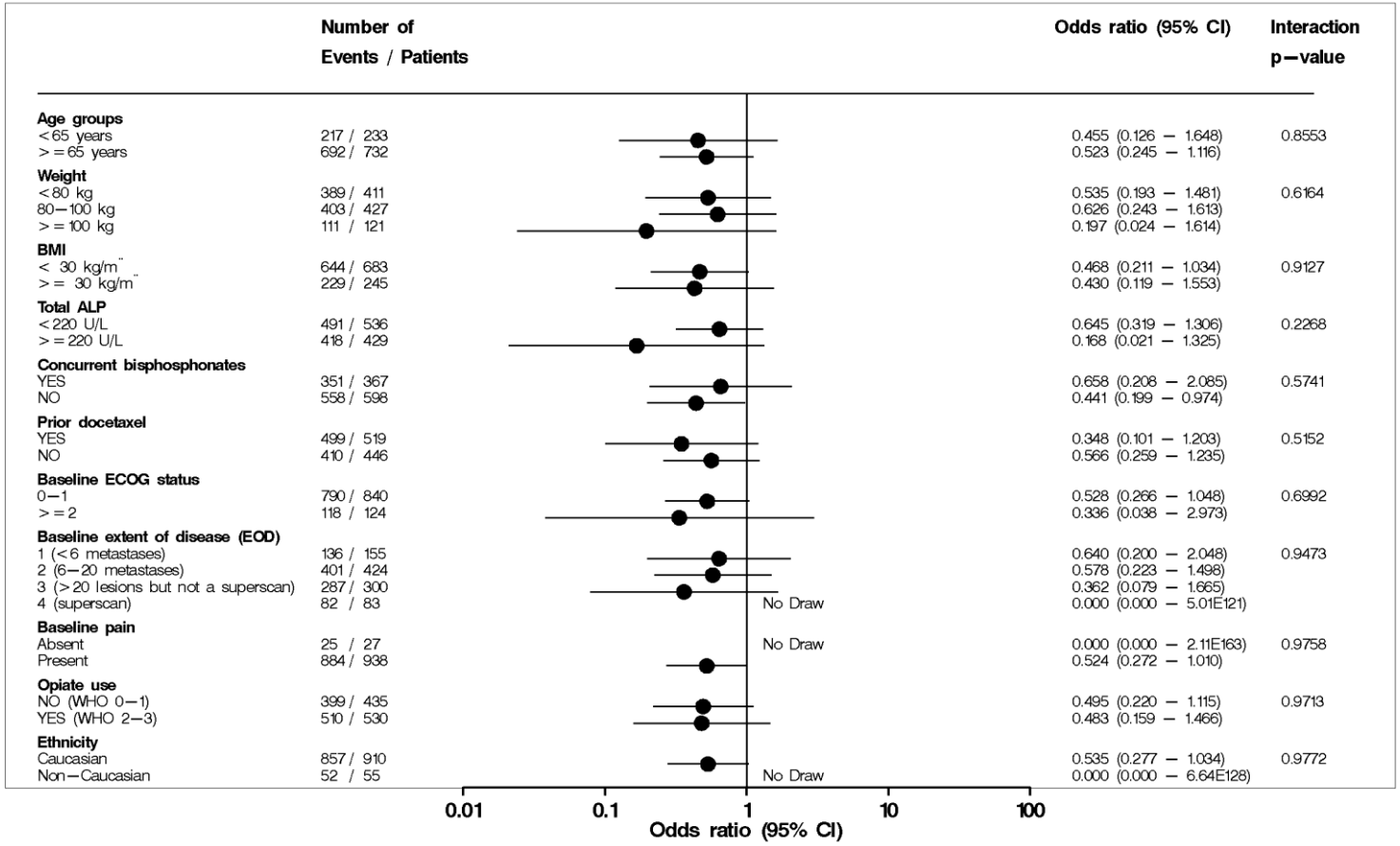
Abbildung 4-61**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.2.1.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.1.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE by baseline and demographic factors
Safety Population

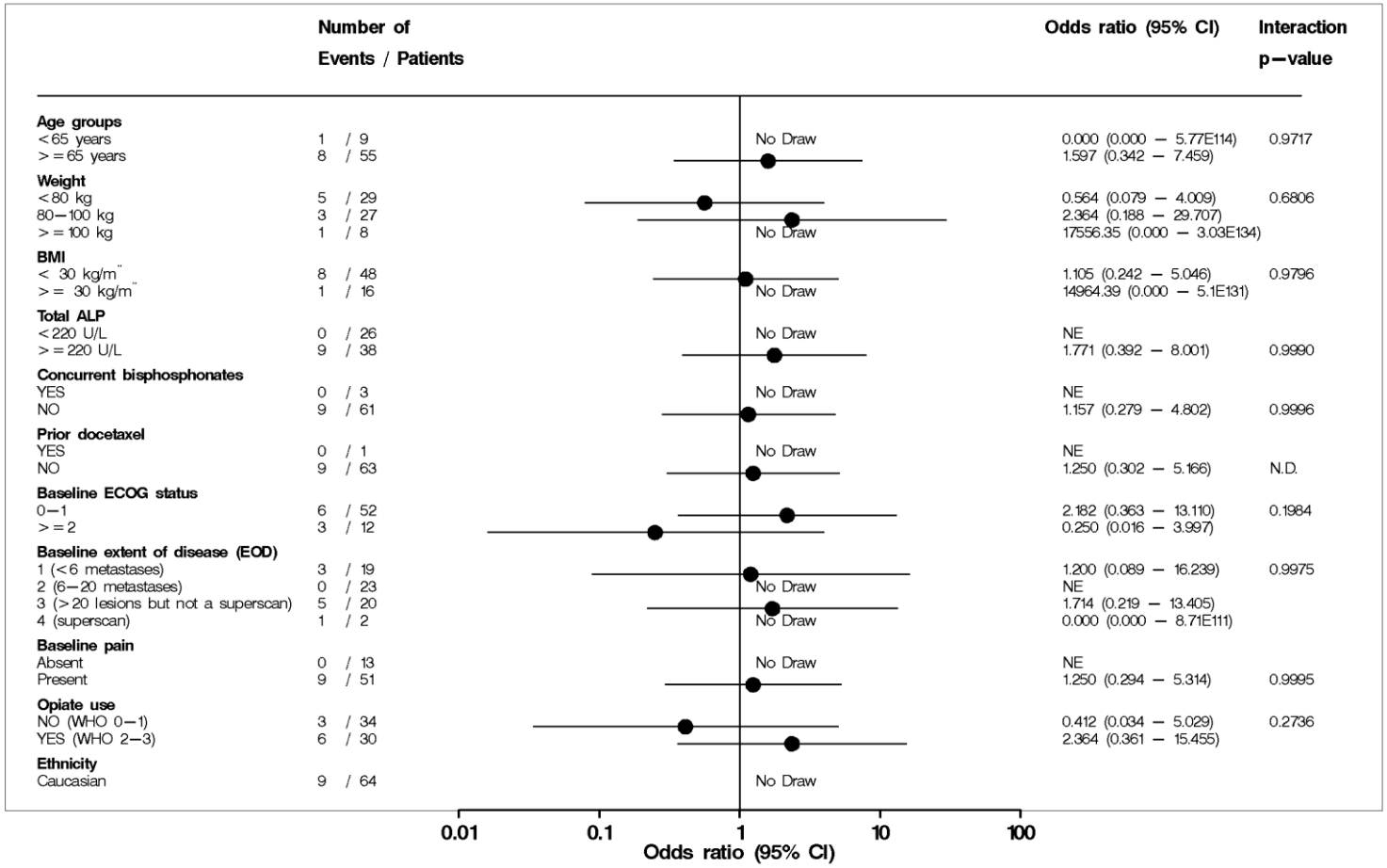


Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–2–1–2–1.sas erbjd 07NOV2013 19:49

Abbildung 4-62**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.1.2.1

Bayer 888223-15280 BC1-02 Page 1 of 1
Figure DE20.2.2.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE of CTC Grade 3 or 4 by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-2-2-2-1.sas erbjd 08NOV2013 18:41

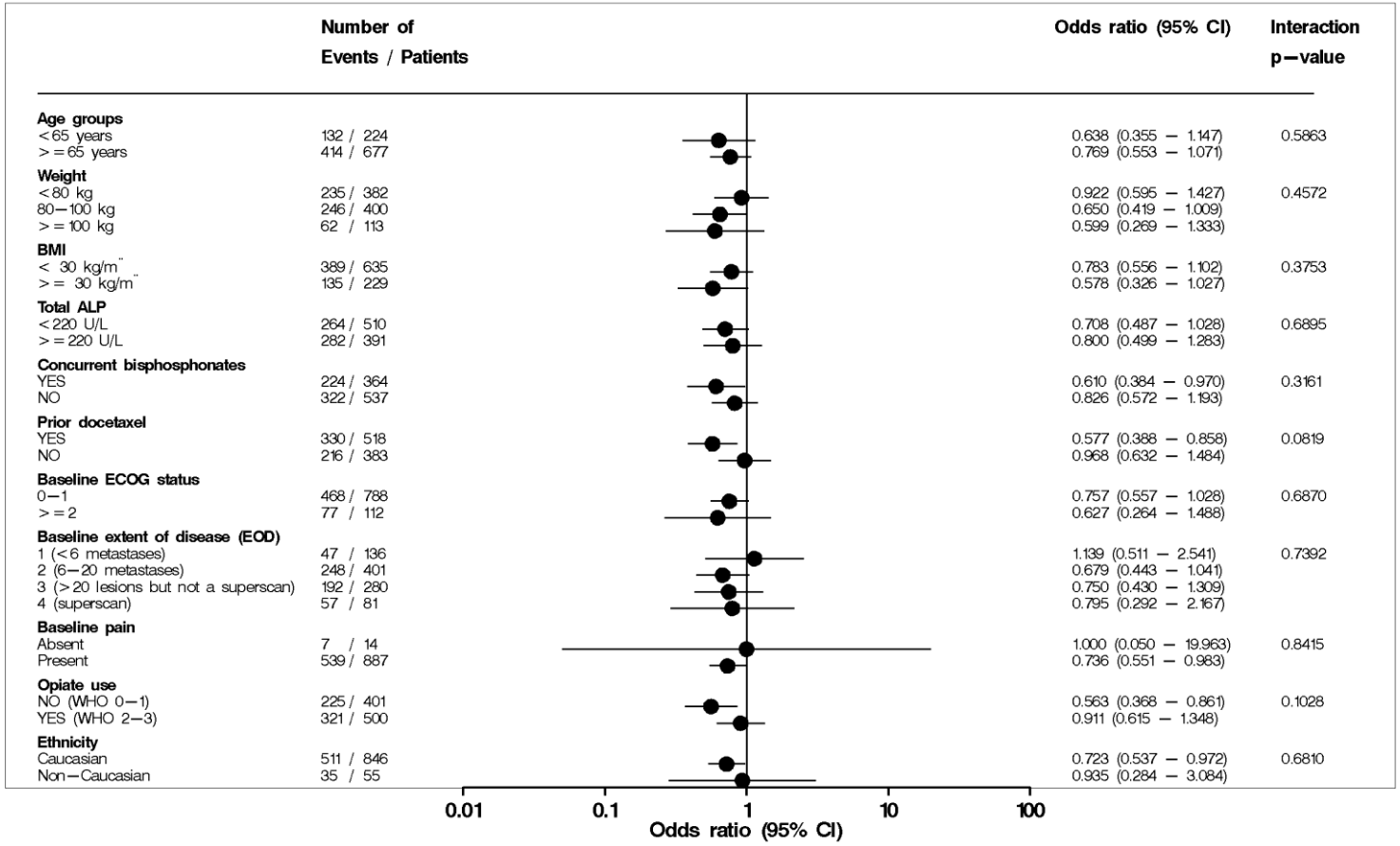
Abbildung 4-63**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20.2.2.2.1

Bayer 888223-15245 BC1-06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.2.2.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE of CTC Grade 3 or 4 by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f-de61-2-2-2-1.sas erbjd 07NOV2013 12:52

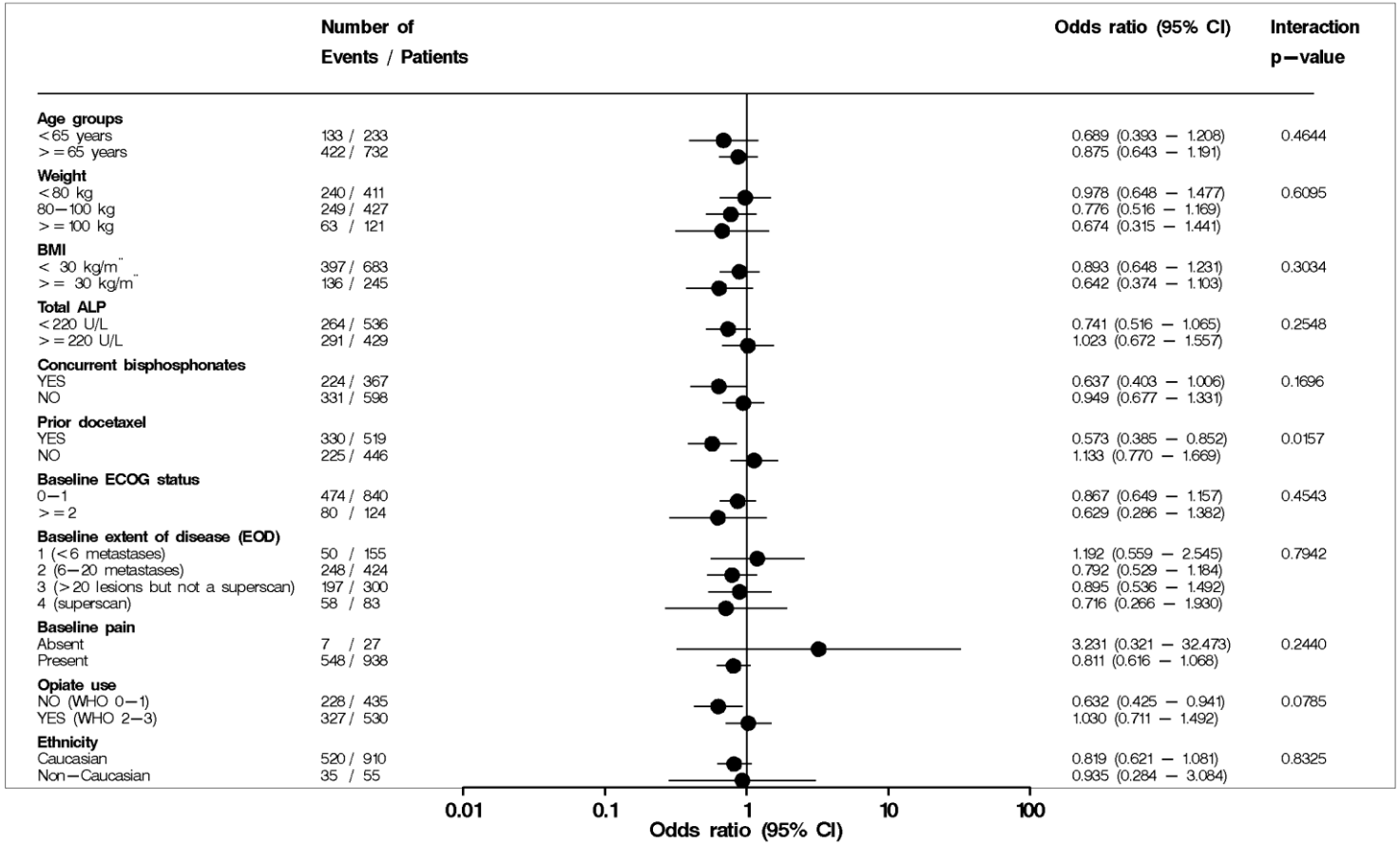
Abbildung 4-64**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.2.2.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.2.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE of CTC Grade 3 or 4 by baseline and demographic factors
Safety Population

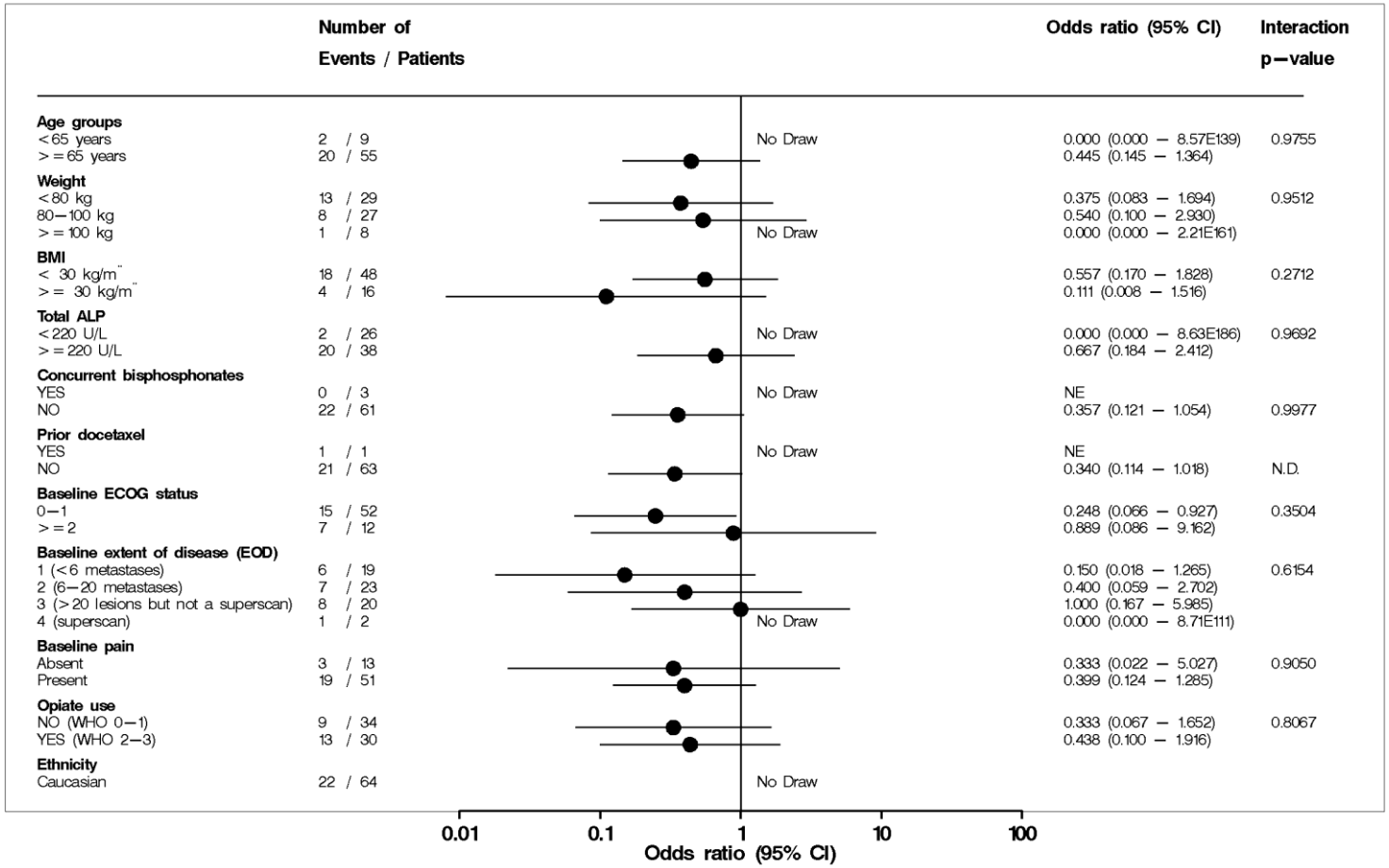


Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–2–2–2–1.sas erbjd 07NOV2013 19:50

Abbildung 4-65**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.2.2.1

Bayer 888223-15280 BC1-02 Page 1 of 1
Figure DE20.2.3.2.1: Forrest Plot of Odds Ratio of Serious Treatment Emergent Adverse Events on baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-2-3-2-1.sas erbjd 07NOV2013 19:38

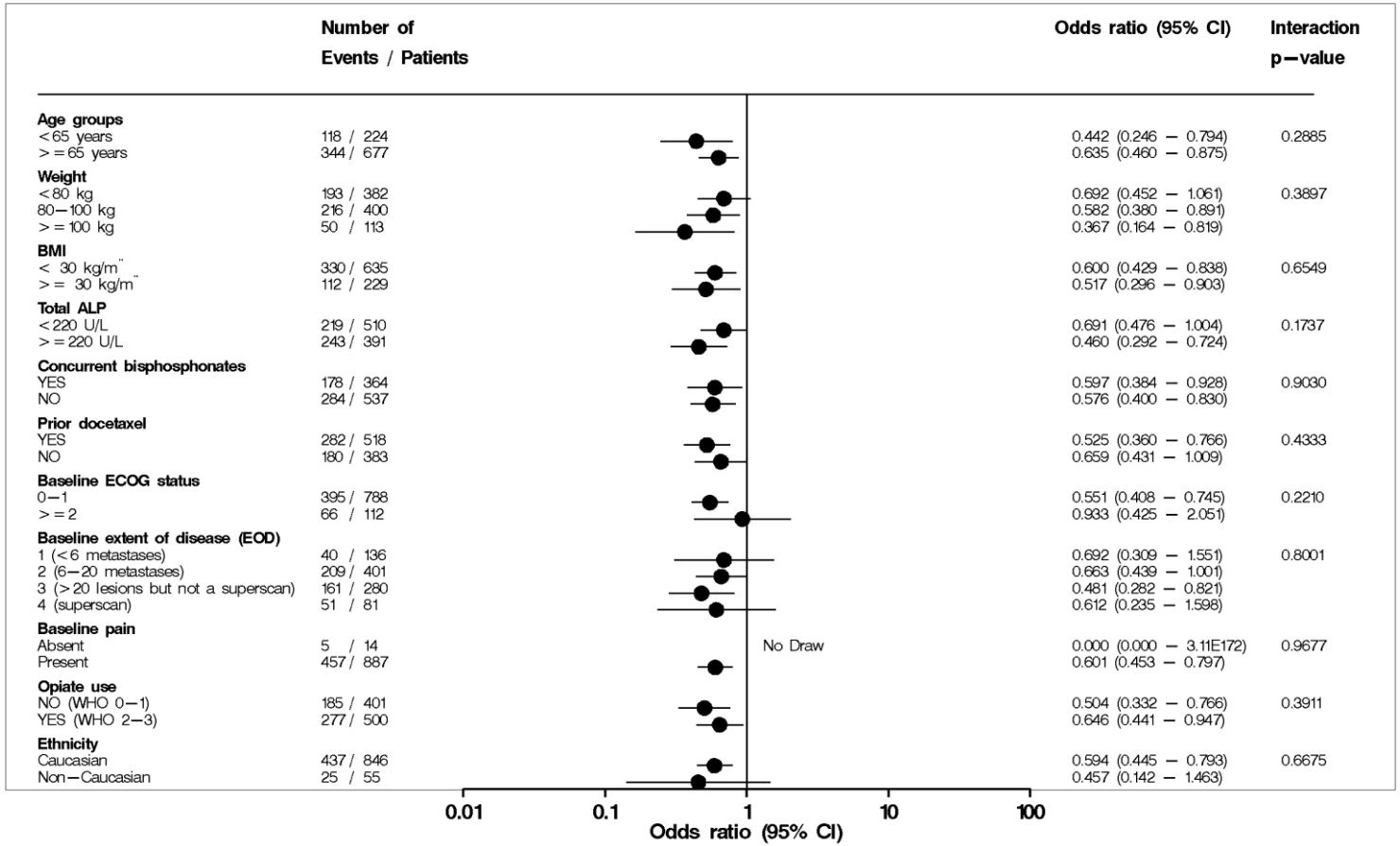
Abbildung 4-66**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE20.2.3.2.1

Bayer 888223-15245 BC1-06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.2.3.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Serious Treatment Emergent Adverse Events on baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f-de61-2-3-2-1.sas erbjd 07NOV2013 12:52

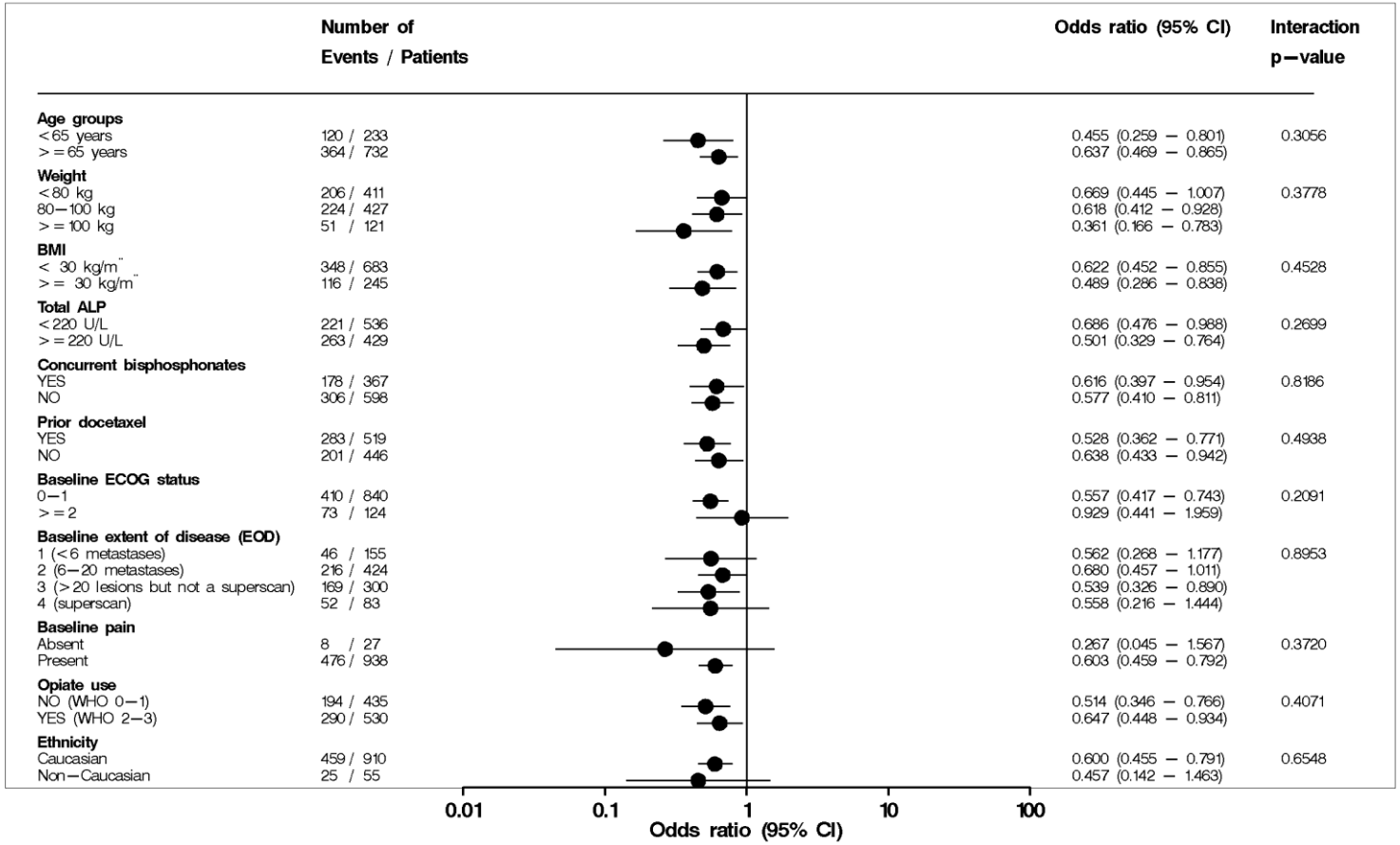
Abbildung 4-67**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.2.3.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.3.2.1: Forrest Plot of Odds Ratio of Serious Treatment Emergent Adverse Events on baseline and demographic factors
Safety Population

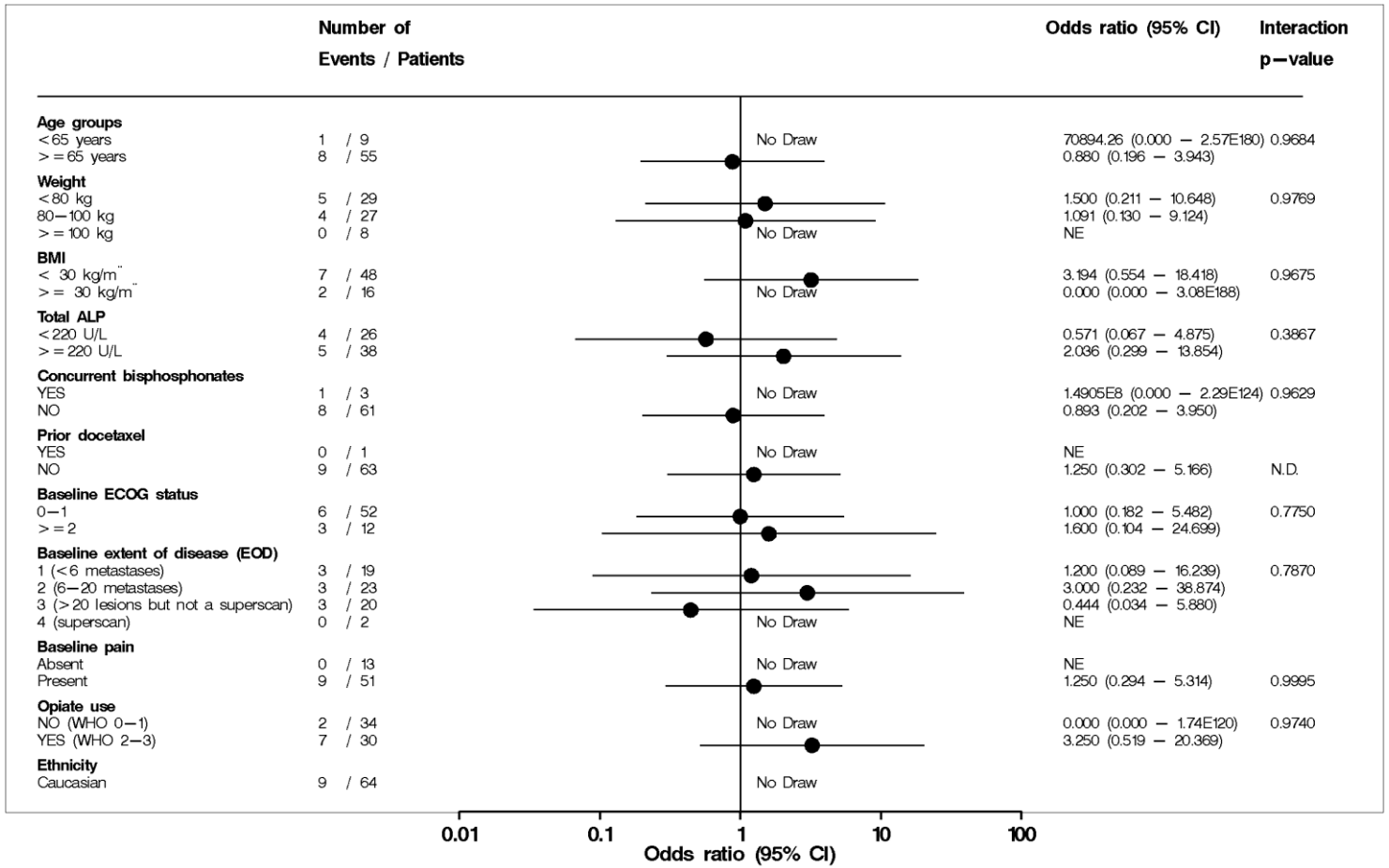


Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–2–3–2–1.sas erbjd 07NOV2013 19:50

Abbildung 4-68**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3 und 4" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung D62.2.3.2.1

Bayer 888223-15280 BC1-02 Page 1 of 1
Figure DE20.2.4.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of adverse events leading to discontinuation on baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_03/f-de20-2-4-2-1.sas erbjd 07NOV2013 19:39

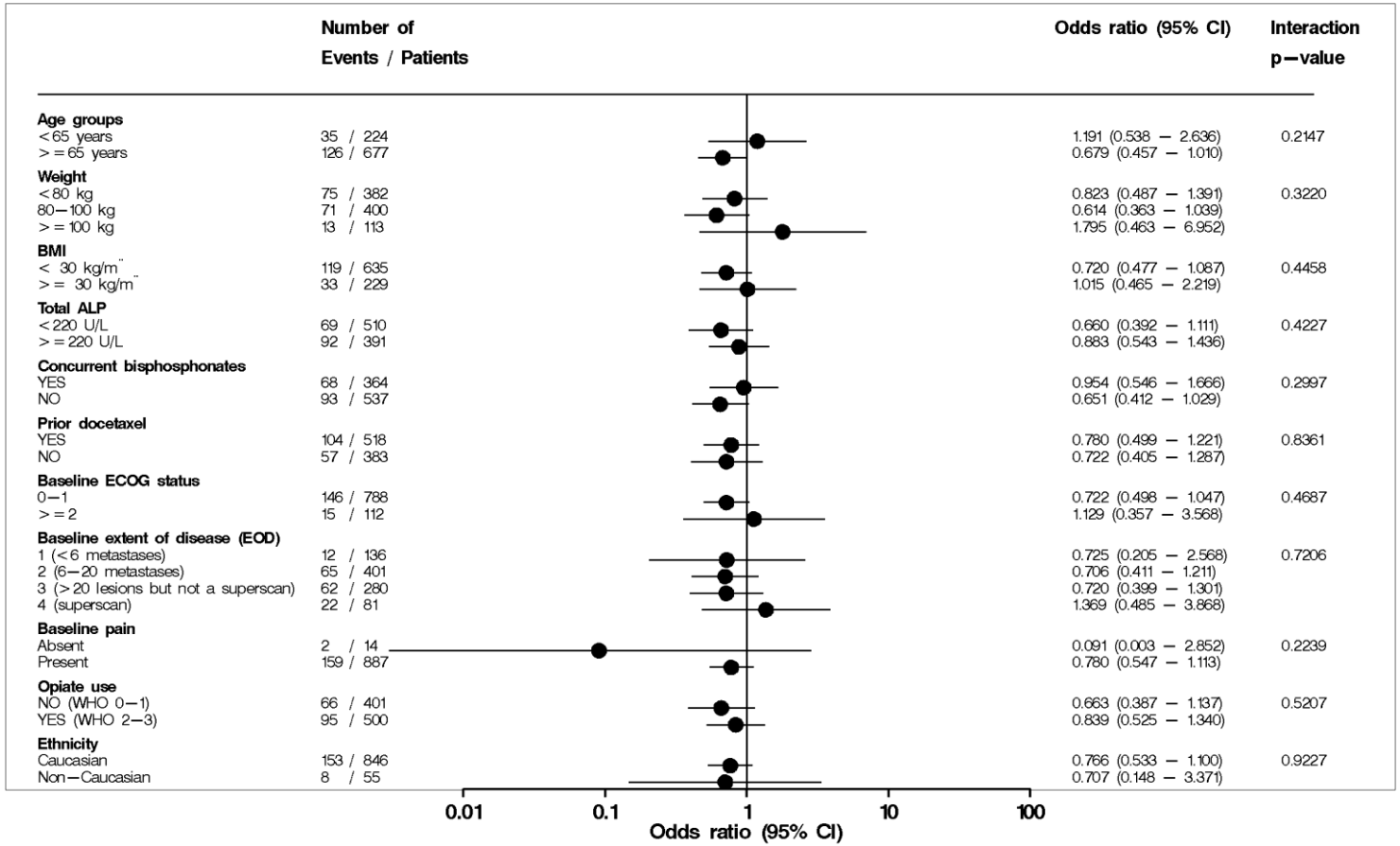
Abbildung 4-69**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten" (Sicherheitspopulation) der BC1-02 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung D20.2.4.2.1

Bayer 888223-15245 BC1-06

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE61.2.4.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of adverse events leading to discontinuation on baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_01/f-de61-2-4-2-1.sas erbjd 07NOV2013 12:53

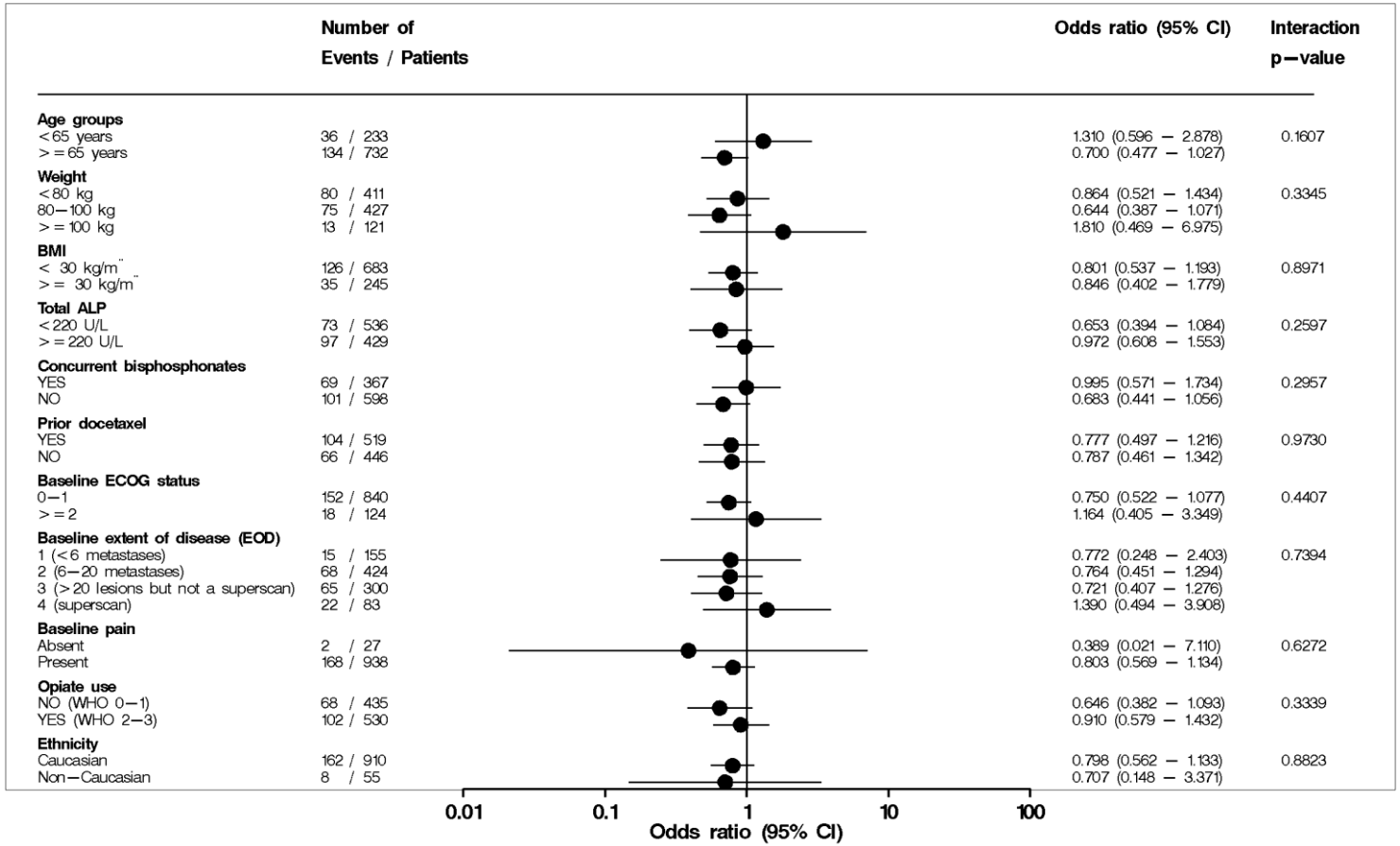
Abbildung 4-70**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten" (Sicherheitspopulation) der BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE61.2.4.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.4.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of adverse events leading to discontinuation on baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f-de62-2-4-2-1.sas erbjd 07NOV2013 19:50

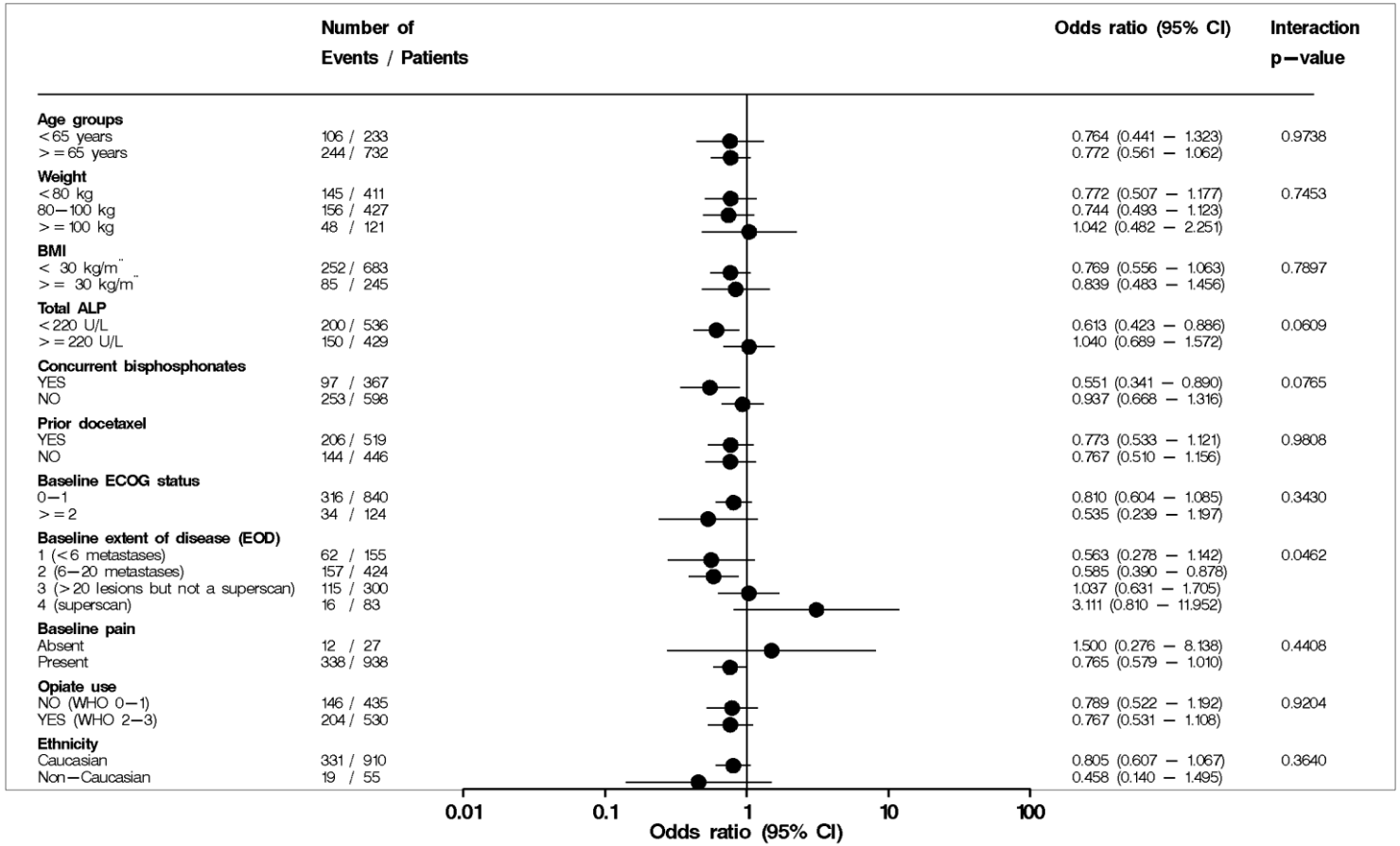
Abbildung 4-71**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.4.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.5.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Skeletal Events by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f-de62-2-5-2-1.sas erbjd 07NOV2013 19:50

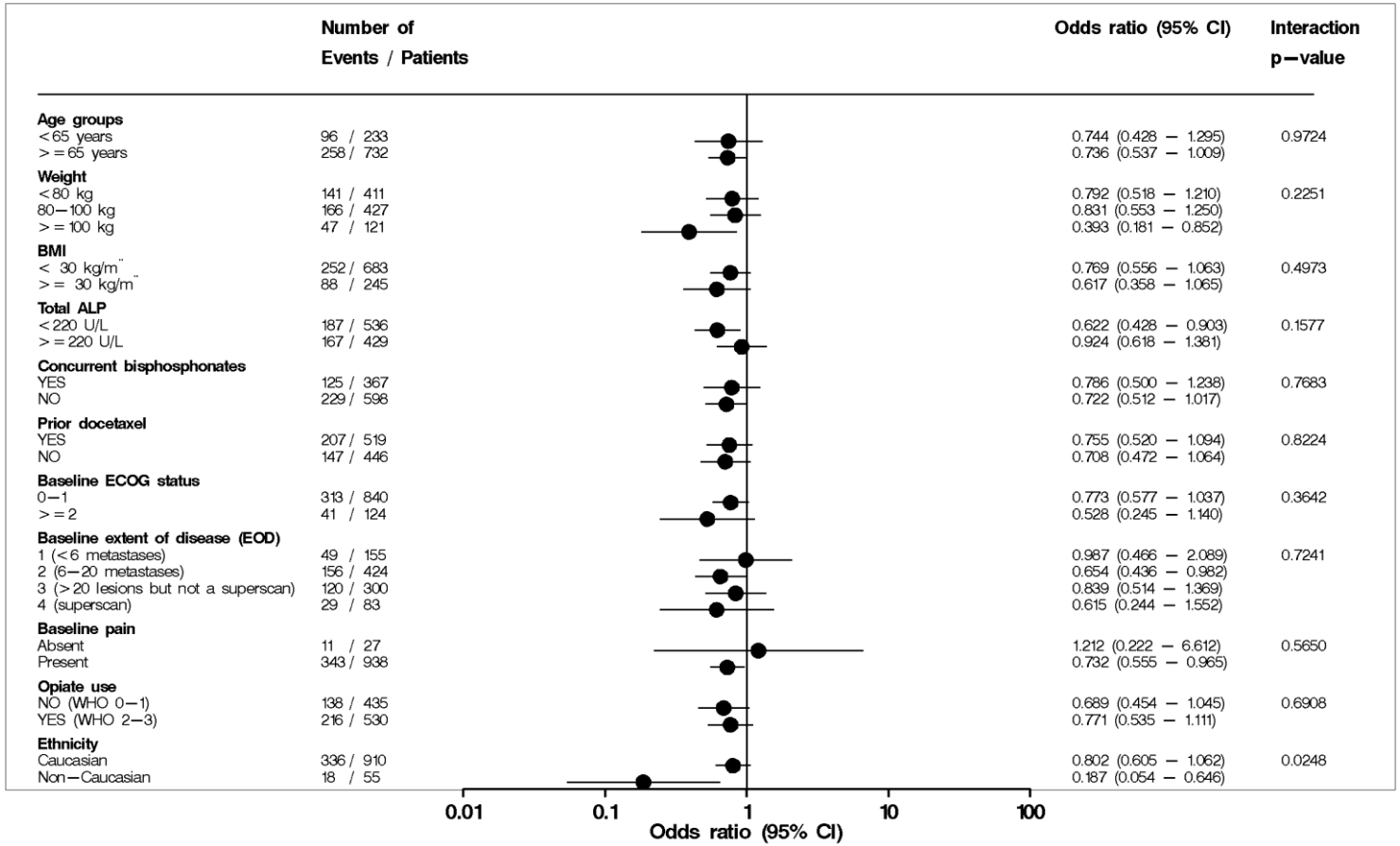
Abbildung 4-72**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Skelettale Ereignisse" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.5.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.6.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE (Bone pain) by baseline and demographic factors
Safety Population – Number of patients with Bone pain AE



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f-de62-2-6-2-1.sas erbjd 07NOV2013 19:50

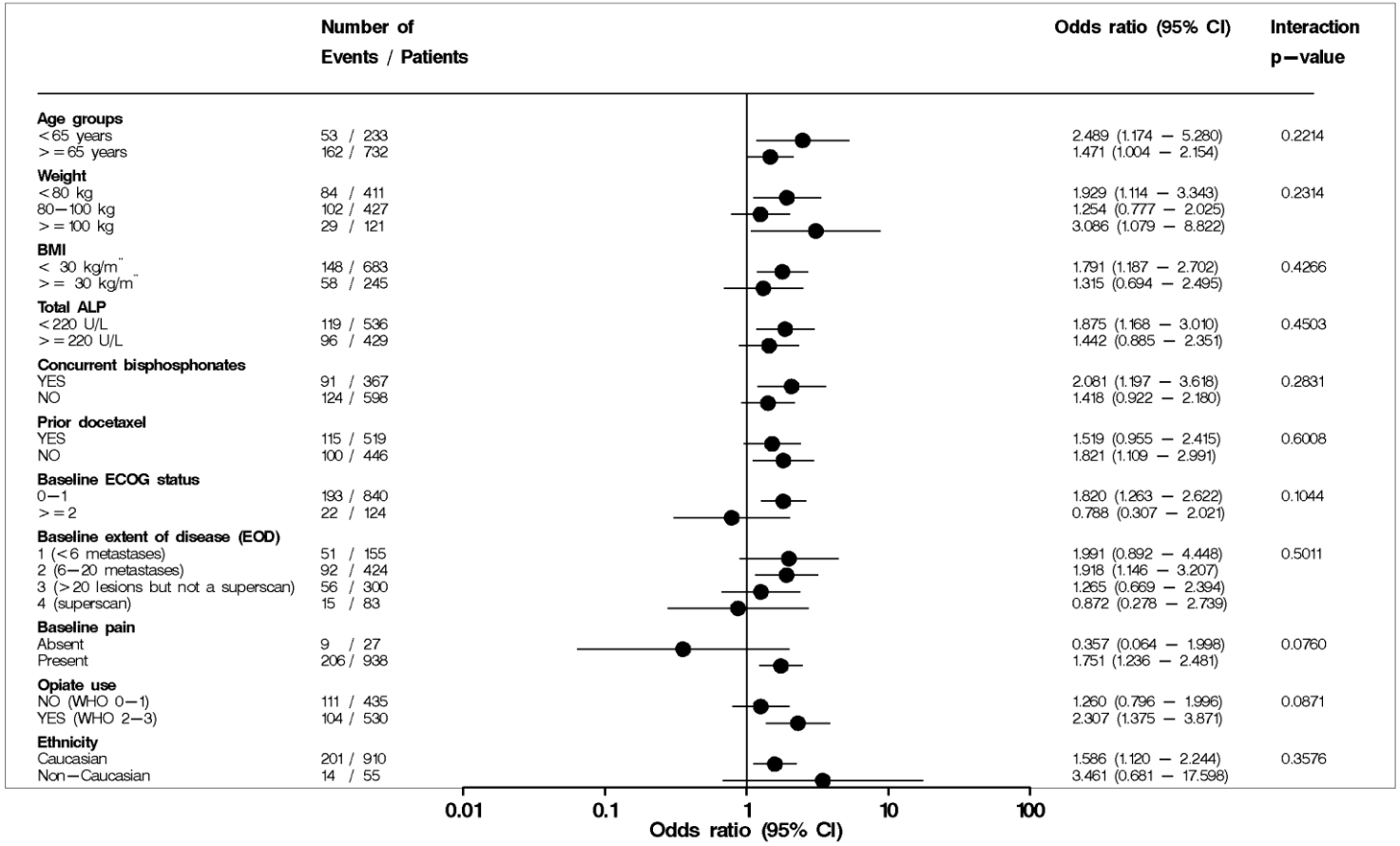
Abbildung 4-73**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Knochenschmerzen" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.6.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.7.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE (Diarrhoea) by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–2–7–2–1.sas erbjd 07NOV2013 19:50

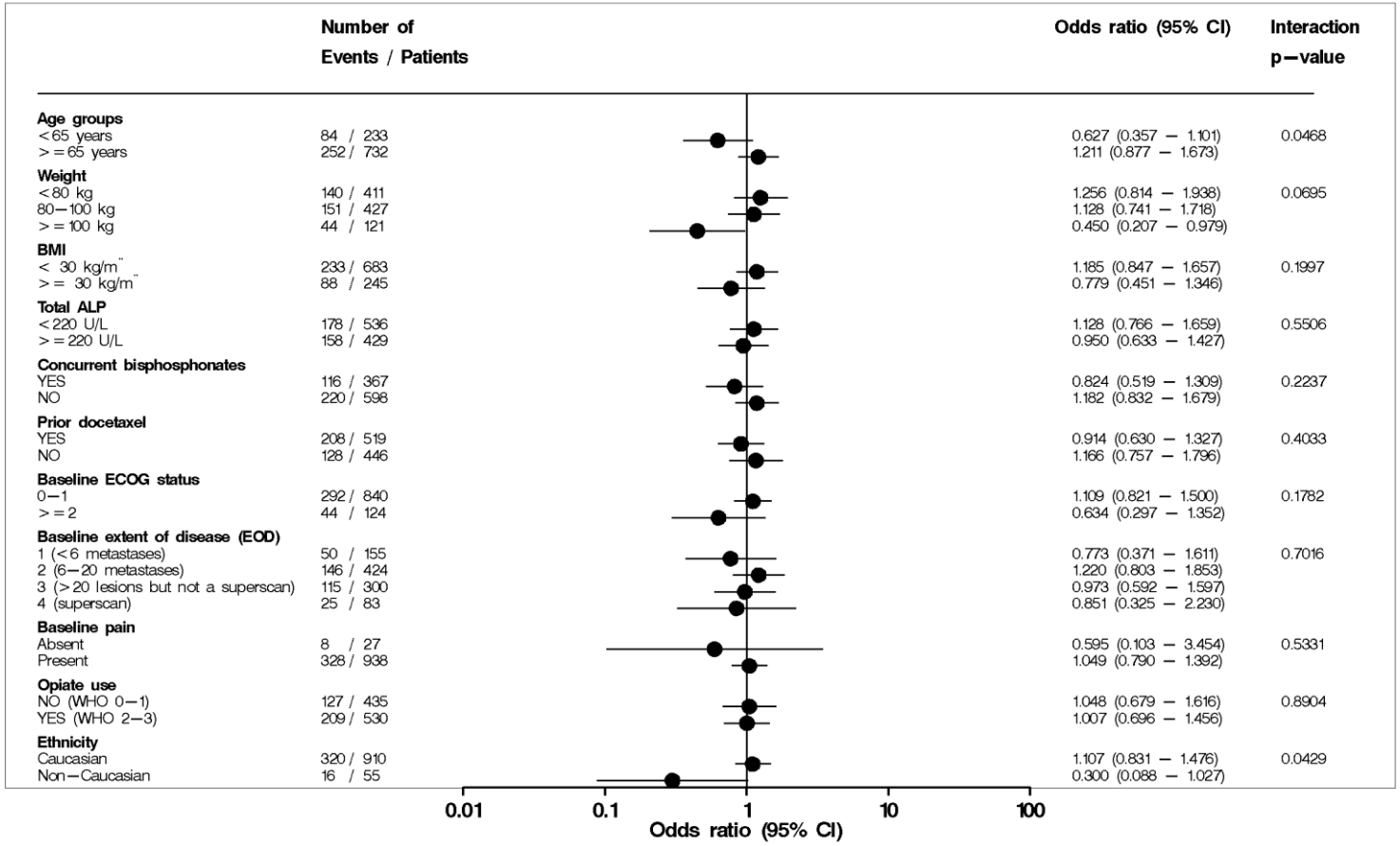
Abbildung 4-74**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Diarrhoe" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung De62.2.7.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.8.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE (Nausea) by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–2–8–2–1.sas erbjd 07NOV2013 19:51

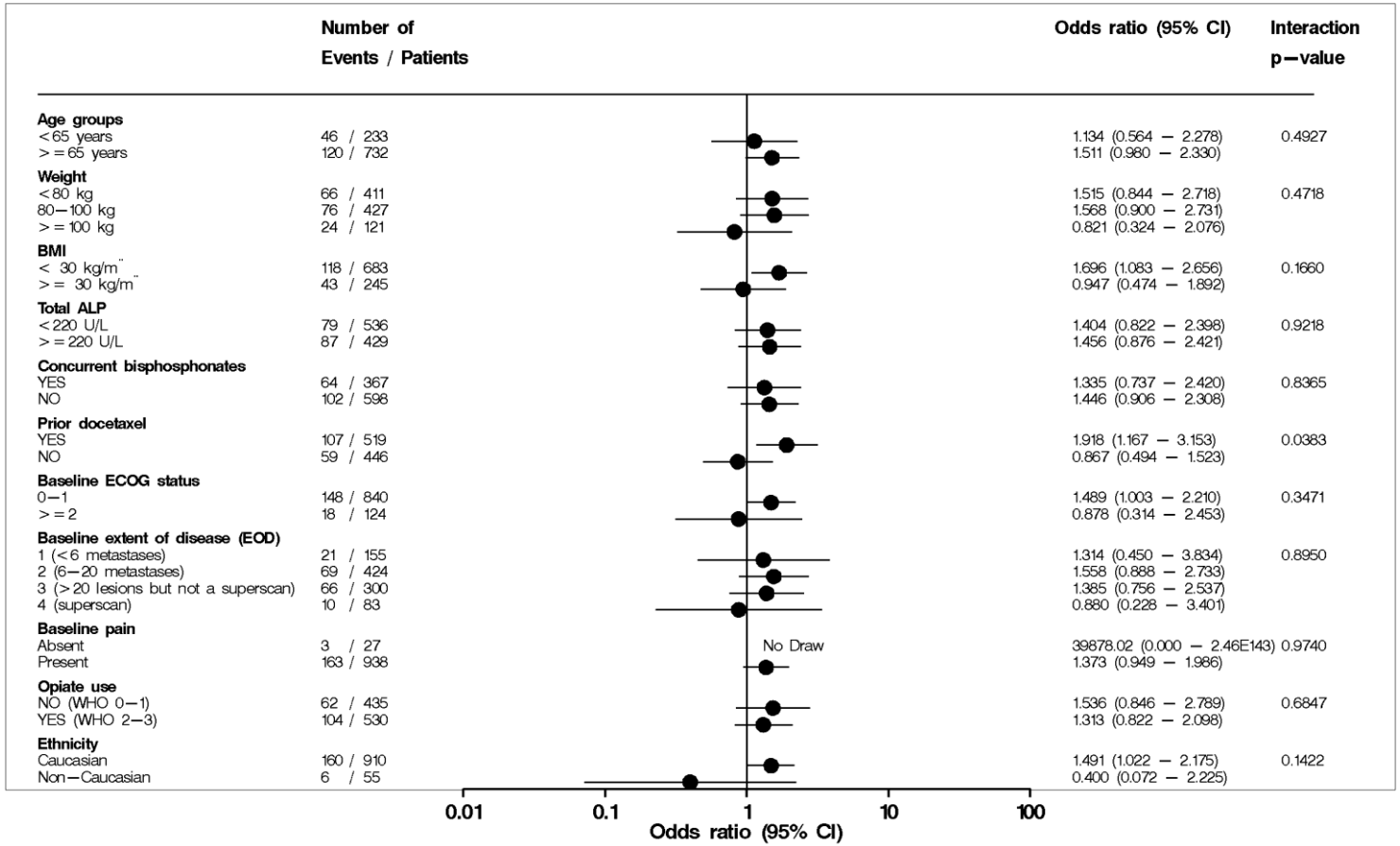
Abbildung 4-75**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Übelkeit" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.8.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.9.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE (Vomiting) by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f-de62-2-9-2-1.sas erbjd 07NOV2013 19:51

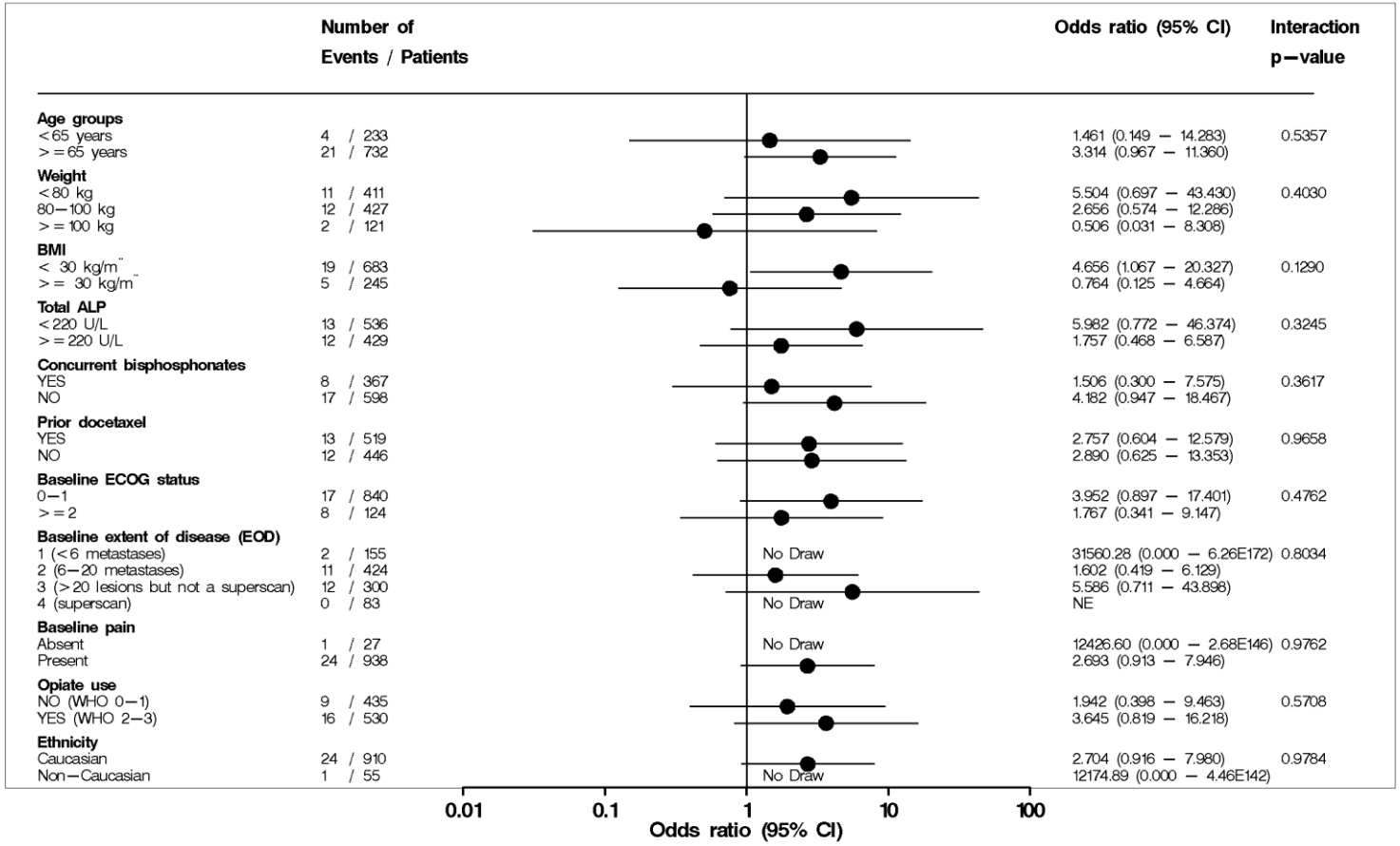
Abbildung 4-76**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Erbrechen" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.9.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.10.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE (Dehydration) by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–2–10–2–1.sas erbjd 07NOV2013 19:49

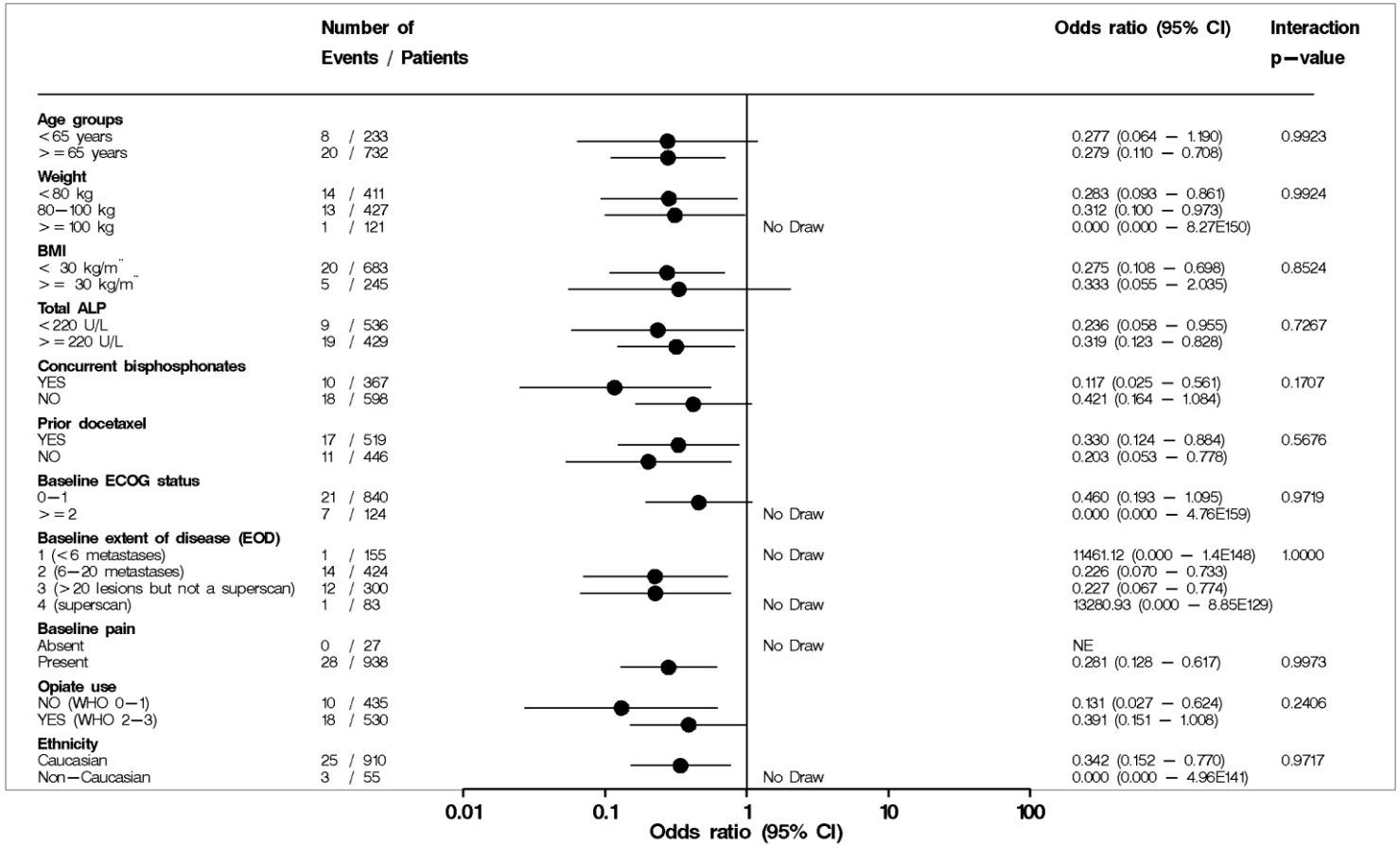
Abbildung 4-77**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Dehydrierung" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.10.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.11.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE (Muscular weakness) by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f-de62-2-11-2-1.sas erbjd 07NOV2013 19:49

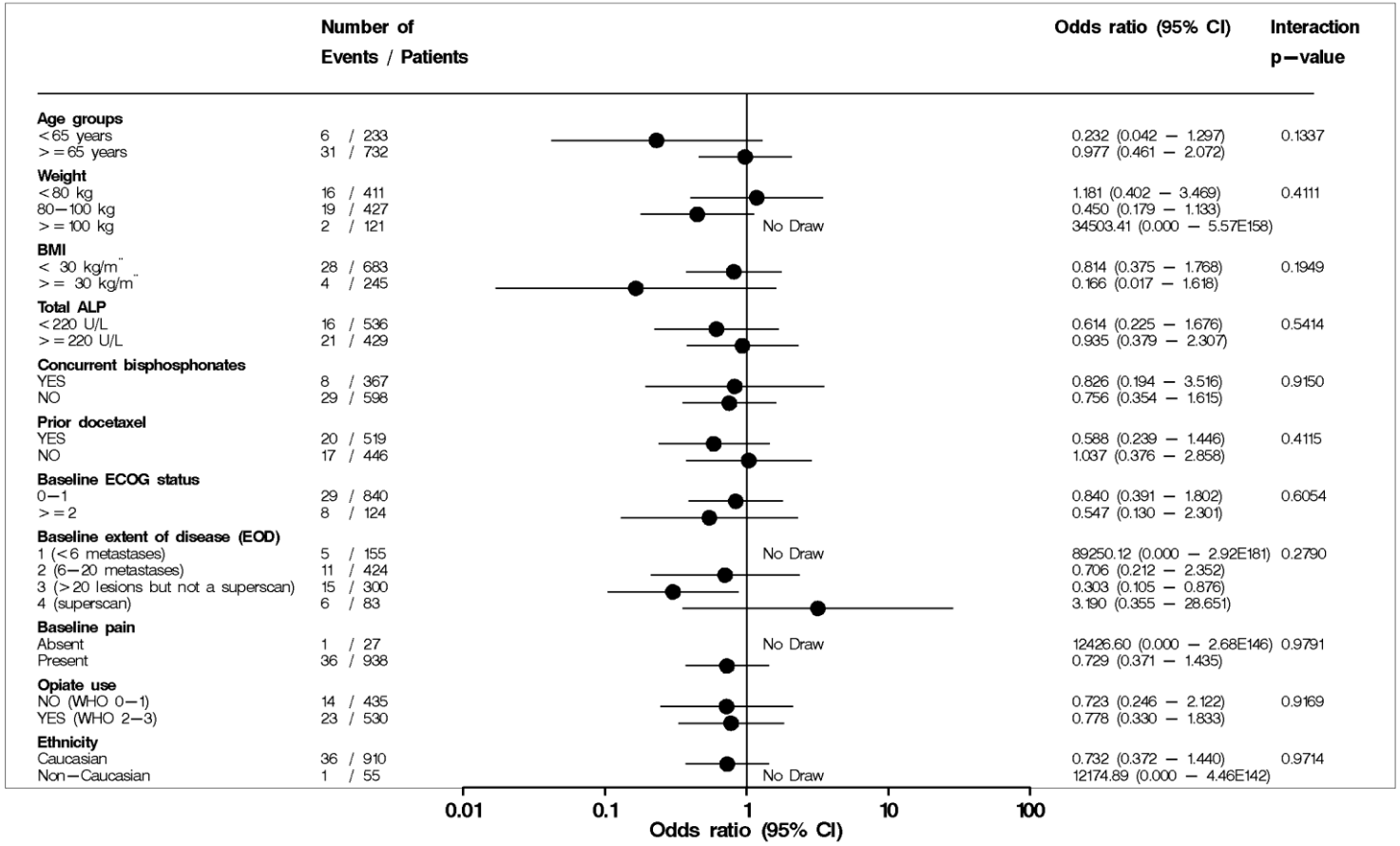
Abbildung 4-78**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Muskelschwäche" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.11.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.12.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE (Pathological fracture) by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by–sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f–de62–2–12–2–1.sas erbjd 07NOV2013 19:49

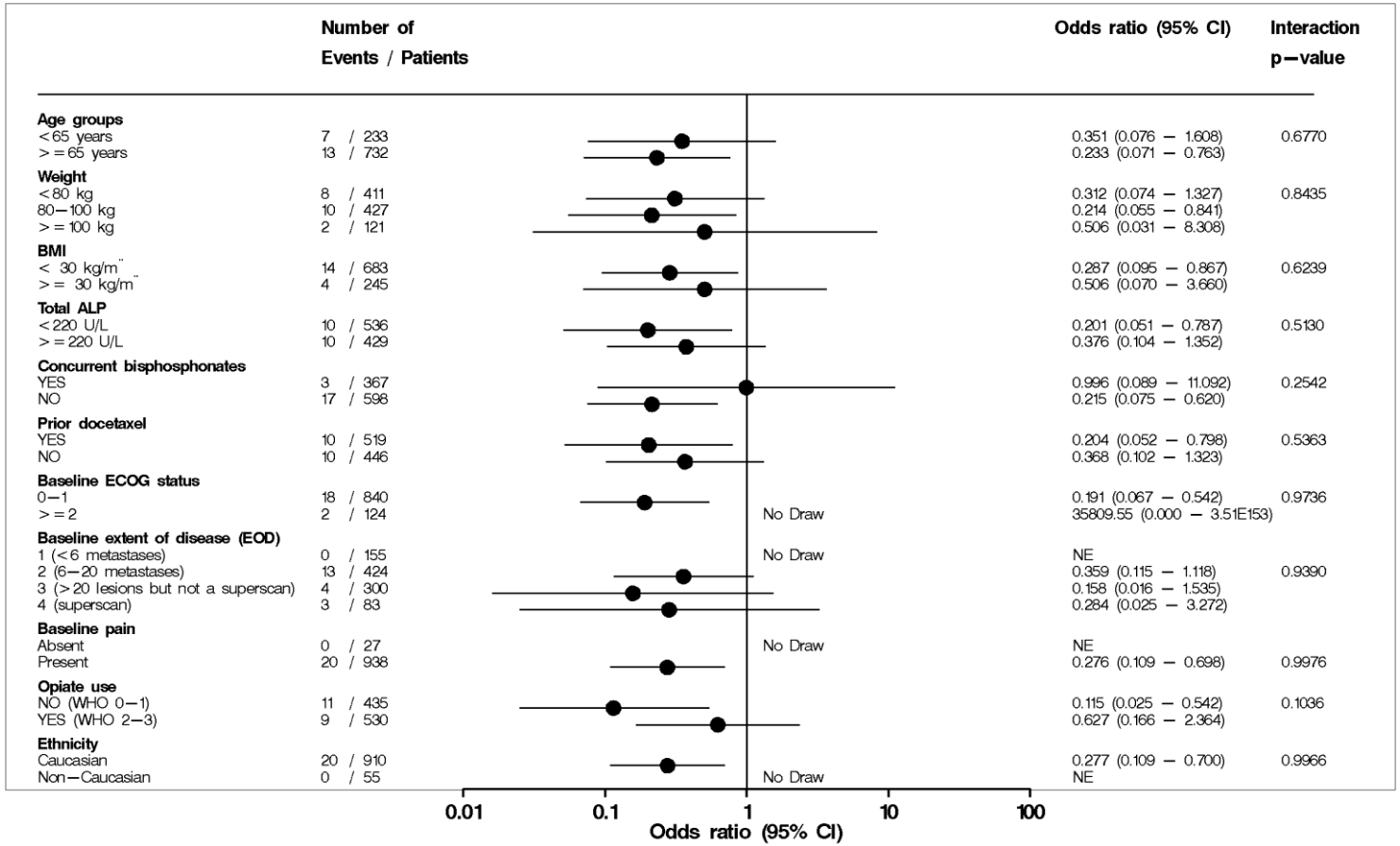
Abbildung 4-79**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Pathologische Frakturen" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.12.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.13.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE (Peripheral motor neuropathy) by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f-de62-2-13-2-1.sas erbjd 07NOV2013 19:50

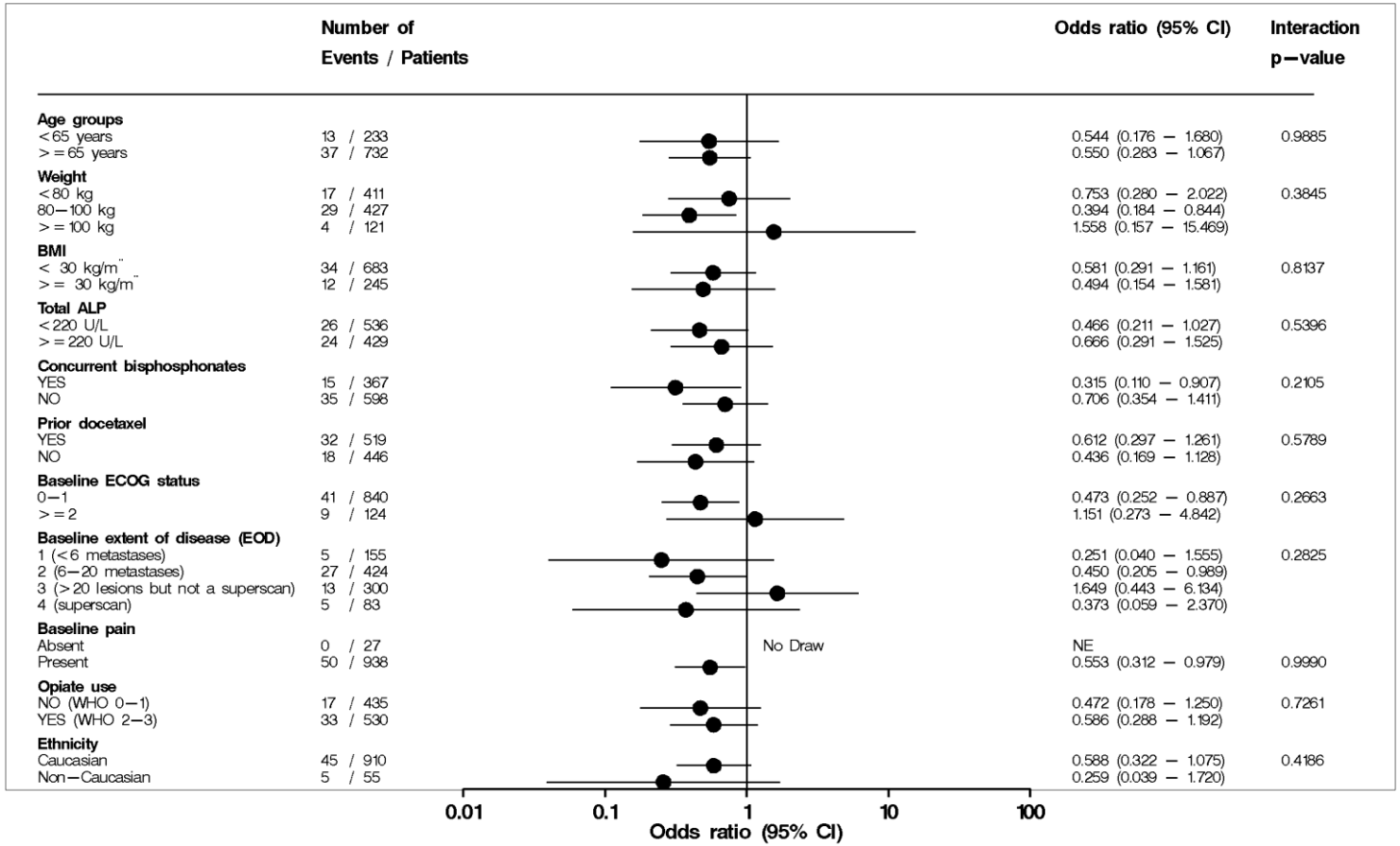
Abbildung 4-80**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Periphere motorische Neuropathie" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.13.2.1

Bayer 888223–COMBINED (BC1–06 and BC1–02)

Page 1 of 1
Data as of 15JUL2011

Figure DE62.2.14.2.1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AE (Spinal cord compression) by baseline and demographic factors
Safety Population



Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/888223/15245/stat/prod_query_de_04/f-de62-2-14-2-1.sas erbjd 07NOV2013 19:50

Abbildung 4-81**:** Forest Plot der Subgruppenanalyse für "Unerwünschte Ereignisse - Rückenmarkskompression" (Sicherheitspopulation) der gepoolten BC1-02 und BC1-06 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Übersetzung: Subgroup = Subgruppe, Age group = Altersgruppe, years = Jahre, Weight = Gewicht, BMI = Body Mass Index, Concurrent biphosphonates = Begleitmedikation Biphosphonate, Prior Docetaxel = frühere Behandlung mit Docetaxel, Baseline pain = Schmerzen zu Baseline, Opiate use = Begleitmedikation mit Opiaten, Ethnicity = Ethnische Herrkunft; Quelle: Abbildung DE62.2.14.2.1

4.3.1.3.11 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.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 (Xofigo®) für Patienten, die für Docetaxel geeignet sind, im Vergleich zu Docetaxel und für Patienten die nicht für Docetaxel geeignet sind, im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC).

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Für den Vergleich von Ra-223 + BSC gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Placebo + BSC liegen direkte Vergleiche aus den randomisierten und kontrollierten Studien BC1-06 und BC1-02 vor.

Die Studien waren bezüglich der demographischen und Baseline-Charakteristika, als auch der Ein- und Ausschlusskriterien sehr ähnlich. Pro Endpunkt wurde darüber hinaus durch Heterogenitätstests geprüft, ob die Studien in Meta-Analysen zusammengefasst werden konnten. In sämtlichen Endpunkten fanden sich keine Hinweise auf Heterogenität der beiden Studien, so dass alle Endpunkte in Meta-Analysen zusammengefasst werden konnten.

Im Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich in der Meta-Analyse auf patientenindividuellen Daten ein HR von 0,71 (95%-KI 0,60; 0,84) von Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC und damit ein statistisch signifikanter Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel ($p<0,0001$). Das mediane Überleben zeigte einen Vorteil von 3,6 Monaten (Ra-223 + BSC: 14,9 Monate; Placebo + BSC: 11,3 Monate). Die Ergebnissicherheit wird hoch eingeschätzt, da das Verzerrungspotential niedrig ist.

Im Endpunkt SSE ergab sich in der Meta-Analyse auf patientenindividuellen Daten ein HR von 0,64 (95%-KI 0,52; 0,80) von Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC und damit ein statistisch signifikanter Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel ($p<0,0001$). Die mediane Zeit bis zum Eintritt eines SSE zeigte einen Vorteil von 6,3 Monaten (Ra-223 + BSC: 14,7 Monate; Placebo + BSC: 8,4 Monate). Die Ergebnissicherheit wird hoch eingeschätzt, da das Verzerrungspotential niedrig ist.

Im Endpunkt "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie" ergab sich in der Meta-Analyse auf patientenindividuellen Daten ein HR von 0,67 (95%-KI 0,52; 0,86) von Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC und damit ein statistisch signifikanter Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel ($p=0,0017$). Die mediane Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie zeigte einen Vorteil von 3,0 Monaten (Ra-223 + BSC: 16,2

Monate; Placebo + BSC: 13,2 Monate). Die Ergebnissicherheit wird hoch eingeschätzt, da das Verzerrungspotential niedrig ist.

Im Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" ergab sich in der Meta-Analyse auf patientenindividuellen Daten ein HR von 0,71 (95%-KI 0,56; 0,90) von Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC und damit ein statistisch signifikanter Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel (p=0,0053). Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS zeigte einen Vorteil von 2,7 Monaten (Ra-223 + BSC: 20,3 Monate; Placebo + BSC: 17,6 Monate). Die Ergebnissicherheit wird hoch eingeschätzt, da das Verzerrungspotential niedrig ist.

Im Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" ergab sich in der Meta-Analyse auf patientenindividuellen Daten ein HR von 0,82 (95%-KI 0,71; 0,95) von Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC und damit ein statistisch signifikanter Vorteil für das zu bewertende Arzneimittel (p=0,0080). Die mediane Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS zeigte einen Vorteil von 0,6 Monaten (Ra-223 + BSC: 3,5 Monate; Placebo + BSC: 2,9 Monate). Die Ergebnissicherheit wird hoch eingeschätzt, da das Verzerrungspotential niedrig ist.

Der Endpunkt Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie demonstriert in er Meta-Analyse auf patientenindividuellen Daten einen signifikanten Vorteil für Ra-223 (HR: 0,59; 95%-KI: 0,44; 0,79 ; p=0,0004). Dabei wurde der Median der Ra-223-Gruppe nicht erreicht während der Median der Placebo-Gruppe 5,8 Monate beträgt. Die Ergebnissicherheit wird hoch eingeschätzt, da das Verzerrungspotential niedrig ist.

Im Endpunkt "gesundheitsbezogene Lebensqualität" wurden in der Phase-III-Studie BC1-06 der Prostata-spezifische Fragebogen FACT-P, der generische Fragebogen EQ-5D Utiliy Index sowie der EQ-VAS verwendet. Die Ergebnissicherheit wird niedrig eingeschätzt, da die Rücklaufquoten der Fragebögen weniger als 95% betrug, so dass das Verzerrungspotential als hoch eingestuft wurde.

Für den FACT-P Gesamtscore während der Behandlungsperiode und während der Studienperiode (Behandlungphase + Nachbeobachtungsphase) findet sich jeweils eine signifikant positive Differenz der Gesamtscores zugunsten von Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC, d.h. eine geringere Verschlechterung des Scores unter Ra-223 + BSC.

Mit dem EQ-5D Utility Index wurde insgesamt während der Behandlungsperiode und während der Studienperiode ein jeweils signifikanter Unterschied zugunsten von Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Mit dem EQ-VAS wurde insgesamt während der Behandlungsperiode und während der Studienperiode ein jeweils signifikanter Unterschied zugunsten von Ra-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC festgestellt.

Die Verträglichkeit wurde anhand der Kategorien "UE", "UE mit CTCAE Grad 3 oder 4", "SUE" und "UE, die zum Studienabbruch führten" untersucht. Darüber hinaus wurden noch einzelne in dieser Indikation relevante UE betrachtet.

In der Analyse der gepoolten Studien BC1-06 und BC1-02 ergeben sich für die Kategorien UE (OR 0,50; 95%-KI 0,26; 0,96) und SUE (OR 0,59; 95%-KI 0,45; 0,77) signifikante Vorteile für Ra-223 + BSC über Placebo + BSC. Für UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 (OR 0,83; 95%-KI 0,63; 1,08) und die UE, die zum Studienabbruch geführt haben, (OR 0,79; 95%-KI 0,56; 1,12) findet sich ein nicht-signifikanter Trend zugunsten Ra-223 + BSC.

In den einzelnen UE ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ra-223 + BSC für Knochenschmerzen (OR 0,74; 95%-KI 0,57; 0,98), Muskelschwäche (OR 0,28; 95%-KI 0,13; 0,61), periphere motorische Neuropathien (OR 0,27; 95%-KI 0,11; 0,70) und die Rückenmarkkompression (OR 0,55; 95%-KI 0,31; 0,97) gegenüber Placebo + BSC. Demgegenüber ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil in der Kategorie Diarrhoe (OR 1,65; 95%-KI 1,18; 2,32). Der Unterschied in der Inzidenz der Diarrhoen resultiert lediglich aus den Ereignissen vom Grad 1 und 2, nicht jedoch vom Grad 3 (2% vs. 2%). Es gab in beiden Behandlungsgruppen keine Diarrhoe vom Grad 4 oder 5 in der Studie BC1-06 (56). Es ist anzunehmen, dass die Diarrhoe eine relativ kurz anhaltende Nebenwirkung der Ra-223-Applikation ist, weil das Ra-223 innerhalb von wenigen Tagen durch den Dickdarm ausgeschieden wird.

Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" findet sich ein Beleg für eine Interaktion von Subgruppe und Behandlung für die Analyse nach BMI und ALP. Die Patienten mit einem BMI < 30 kg/m² zeigen ein HR von 0,823 (95%-KI 0,618; 1,094), Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² ein HR von 0,381 (95%-KI 0,232; 0,626). Für Patienten mit einem ALP < 220 U/L ergibt sich ein HR von 0,913 (95%-KI 0,640; 1,304) und für Patienten mit einem ALP ≥220 U/L ein HR von 0,539 (95%-KI 0,387; 0,751).

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome“ findet sich ein Beleg für eine Interaktion von Subgruppe und Behandlung für die Analyse nach Schweregrad der Erkrankung zum Beginn. Für Patienten mit weniger als 6, 6 bis 20, sowie >20 Metastasen aber kein Superscan zeigt sich ein HR im Bereich von 0,518 bis 0,815, wohingegen Patienten mit Supercan ein HR von 2,745 (95%-KI 0,607; 12,456) zeigen. Allerdings ist die Fallzahl und die Ereignisrate der Patienten mit Superscan sehr gering, so dass in diesem Fall von einem Zufallsbefund ausgegangen wird.

Für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4“ zeigt sich eine Beleg für eine Interaktion bezüglich früherer Docetaxel Therapie. Patienten mit früherer Docetaxel Therapie haben ein Odds Ratio von 0,573 (95%-KI 0,385; 0,852), also weniger Ereignisse unter Ra-223 + BSC verglichen mit Placebo + BSC. Für Patienten ohne Docetaxel Vortherapie zeigt sich ein OR von 1,133 (95%-KI 0,770; 1,669), also kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen Ra-223 + BSC und Placebo + BSC.

Für alle anderen Endpunkte zeigt sich kein Beleg für eine Interaktion in sämtlichen Subgruppenanalysen, so dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden können.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Die Studien BC1-06 und BC1-02 haben Patienten, die bereits eine Docetaxel-Therapie erhalten hatten oder dafür ungeeignet waren, eingeschlossen. Patienten die für eine Docetaxel-Therapie potenziell infrage kamen, aber noch nicht erhalten hatten, wurden per Protokoll ausgeschlossen. Deshalb wurde BSC als therapeutischer Standard für den Kontrollarm in diesen Studien gewählt. Dies ist insbesondere verständlich, da während der Zeit der aktiven Rekrutierung der Studien in Europa kein anderes Medikament mit nachgewiesenem Überlebensvorteil für Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom verfügbar war.

Deshalb liegen für einen direkten Vergleich von Ra-223 mit Docetaxel keine Daten vor. Eine Generierung solcher Daten mittels einer adäquaten Phase-III-Studie würde erfahrungsgemäß 4-5 Jahre dauern und erscheint zunehmend undurchführbar, da seit kurzem neue hochwirksame und gut verträgliche Medikamente (z.B. Abirateron, Enzalutamid und Sipuleucel-T) für die Behandlung von prinzipiell für Docetaxel geeigneten Patienten in der frühen Phase des kastrationsresistenten Stadiums zur Verfügung stehen, die einen deutlichen Überlebensvorteil gewährleisten, der denjenigen von Docetaxel wahrscheinlich übersteigt. Somit wäre der Mehrzahl der Patienten aus medizinischen und ethischen Gründen eine Studienteilnahme kaum zumutbar.

Ein indirekter Vergleich der Wirksamkeiten von Ra-223 und von Docetaxel lässt sich ebenfalls nicht ziehen. Einerseits fehlen Daten zu Ra-223 in der Patientenpopulation, die für eine Docetaxel-Therapie in Frage kommen, andererseits wurde in den relevanten Studien mit Docetaxel nicht die gleiche Therapie als Kontrollarm gewählt wie in den Studien mit Ra-223. Während in der Zulassungsstudie für Docetaxel (TAX-327) Mitoxantron plus Prednison bzw. Prednisolon als Kontrolltherapie gegeben wurde, war in den Studien BC1-06 und BC1-02 BSC plus Placebo die Kontrolltherapie. Es gibt keine weiteren Studiendaten zu Docetaxel, die nach den Kriterien EBM eine Docetaxel- mit einer BSC-Placebo-Behandlung bezüglich des primären Endpunktes Gesamtüberleben vergleichen.

Es ist eine allgemein sehr gut belegte Erkenntnis und Erfahrung in der Onkologie, dass metastasierte Karzinome, die nicht mehr kurativ sondern nur noch palliativ behandelt werden können, mit fortschreitendem Verlauf und zunehmender Therapielinie immer weniger auf eine tumorspezifische Therapie ansprechen und dass die durch jede weitere Therapie erreichbaren medianen PFS-Werte und OS-Werte immer kürzer werden. Dabei sind auch immer schwerer substantielle absolute Verbesserungen des OS erzielbar. Insofern ist eine Hazard Ratio deutlich kleiner als 1 eine aussagefähige statistische Maßzahl der Verbesserung des OS und PFS. Das Erreichen einer niedrigen HR im Vergleich zu einer adäquaten Kontrolltherapie in einer späteren Therapielinie oder bei einem prognostisch ungünstigeren Patientenkollektiv ist somit schwerer erreichbar im Vergleich zur gleichen HR in einer

früheren Therapielinie oder bei einem prognostisch günstigeren Patientenkollektiv. Dies verdeutlicht, dass die im nachfolgenden Abschnitt 4.3.2.1.1 gemachten Ausführungen zum Vergleich zwischen Ra-223 und Docetaxel auf sehr konservativen Annahmen beruhen, da für das fortgeschrittenere Stadium und für die damit verbundene ungünstigere Prognose der Ra-223-Patienten keine Korrektur vorgenommen wird. In Ermangelung besserer Daten, wurden die vorliegenden Daten analysiert und gegeneinander abgewogen. Obwohl die Phase-III-Zulassungsstudie BC1-06 mit Ra-223 (ALSYMPCA) ein Patientenkollektiv in einem deutlich fortgeschrittenem Erkrankungsstadium untersuchte, das zu 57% bereits Docetaxel erhalten hatte oder zu 43% – im Gegensatz zur TAX-327-Studie mit Docetaxel – für Docetaxel ungeeignet war, zeigte die ALSYMPCA-Studie einen deutlich ausgeprägteren Gesamtüberlebensvorteil mit einer HR von 0,695 (95%-KI: 0,581-0,832; p=0,00007) als Docetaxel in der TAX-327-Studie mit einer HR von 0,83 (95%-KI: 0,70-0,99; p=0,04). Daraus ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Ra-223 im Hinblick auf die Wirksamkeit für die Docetaxel-Population, also Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie infrage kommen.

Darüberhinaus zeigt ein qualitativer indirekter Vergleich der Verträglichkeit von Ra-223 versus Docetaxel, dass Ra-223 einen signifikant geringeren Schaden von nicht quantifizierbaren Ausmaß im Vergleich zu Docetaxel hervorruft. Insgesamt wird mit der Aussagesicherheit eines „Anhaltspunktes“ festgestellt.

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.

Da der statistische Vergleich der Wirksamkeiten von Docetaxel und Ra-223 aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien direkt und aufgrund des Fehlens von Studien mit gleichem Kontrollarm auch indirekt nicht möglich ist, sollen an dieser Stelle die vorliegenden Daten auf dem verfügbaren Evidenzniveau erörtert und gewertet werden, um eine bestmögliche Abschätzung der Wirksamkeit von Ra-223 gegenüber Docetaxel vorzunehmen. In Ermangelung der Daten für einen formellen direkten oder indirekten statistischen Vergleich einerseits und angesichts überzeugender Daten zur Wirksamkeit andererseits, erscheint es gerechtfertigt, die vorliegenden Daten darzustellen und zu diskutieren.

Es ist in diesem Zusammenhang insbesondere zu beachten, dass die folgende Diskussion der Daten grundsätzlich von konservativen Annahmen ausgeht. Daten eines Patientenkollektivs unter Therapie mit Ra-223 + BSC, das sich bereits in einem onkologisch deutlich fortgeschritteneren Stadium befand, da es schon Docetaxel erhalten hatte, oder sich in einem prognostisch ungünstigeren Allgemeinzustand befand, der es zum überwiegenden Teil nicht mehr erlaubte, diese Patienten mit Docetaxel zu behandeln, werden verglichen mit Daten von

RCTs mit Docetaxel, die eben noch keine Docetaxel-Vortherapie erhalten hatten bzw. die für eine Docetaxel-Therapie geeignet waren (firstline Therapie mit Docetaxel). In der TAX-327-Studie für die Zulassung von Docetaxel war der Vergleich des Gesamtüberlebens der beiden zusammengefassten Docetaxel-Therapiearme (dreiwöchentlich und wöchentlich) mit dem Mitoxantron-Kontrollarm der primäre Endpunkt (5). Bei diesem Vergleich ergab sich eine Hazard Ratio (HR) von 0,83 (95%-KI: 0,70-0,99; p=0,04). Das mediane Gesamtüberleben dieses Therapiearms betrug 18,9 Monate, das des wöchentlichen Docetaxel-Arms 17,4 Monate und das des Mitoxantrom-Arms 16,5 Monate. Zwischen dem dreiwöchentlichen Docetaxel-Arm und dem Mitoxantron-Arm ergibt sich also eine Differenz der Median-Werte von 2,4 Monaten (entsprechend einer Verbesserung um 14,5%) zugunsten von Docetaxel. Ein Potenzial zu einem Bias ist bei dieser Studie nicht ausgeschlossen, da diese Studie nicht doppelt verblindet durchgeführt wurde.

In der ALSYMPCA-Studie (BC1-06) wurde im primären Endpunkt Gesamtüberleben Ra-223+BSC mit Placebo + BSC verglichen, wobei sich eine HR von 0,695 (95%-KI: 0,581 – 0,832 p=0,00007) zugunsten von Ra-223 ergab. Ra-223 + BSC verbesserte damit das mediane Gesamtüberleben von 11,3 auf 14,9 Monate um 3,6 Monate (entsprechend einer Verbesserung um 21,2%). Die Mediane dieser Studie lassen sich nicht direkt mit den Medianen der TAX-327-Studie vergleichen, weil es sich bei der ALSYMPCA-Studie um ein prognostisch deutlich ungünstigeres, weiter fortgeschrittenes Patientenkollektiv handelt, das in 57% bereits eine Docetaxel-Vortherapie erhalten hatte. Dagegen kann man anhand der Hazard Ratios den Therapieeffekt erkennen, auch wenn ein formalisierter statistischer indirekter Vergleich wegen der fehlenden Gleichheit der Kontrollarme nicht durchführbar ist. Der Einwand, dass die TAX-327-Studie eine aktive Vergleichssubstanz, Mitoxantron, im Kontrollarm hatte, während die ALSYMPCA-Studie mit Placebo verglich, ist nicht entscheidend, da es keinen Nachweis nach EbM gibt, der für Mitoxantron einen Überlebensvorteil dokumentiert (33, 63-65). Insofern wäre es theoretisch sogar denkbar, dass Mitoxantron wegen seiner Toxizität den Effekt in Richtung eines ausgeprägteren OS-Unterschiedes verzerren könnte. Deshalb werden die Effektgrößen anhand der HRs im Folgenden diskutiert. Es kann bei sehr konservativer Betrachtung angenommen werden, dass Ra-223 + BSC, das numerisch mit 0,695 gegenüber 0,76 (Vergleich zu Docetaxel im dreiwöchentlichen Schema vs. Mitoxantron) eine bessere HR zeigt, nicht dem Docetaxel bezüglich des OS-Effekt unterlegen ist. Dies gilt bezogen auf eine Patientenpopulation mit CRPC und Knochenmetastasen, die keine viszeralen Metastasen aber teilweise kleine Lymphknotenmetastasen aufweist. Dies gilt auch für die Betrachtung der Subgruppe der ALSYMPCA-Studie, die vor der Studientherapie mit Ra-223 keine Docetaxel-Therapie erhalten hatte, da diese Patienten zumeist für Docetaxel ungeeignet waren; diese Subgruppe wies eine HR von 0,74 (95%-KI: 0,56; 0,99) auf (56). Diese HR entspricht einem deutlicheren Therapie-Effekt im Vergleich zur HR von 0,83 für Docetaxel insgesamt und liegt in einem ähnlichen Bereich wie die HR von 0,76 im dreiwöchentlichen Docetaxel-Arm. Daraus ergibt sich, dass der Therapieeffekt von Ra-223 gegenüber der adäquaten Kontrolltherapie nicht dem Therapieeffekt von Docetaxel gegenüber der adäquaten Kontrolltherapie unterlegen ist, sondern tendenziell, numerisch eher etwas besser erscheint, obwohl es sich um ein prognostisch ungünstigeres Studienkollektiv bei der Studie BC1-06 mit Ra-223 handelt.

Auf dieser Basis soll nun verglichen werden, wie sich die Verträglichkeit von Ra-223 + BSC im Vergleich mit einer ZVT mit Docetaxel im dreiwöchentlichen Applikationsschema darstellt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es ein erheblicher Unterschied ist, ob die Toxizität einer neuen Substanz mit Placebo + BSC verglichen wird oder mit einem relativ toxischen Chemotherapeutikum wie z.B. Mitoxantron.

Da für Docetaxel bereits eine Reihe von Phase-III-Studien mit Daten zu unerwünschten Ereignissen veröffentlich wurden, sind diese Daten in einer Meta-Analyse in Tabelle 4-70 für die UE-Kategorien, in Tabelle 4-71 pro UE und in Tabelle 4-72 pro UE mit Grad 3 oder 4 zusammengefasst worden, um diese mit den mittleren Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse während der Therapie mit Ra-233+BSC vergleichen zu können.

Ra-223 + BSC (Tabelle 4-70) hatte eine relevant niedrigere Rate an unerwünschten Ereignissen (UE) insgesamt im Vergleich mit den kondensierten Daten zu Docetaxel (93% vs. 95,72%) und eine relevant geringere Rate an UE, die zu Therapieabbrüchen führten (16% vs. 17,09%). Dagegen war die Rate von UE Grad ≥3 und SUE während der Ra-223-Therapie höher als während der Docetaxel-Therapie. Dies ist erstaunlich, da Ra-223 in der Studie BC1-06 eine signifikant niedrigere Rate an UE Grad ≥3 und SUE jeweils gegenüber Placebo zeigte (58,2% vs. 65,4% und 46,8% vs. 60,1% jeweils). Da die Placebo-Behandlung keine Toxizität hat, ergibt sich daraus, dass der weit überwiegende Teil dieser UE Grad ≥3 und SUE auf dem Krankheitsstadium, aber nicht auf der Therapie in dieser Studie beruht. Die Rate der UE, UE Grad ≥3, SUE, UE mit Studienabbruch und liegt in der Placebo-Gruppe der Studie BC1-06 jeweils höher als in den gepoolten Daten für Docetaxel (96,3% vs. 95,72%; 65,4% vs. 53,29%; 60,1% vs. 31,83%; 20,6% vs. 17,09%). In all diesen 4 UE-Kategorien lag die Rate in der Ra-223-Gruppe zumindest numerisch, in 3 Kategorien sogar signifikant, niedriger als in der Placebo-Gruppe innerhalb der Studie BC1-06, was bedeutet, dass Ra-223 bestimmte UE verhindert, insbesondere skelettale Ereignisse und deren Komplikationen sowie Schmerzen. Dies verdeutlicht, dass es sich in den Tabellen 4-66, 4-67 und 4-68 um sehr distinkte Patientenkollektive handelt, wobei die Patienten der gepoolten Daten für Docetaxel offensichtlich in einem früheren Erkrankungsstadium und insgesamt besseren Gesundheitszustand waren als die Patienten in der Studie BC1-06 mit Ra-223 (ALSYMPCA). So zeigen die Patienten der Kontrollgruppe in der Studie BC1-06 (behandelt mit Placebo+BSC) ein medianes OS von 11,3 Monaten (56) und in der Studie TAX-327 von 16,7 Monaten (behandelt mit Mitoxantron) (5). Da zudem die Patienten der Studie BC1-06 für eine Therapie mit Docetaxel ungeeignet waren, kann für einen Großteil dieser Patienten auch eine medizinische Unverträglichkeit für Docetaxel unterstellt werden, wobei diese Patienten bei Behandlung mit Docetaxel wahrscheinlich eine deutlich größere Toxizität als Docetaxel geeignete Patienten gezeigt hätten. Vor diesem Hintergrund ist die über alle UE-Kategorien gezeigte günstigere Verträglichkeit von Ra-223 im indirekten Vergleich mit Docetaxel als deutlich einzustufen. Zusätzlich mag eine Rolle spielen, dass die Docetaxel-Studien bereits vor einigen Jahren durchgeführt wurden und die Erfassung von UE mit einer geringeren Sensitivität erfolgte als in der später durchgeführten Ra-223-Studie.

Da die UE und höhergradigen UE in der Ra-223 + BSC-Gruppe der Studie BC1-06, wie weiter oben dargelegt, offensichtlich überwiegend dem Krankheitszustand und weniger dem Ra-223 zuzuschreiben sind, weil sie eine geringere prozentuale Häufigkeit als in der Placebo + BSC-Gruppe aufweisen, erscheint es sinnvoller therapiebedingte UE, also Nebenwirkungen zu betrachten, die als von der Therapie verursacht eingeordnet wurden. In der Studie BC1-06 hatten 24,3% (146/600) der Patienten in der Ra-223 + BSC-Gruppe ein therapiebedingtes UE vom Grad ≥3 gegenüber 17,3% (52/301) Patienten in der Placebo + BSC-Gruppe. Dagegen zeigte die randomisierte, doppelverblindete placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Docetaxel u. Prednison + Bevacizumab vs. Docetaxel u. Prednison (CALGB 90401), dass in der Kontrollgruppe mit Docetaxel + Prednison 56,2% (284/505) ein therapiebedingtes UE vom Grad ≥3 hatten (66). Somit erscheint ein deutlicher Unterschied in der Größenordnung zugunsten von Ra-223 gegenüber Docetaxel bezüglich höhergradiger therapiebedingter UE (Nebenwirkungen). Dies wird unterstützt von der Liste der einzelnen relevanten höhergradigen UE (Tabelle 4-72), die in der überwiegenden Mehrzahl während der Ra-223-Therapie deutlich seltener bzw. gar nicht im Vergleich zur Docetaxel-Therapie auftreten. Diese Beobachtung wird außerdem gestützt von der Gegenüberstellung der einzelnen relevanten UE aller Grade (Tabelle 4-71), die weit überwiegend eine deutlich geringere Rate für Ra-223 zeigt als für Docetaxel.

Die deskriptive Gegenüberstellung in den folgenden Tabellen (Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72) zeigt, dass Docetaxel im Vergleich zu Ra-223 in den meisten UE-Einzelkategorien weit überwiegend mit einem größeren Schaden behaftet ist. Demnach ruft Docetaxel bezüglich Neutropenie, Neutropenie Grad 3/4, febriler Neutropenie, Epistaxis, Myalgie, Dyspnoe, peripherer Ödeme, eingeschränkter LVEF, Fatigue, Alopezie, Nagelveränderungen, Stomatitis, tränende Augen, Diarrhoe, Übelkeit/Ebrechen, Geschmacksveränderungen und sensibler Neuropathie einen relevant größeren Schaden als Ra-223 hervor. Lediglich eine Thrombozytopenie vom Grad 3 war bei Ra-223-Therapie häufiger (6%) als bei Docetaxel-Therapie (0,34%). Die geringfügig höhere Rate an Übelkeit und Erbrechen vom Grad ≥3 ist nicht konklusiv zu werten, da es fraglich ist, ob in der Studie BC1-06 in vergleichbarem Maß Antiemetika prophylaktisch und therapeutisch verabreicht wurden wie in den ausgewerteten Phase-III-Studien mit Docetaxel, das als klassisches Chemotherapeutikum wahrscheinlich von einem intensiven starken Einsatz von potenten Antiemetika routinemäßig begleitet wurde. Die UE, die unter Docetaxel deutlich häufiger auftreten, stellen für die Patienten eine große Belastung und teilweise auch ein erhebliches Risiko dar. So sind höhergradige Neutropenien und insbesondere febrile Neutropenien oder Reduktionen der LVEF mit einem erheblichen teils lebensbedrohlichen medizinischen Risiko verbunden. Fatigue, Alopezie, Diarrhoe und Übelkeit/Erbrechen beeinträchtigen das Leben, Befinden und die Lebensqualität empfindlich. Insbesondere stellt die sensible Neuropathie (30%) als Nebenwirkung von Docetaxel für die Patienten ein erhebliches Problem dar, da sie häufiger zum Abbruch der Docetaxel-Therapie zwingt und da sie sich nur langsam über Monate und zum Teil unvollständig wieder zurückbildet, so dass die Patienten eine wesentliche Einschränkung ihrer Lebensqualität und Möglichkeiten zur Selbstversorgung und Teilnahme am Leben erleiden. Wie allgemein typisch für konventionelle Chemotherapeutika, ergibt sich hieraus, dass Docetaxel eine beträchtliche Anzahl qualitativ verschiedenartiger, belastender

Nebenwirkungen verursacht, die bei Ra-223-Therapie nicht oder in wesentlich geringerem Ausmaß auftreten. Bei der Gegenüberstellung mit den Ra-223-Daten ist zusätzlich, wie weiter oben ausgeführt, zu berücksichtigen, dass es sich bei den Patienten der Studie BC1-06 um Patienten in einem fortgeschritteneren Krankheitsstadium handelt als in den ausgewerteten Studien mit Docetaxel.

Die Meta-Analyse der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 4-70, Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72) weist auf eine deutliche Heterogenität der eingeschlossenen Docetaxel-Studien hin, die einen formalen indirekten Vergleich beeinträchtigt.

Tabelle 4-70: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT zu Docetaxel für indirekte Vergleiche mit Ra-223 aus ALSYMPCA-Studie

Kategorie (Quelle)	**Anzahl der analysierten Studien**	**p-Wert Heterogenität Docetaxel Studien**	**Gepoolter Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE mit Docetaxel n/N (%)**	**Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE in der ALSYMPCA-Studie mit Ra-223 n/N (%) (56)**
UE (67-69)	3	0,0023	1519/1587 (95,72%)	558/600 (93%)
SUE (5, 67, 68, 70)	4	<0,0001	444/1395 (31,83%)	281/600 (47%)
UE (Studienabbruch) (5, 66-69, 71, 72)	7	<0,0001	455/2662 (17,09%)	99/600 (16%)
UE Grad ≥ 3 (66, 67, 69, 70)	4	<0,0001	907/1702 (53,29%)	339/600 (56%)

Tabelle 4-71: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT zu Docetaxel für indirekte Vergleiche mit Ra-223 aus ALSYMPCA-Studie

Kategorie (Quelle)	**Anzahl der analysierten Studien**	**p-Wert Heterogenität Studien**	**Gepoolter Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE mit Docetaxel n/N (%)**	**Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE in der ALSYMPCA-Studie mit Ra-223 n/N (%) (56)**
Alopezie (5, 67-69, 73)	5	<0,0001	892/1980 (45,05%)	-
Anämie (67, 68, 72)	3	<0,0001	378/1177 (32,12%)	187/600 (31%)
Anorexie (5, 68, 73)	3	0,0012	178/857 (20,77%)	102/600 (17%)
Veränderung des Geschmacksempfindens (5, 73)	2	0,9599	69/381 (18,11%)	-

Obstipation (67, 73)	2	0,9247	132/574 (23,00%)	108/600 (18%)
Diarrhö (5, 67-69, 71-73)	7	0,0008	783/2197 (35,64%)	151/600 (25%)
Dyspnoe (5, 68)	2	0,4581	131/808 (16,21%)	49/600 (8%)
Epistaxis (5, 68, 69)	3	0,0048	93/1406 (6,61 %)	-
Fatigue (5, 67, 68, 71-73)	6	<0,0001	820/1599 (51,28%)	154/600 (26%)
Febrilen Neutropenie (5, 67, 71, 72)	4	<0,0001	56/1074 (5,21%)	-
Fieber (69, 71, 73)	3	0,2316	70/688 (10,17%)	38/600 (6%)
Kopfschmerzen (67, 69)	2	0,0073	116/1123 (10,33%)	-
Entzündung (72, 73)	2	0,0005	75/225 (33,33%)	-
Leukopenie (67, 71, 72)	3	<0,0001	181/742 (24,39%)	-
Myalgie (5, 68, 71, 72)	4	<0,0001	165/1025 (16,10%)	-
Nagelveränderungen (5, 69, 73)	3	0,0303	261/979 (26,66%)	-
Übelkeit (67, 68, 71-73)	5	<0,0001	475/1267 (37,49%)	213/600 (36%)
Übelkeit und Erbrechen (5, 69)	2	0,0025	330/930 (35,48%)	-
Neuropathie (sensorisch) (5, 68, 71)	3	<0,0001	154/849 (18,14%)	-
Neutropenie (67, 68, 71, 72)	4	<0,0001	363/1218 (29,80%)	30/600 (5%)
Ödem (69, 73)	2	0,004	168/647 (25,97%)	-
Peripheres Ödem (5, 67, 68)	3	<0,0001	366/1333 (27,46%)	76/600 (13%)
Stomatitis (5, 68)	2	0,2998	147/808 (18,19%)	-
Thrombozytopenie (71, 72)	2	0,1334	27/217 (12,44%)	69/600 (12%)

Erbrechen (67, 68, 71-73)	5	0,0006	215/1267 (16,97%)	111/600 (18%)
- : keine Angabe zu UE, die in weniger als 5% der Patienten in beiden Studiengruppen aufgetreten sind.				

Tabelle 4-72: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu Docetaxel für UE mit Grad 3 und 4 aus RCT für indirekte Vergleiche mit Ra-223 aus ALSYMPCA-Studie

Kategorie (Quelle)	**Anzahl der analysierten Studien**	**p-Wert Heterogenität Studien**	**Gepoolter Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE mit Grad 3 und 4 n/N (%)**	**Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE in der ALSYMPCA-Studie n/N (%) (56)**
Anämie (66-68, 70, 72)	5	0,0077	75/1756 (4,27%)	76/600 (3%)
Dehydration (66, 71)	2	0,1217	17/546 (3,11%)	-
Diarrhö (67, 69, 71, 72)	4	0,5375	17/742 (2,29%)	9/600 (2%)
Fatigue (5, 66-68, 71, 72)	6	<0,0001	147/1723 (8,53%)	24/600 (5%)
Febrilen Neutropenie (66, 67, 71, 72)	4	<0,0001	68/1247 (5,45%)	-
Infektion (66, 69, 70, 72)	3	<0,0001	27/755 (3,58%)	-
Leukopenie (67, 71, 72)	3	<0,0001	115/742 (15,50%)	-
Mucositis/Stomatitis (66, 73)	2	0,0983	2/554 (0,36%)	-
Myalgie (71, 72)	2	0,5299	3/217 (1,38%)	-
Übelkeit (66, 67, 71-73)	5	0,0239	14/1296 (1,08%)	10/600 (2%)
Neutropenie (5, 67, 68, 71, 72)	4	<0,0001	295/1218 (24,22%)	13/600 (3%)
Thrombozytopenie (70-72)	4	0,9943	1/291 (0,34%)	38/600 (6%)
Thrombose (66, 70, 71)	3	0,8028	42/620 (6,77%)	-
Erbrechen (67, 71-73)	4	0,9985	2/791 (0,25%)	10/600 (2%)
- : keine Angabe zu UE, die in weniger als 5% der Patienten in beiden Studiengruppen aufgetreten sind.				

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass ein qualitativer Vergleich der Wirksamkeiten von Ra-223 und Docetaxel bei konservativer Betrachtungsweise zeigt, dass Ra-223 zumindest nicht weniger sondern wahrscheinlich im Kollektiv der Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen stärker wirksam ist. Somit kann für Ra-223 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT mit Docetaxel bezüglich der Wirksamkeit in der Docetaxel-Population beansprucht werden.

Außerdem zeigt sich ein relevanter deutlich geringerer Schaden von Ra-223 gegenüber der ZVT mit Docetaxel im dreiwöchentlichen Applikationsschema. Damit besteht für Ra-223 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Bereich der Verträglichkeit.

Zusammenfassend wird deshalb ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ra-223 gegenüber der ZVT mit Docetaxel beansprucht.

Es sei an dieser Stelle darauf verwiesen, dass die europäische Zulassungsbehörde EMA nicht nur für die BSC-Population sondern auch für die Docetaxel-Population ein deutlich positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat, weil sie die Zulassung von Xofigo® zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen nicht auf die BSC-Population eingeschränkt hat, sondern auch für Patienten ohne Docetaxel-Vortherapie, die also für eine Docetaxel-Therapie infrage kommen, geöffnet hat. Die Zulassung von Xofigo® beruht also auf den Daten der Studien BC1-02 und BC1-06 (ALSYMPCA), die einen signifikanten und relevanten Nutzen sowohl in Docetaxel-vorbehandelten als auch Docetaxel-naiven (Docetaxel-ungeeigneten) Patienten zeigten. Es ist davon auszugehen, dass die EMA die Daten für so robust hielt, dass sie diese für auf die Population von Patienten, die für Docetaxel infrage kommen, übertragbar hielt.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-73: 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 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-77: 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 die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Subgruppenanalysen wurden aus Ermangelung an Daten für die Doxetaxel-Studien nicht durchgeführt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 0, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 0, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT

mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 0 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.

Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen

Die BC1-02 und BC1-06 Studien entsprechen nach der in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (1). Die formale Qualität der Studien im Sinne der EbM ist in beiden Fällen als sehr gut anzusehen, da der Endpunkt Gesamtüberleben subjektiven Einflüssen entzogen ist. Das Gesamtüberleben (Overall Survival) ist zudem ein patientenrelevanter Endpunkt und i.d.R. ein herausragendes Therapieziel (10). Weitere Verzerrungspotentiale liegen für die Studien nicht vor, da grundlegende Kriterien wie Verblindung, adäquate Randomisierungsmethoden und eine Sicherstellung der verdeckten Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen erfüllt sind. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die statistischen Methoden entsprechen den Methoden einer Überlebenszeitanalyse und werden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (Hazard Ratio, Kaplan-Meier Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für nicht signifikante Ergebnisse. Die

wichtigsten Subgruppenanalysen wurden vorab definiert und gemäß den festgelegten Termini ausgewertet und umfassend dargestellt. Weitere Subgruppenanalysen wurden entsprechend den Vorgaben des IQWiG post hoc ausgewertet.

Die Überprüfung der genannten Kriterien bei den Operationalisierungen, Analysen und der Ergebnisdarstellung der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte in Bezug auf die Mortalität und Morbidität zeigen ebenfalls kein Verzerrungspotential, das die Aussagekraft der Studie mindert. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich ein hohes Verzerrungspotential durch die Rücklaufquote für die Fragebögen von unter 95%.

Der Endpunkt „Verträglichkeit“ wurde vorab definiert und als sekundärer Endpunkt nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt. Der Endpunkt wurde, wie zuvor im statistischen Analyseplan beschrieben, ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für nicht signifikante Ergebnisse.

Da das Studiendesign beider Studien einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie entspricht, kein Verzerrungspotential besteht und mit dem Gesamtüberleben ein patientenrelevanter primärer (BC1-06 u. Meta-Analyse) Endpunkt abgebildet wird, kann von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Mit einer Recherche in Studienregistern als auch einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt ist, dass keine abgebrochene Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

Durch die Verfügbarkeit zweier RCT für den Nachweis eines Zusatznutzens sind die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Beleg“ erfüllt. Die interne Validität ist wie in Modul 4 dargestellt gegeben. Die externe Validität wird durch das Studiendesign der BC1-02- und BC1-06-Studien, insbesondere mit der Vergleichstherapie „Best Supportive Care“, und mit den für die BSC-Population repräsentativ gefassten Einschlusskriterien gewährleistet, die dem klinischen Alltag entsprechen. Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag begründet.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt, da die Gruppe der Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie in Frage kamen, aus den Studien BC1-06 und BC1-02 per Ausschlußkriterium ausgeschlossen wurden.

Wie im Abschnitt 4.3.2.1. an Hand eines qualitativen Vergleiches dargelegt wird, ist bei konservativer Betrachtungsweise die Wirksamkeit von Ra-223 der von Docetaxel bei Docetaxel-geeigneten Patientienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen mit hoher Wahrscheinlichkeit zumindest vergleichbar, wahrscheinlich ist sie sogar eher stärker. Somit kann für Ra-223 ein „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ gegenüber der ZVT mit Docetaxel bezüglich der Wirksamkeit beansprucht werden.

Aufgrund des im Abschnitt 4.3.2.1 dargelegten größeren Schadens von Docetaxel im dreiwöchentlichen Applikationsschema gegenüber einer Therapie mit Ra-223 besitzt Ra-223 bei für Docetaxel geeigneten Patientienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen einen „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ im Bereich der Verträglichkeit.

Für Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, wird insgesamt ein „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ mit der Ergebnissicherheit „Anhaltspunkt“ angenommen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 0 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

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

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

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

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

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen

Als Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung im Modul 0 wird für die einzelnen Kategorien der patientenrelevanten Endpunkte in der

Tabelle 4-82: und Tabelle 4-83 der jeweilige Zusatznutzen aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt.

Tabelle 4-82: Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95%-KI] / Ereignisanteil oder mediane Zeit bis zum Ereignis Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC / p-Wert / Wahrscheinlichkeit	**Ableitung des Ausmaßes**
Mortalität		
Gesamtmortalität (OS)	HR=0,71 [0,60; 0,84] 14,9 vs. 11,3 Monate p<0,0001 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß erheblich
Morbidität		
Zeit bis zum ersten symtomatischen skelettalen Ereignis (SSE)	HR=0,64 [0,52; 0,80] 14,7 vs. 8,4 Monate p<0,0001 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie	HR=0,67 [0,52; 0,86] 16,2 vs. 13,2 Monate p=0,0017 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS	HR=0,71 [0,56; 0,90] 20,3 vs. 17,6 Monate p=0,0053 Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS	HR=0,82 [0,71; 0,95] 3,5 vs. 2,9 Monate p=0,0080 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome	HR=0,65 [0,52; 0,81] 17,0 vs. 10,8 Monate p=0,0002 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Zeit bis zum Beginn der Opiat-Therapie	HR=0,59 [0,44; 0,79] NE vs. 5,8 Monate p=0,0004 Ergebnissicherheit: Beleg	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-P Gesamtscore	Differenz=3,77 [1,08; 6,46] p=0,0061 Behandlungsperiode Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

EQ-5D Utility Index	Differenz=0,070 [0,03; 0,11] p=0,0010 Behandlungsperiode Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
EQ-VAS (Visual analogue scale)	Differenz=3,20 [0,55; 5,85] p=0,0182 Behandlungsperiode Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse	OR=0,50 [0,26; 0,96] 93,0% vs. 96,4% p=0,038 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	OR=0,59 [0,45; 0,77] 45,7% vs. 58,7% p<0,001 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4	OR=0,83 [0,63; 1,08] 55,9% vs. 60,5% p=0,168	Kein geringerer oder größerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4 Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung	OR=0,57 [0,39; 0,85] 59,5% vs. 71,9% p=0,006 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 3 oder 4 Patienten ohne frühere Docetaxel Behandlung	OR=1,13 [0,77; 1,67] 51,6% vs. 48,4% p=0,525	Kein geringerer oder größerer Schaden
Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben	OR=0,79 [0,56; 1,12] 16,4% vs. 19,9% p=0,182	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE Knochenschmerzen	OR=0,74 [0,57; 0,98] 34,3% vs. 41,3% p=0,033 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering
UE Diarrhoe	OR=1,65 [1,18; 2,32] 25,1% vs. 16,9% p=0,004 Ergebnissicherheit: Beleg	Größerer Schaden mit Ausmaß gering
UE Muskelschwäche	OR=0,28 [0,13; 0,61] 1,6% vs. 5,4% p=0,001 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich

UE Periphere motorische Neuropathie	OR=0,27 [0,11; 0,70] 1,1% vs. 3,9% p=0,006 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß beträchtlich
UE Rückenmarkskompression	OR=0,55 [0,31; 0,97] 4,1% vs. 7,2% p=0,040 Ergebnissicherheit: Beleg	Geringerer Schaden mit Ausmaß gering

Tabelle 4-83: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen • Gesamtmortalität	Beleg für einen größeren Schaden, Ausmaß gering • Diarrhoe
Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen • Zeit bis zum ersten SSE • Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie • Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome • Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie	
Beleg für einen geringen Zusatznutzen • Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen (nur BC1-06) • Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS	
Anhaltspunkt, nicht quantifizierbarer Zusatznutzen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Beleg für einen geringeren Schaden, Ausmaß beträchtlich • SUE • UE Muskelschwäche • UE CTCAE Grad 3 oder 4(1) • UE Periphere motorische Neuropathie	
Beleg für einen geringeren Schaden, Ausmaß gering • UE • UE Knochenschmerzen • UE Rückenmarkkompression	

(1) Pat. mit Docetaxel-Vorbehandlung

Für den Endpunkt Gesamtmortalität ergibt sich ein erheblicher Zusatznutzen. Gestützt wird dieser Zusatznutzen von den Endpunkten „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)“, "Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie ", „Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome aufgund von Knochenmetastasen" und "Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie" mit einem beträchtlichen Zusatznutzen. Die Endpunkte "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" sowie "Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS" weisen einen Zusatznutzen vom Ausmaß gering auf.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich innerhalb der BC1-06 Studie für alle drei untersuchten Instrumente (FACT-P, EQ-5D, EQ-VAS) ein signifikanter Unterschied zugunsten von Ra-223 gegenüber BSC. Außerdem zeigt der FACT-P-PCS-Schmerz-Score, dass Ra-223 die karzinombedingten Schmerzen reduziert.

Auf der Schadenseite findet sich ein beträchtlich geringerer Schaden von Ra-223 bei den SUE, im UE Muskelschwäche, im UE periphere motorische Neuropathie sowie im UE mit CTCAE Grad 3 oder 4 in Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung. Letzterer Befund ist von besonderem Interesse, da er belegt, dass Ra-223 nach Docetaxel-Vorbehandlung keine höhergradige kumulative Gesamt-Toxizität verursacht und dass Ra-223 deshalb nicht nur ohne sondern auch nach Docetaxel-Vorbehandlung sicher eingesetzt werden kann. In allen UE und in den Einzel-UE Knochenschmerzen und Rückenmarkskompression zeigt sich ein geringerer Schaden mit Ausmaß gering. Demgegenüber steht das Einzel-UE Diarrhoe mit einem größeren Schaden geringen Ausmaßes. Dieser Unterschied zeigt sich nur in der Inzidenz des UE Diarrhoe vom Grad 1 und 2, aber nicht vom Grad ≥3. Eine Diarrhoe vom Schweregrad CTCAE 4 oder 5 wurde unter Ra-223 nicht beobachtet (56). Es ist anzunehmen, dass die Diarrhoe eine relativ kurz anhaltende Nebenwirkung der Ra-223-Applikation ist, weil das Ra-223 innerhalb von wenigen Tagen durch den Dickdarm ausgeschieden wird.

In der Gesamtschau ergibt sich damit für Ra-223 + BSC zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, die für eine Docetaxel-Therapie nicht in Frage kommen, ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen

Direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt, da die Gruppe der Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen, aus den Studien BC1-06 und BC1-02 per Ausschlußkriterium ausgeschlossen wurde. Daher liegen keine Daten für diese Gruppe für Ra-223 vor. Der geführte qualitative indirekte Vergleich der Wirksamkeit mit Docetaxel als ZVT ergab einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ra-223. Darüberhinaus ergab ein Vergleich der Toxizitäten zwischen Ra-223 und den metaanalytisch kondensierten Daten zu Docetaxel, dass Ra-223 einen relevanten nicht quantifizierbar geringeren Schaden in Form eines Anhaltspunktes besitzt.

Damit ergibt sich für Ra-223 + BSC zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, die für eine Docetaxel-Therapie in Frage kommen, insgesamt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 0 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 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht in Frage kommen (BSC-Population)	erheblich
Patienten, die für eine Docetaxel Therapie in Frage kommen (Docetaxel-Population)	nicht quantifizierbar

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht zutreffend.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

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[13], Molenberghs 2010[14]). 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[15]) 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[16]) 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)

[13] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *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.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

Tabelle 4-86: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen

Im Dossier verwendete Studienbezeichnung	**Quelle**
BC1-06 (ALSYMPCA)	• BC1-06 CSR Nr. A58800 vom 06. April 2012 zum Zeitschnitt 15. Juli 2011 (*Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-06/M4A_BC1-06_Studienbericht_JUL2011_A58800.pdf)*; • BC1-06 CSR Nr. A58799 vom 19. Oktober 2012 zum Zeitschnitt 14. Oktober 2010 (*Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-06/M4A_BC1-06_Studienbericht_OKT2010_A58799.pdf*); • Rapporteurs' Day 128 Joint Response Assessment Report - Clinical – Assessment of the responses to the CHMP List of Questions: Xofigo® - Radium-223 chloride (*Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Dok-Zulassungsbehoerden/M4A_DokZB_CHMP Annex 5_Rapporteur and Co-Rapporteur day 128 Joint Response Assessment Report_Clinical.pdf*); • Ergebnisse der *post hoc* Analysen (*Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-06/M4A_BC1-06_Posthoc-Analysen_JUL2011.pdf, Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-06/ M4A_BC1-06_Posthoc-Analysen_OKT2010.pdf, Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-06/M4A_BC1-06_Posthoc-Analysen_QoL.pdf)* • Zusatzanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Quality of life analysis of castrate resistant prostate cancer patients in the placebo-controlled ALSYMPCA trial evaluating Radium-223 (*Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-06/M4A_BC1-06_Zusatzanalyse_QoL.pdf*)
BC1-02	• BC1-02 CSR vom 31. Mai 2012 inklusive Amendment 1 - 12 Monate Nachbeobachtung (*Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-02/M4A_BC1-02_Studienbericht_12 Monate.pdf*);

Im Dossier verwendete Studienbezeichnung	Quelle
	• BC1-02 CSR vom 31. Mai 2012 inklusive Amendment 1 - 24 Monate Nachbeobachtung (*Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-02/M4A_BC1-02_Studienbericht_24 Monate.pdf*); • Ergebnisse der *post hoc* Analysen (*Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-02/M4A_BC1-02_Posthoc_Analysen.pdf*)
Meta-Analyse von Studie BC1-02 und Studie BC1-06	• Ergebnisse der Meta-Analyse (*Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-02 und BC1-06/M4A_BC1-02undBC1_06_Posthoc-Analysen.pdf*)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (GBA). 5. Kapitel der Verfahrensordnung. Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. . Available from: http://www.g-ba.de.
2. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c332. Epub 2010/03/25.
3. Bayer Pharma AG. Fachinformation Xofigo® 2013. November 2013.
4. Nilsson S, Sartor AO, Bruland OS, Fang F, Aksnes A-K, Parker C, et al. Pain analysis from the phase III randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. 2013 Genitourinary Cancers Symposium: J Clin Oncol 31, 2013 (suppl 6; abstr 19); 2013.
5. Tannock IF, Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. 2004 [cited E; (15):[1502-12 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/962/CN-00491962/frame.html ;http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa040720.
6. M4A_Informationsbeschaffung_Suchstrategien-Studienregister_Abschnitt4-B.pdf.
7. M4A_Informationsbeschaffung_Studienregister-ausgeschlossene-Studien_Abschnitt4-C.pdf.
8. M4A_Informationsbeschaffung_Anhang4-C.ris.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 4.0 vom 23.09.20112011 25.07.2013 [cited 2013 25.07.2013]. Available from: https://http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie2011 [cited 2013 25.07.2013]. Available from: https://http://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
11. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 2008/06/17.
12. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man2011 25.07. 2013 [cited 2013 25.07.2013]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf.
13. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. Ann Oncol. 2005;16(4):579-84. Epub 2005/03/01.
14. Kinnane N. Burden of bone disease. Eur J Oncol Nurs. 2007;11 Suppl 2:S28-31. Epub 2007/09/05.
15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012;367(13):1187-97. Epub 2012/08/17.
16. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(21):1995-2005. Epub 2011/05/27.
17. Bruland OS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? Clin Cancer Res. 2006;12(20 Pt 2):6250s-7s. Epub 2006/10/26.
18. Bruland OS, Jonasdottir TJ, Fisher DR, Larsen RH. Radium-223: From Radiochemical Development to Clinical Applications in Targeted Cancer Therapy. Curr Radiopharmaceuticals. 2008;1(3):2003-208.
19. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nat Rev Cancer. 2002;2(8):584-93. Epub 2002/08/03.
20. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011;377(9768):813-22. Epub 2011/03/01.
21. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2004;96(11):879-82. Epub 2004/06/03.
22. Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc. Prescribing information Xofigo®. 2013.
23. Norgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sorensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). J Urol. 2010;184(1):162-7. Epub 2010/05/21.
24. DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD, Schulman KA, Weinfurt KP, Saad F. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. Support Care Cancer. 2007;15(7):869-76. Epub 2007/01/31.
25. Cheng KK, Lee DT. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2011;78(2):127-37. Epub 2010/04/21.
26. Singer EA, Srinivasan R. Intravenous therapies for castration-resistant prostate cancer: toxicities and adverse events. Urol Oncol. 2012;30(4 Suppl):S15-9. Epub 2011/10/22.
27. Moul JW, Dawson N. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. Cancer Invest. 2012;30(1):1-12. Epub 2012/01/13.
28. Casey RG, Corcoran NM, Goldenberg SL. Quality of life issues in men undergoing androgen deprivation therapy: a review. Asian J Androl. 2012;14(2):226-31. Epub 2012/01/11.

29. Ervik B, Asplund K. Dealing with a troublesome body: a qualitative interview study of men's experiences living with prostate cancer treated with endocrine therapy. Eur J Oncol Nurs. 2012;16(2):103-8. Epub 2011/05/10.
30. Suh SY, Leblanc TW, Shelby RA, Samsa GP, Abernethy AP. Longitudinal patient-reported performance status assessment in the cancer clinic is feasible and prognostic. J Oncol Pract. 2011;7(6):374-81. Epub 2012/03/02.
31. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55. Epub 1982/12/01.
32. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006;12(20 Pt 2):6243s-9s. Epub 2006/10/26.
33. Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beining B, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.; 2011 [cited 2012 18.01]; Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-l_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf.
34. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, Scarpi E, Raffaeli W, Tombesi P, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. J Palliat Med. 2008;11(3):492-501. Epub 2008/03/28.
35. Hoskin P. Radiotherapy for bone metastasis. Handbook of Cancer-Related Bone Disease 2010.
36. McQuay HJ, Collins SL, Carroll D, Moore RA. Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):CD001793. Epub 2000/05/05.
37. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. Urology. 1997;50(6):920-8. Epub 1998/01/14.
38. Carducci MA, Nelson JB, Vogelzang NJ, al. e, editors. Determination of clinically meaningful change (CMC) for functional assessment of cancer therapy-prostate (FACT-P). ASCO 2005; 2005; Chicago.
39. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy--Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. Value Health. 2009;12(1):124-9. Epub 2008/07/24.
40. Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 the core questionnaire. Quality of Life Research. 1999;8(7):604.
41. Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy. 1996;37(1):53-72. Epub 1996/06/06.
42. Brooks RG, Jendteg S, Lindgren B, Persson U, Bjork S. EuroQol: health-related quality of life measurement. Results of the Swedish questionnaire exercise. Health Policy. 1991;18(1):37-48. Epub 1991/05/09.
43. Johnson JA, Coons SJ, Ergo A, Szava-Kovats G. Valuation of EuroQOL (EQ-5D) health states in an adult US sample. Pharmacoeconomics. 1998;13(4):421-33. Epub 1998/03/08.
44. EuroQoL Group. EQ-5D User Guide. Basic Information on How to Use EQ-5D. Version 2.02009. Available from:

http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/User_Guide_v2_March_2009.pdf.
45. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. Br J Cancer. 2004;90(6):1163-8. Epub 2004/03/18.
46. Akakura K, Matsuzaki K, Kobayashi T, Kitoh H, Mizoguchi K, Tomikawa G, et al. [Evaluation of utility index of quality of life (QOL) in prostate cancer patients: comparison of QOL utility index EuroQol-5D (EQ-5D) and visual analogue scale (VAS) with health-related QOL questionnaires SF-36 and EPIC]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi. 2011;102(1):9-13. Epub 2011/04/28.
47. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenV). Bundesministeriums der Justiz in Zusammenarbeit mit der juris GmbH - http://www.juris.de; 2013.
48. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int J Technol Assess Health Care. 2008;24(2):170-7. Epub 2008/04/11.
49. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics. 2008;26(9):753-67. Epub 2008/09/05.
50. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. British Medical Journal. 2009;338:b1147. Epub 2009/04/07.
51. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J Clin Epidemiol. 2009;62(8):857-64. Epub 2009/01/23.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-070. Berlin: 2012.
53. Bayer Vital GmbH. Systematische Literaturrecherche zu randomisierten kontrollierten Studien im Indikationsgebiet mCRPC oder mHRPC für den Wirkstoff Docetaxel. 2013.
54. NCT00459654 - A Placebo-controlled Phase II Study of Bone-targeted Radium-223 in Symptomatic Hormone-refractory Prostate Cancer [database on the Internet]. 2013. Available from: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00459654?term=BC1-02&rank=1.
55. NCT00699751 - A Phase III Study of Radium-223 Dichloride in Patients With Symptomatic Hormone Refractory Prostate Cancer With Skeletal Metastases (ALSYMPCA) [database on the Internet]. 2013. Available from: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00699751?term=BC1-06&rank=1.
56. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013;369(3):213-23. Epub 2013/07/19.
57. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. The lancet oncology. 2007;8(7):587-94. Epub 2007/06/05.
58. Cella D. et al. Manual for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System - FACT-P Scoring Guidelines (Version 4) 2012.
59. Cella D. et al. Manual for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System - FACIT Administration and Scoring Guidelines 2012.
60. Modul5_Anlagen/Dateien-fuer-Modul4/Anwendungsgebiet_A/Studienberichte/Studie-BC1-06/M4A_BC1-06_Posthoc-Analysen_QoL.pdf.

61. Cook RJ, Coleman R, Brown J, Lipton A, Major P, Hei YJ, et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. Clin Cancer Res. 2006;12(11 Pt 1):3361-7. Epub 2006/06/03.
62. Sartor AO, Amariglio R, Wilhelm S, Garcia-Vargas JE, O'Bryan-Tear CG, Shan M, et al. Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. 2013 ASCO Annual Meeting2013.
63. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. J Urol. 2013;190(2):429-38. Epub 2013/05/15.
64. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer2013 30.10.2012. Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/08 Prostate Cancer_LR March 13th 2012.pdf.
65. Shelley M, Harrison C, Coles B, Staffurth J, Wilt TJ, Mason MD. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(4):CD005247. Epub 2006/10/21.
66. Kelly WK, Halabi S, Carducci M, George D, Mahoney JF, Stadler WM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. J Clin Oncol. 2012;30(13):1534-40. Epub 29.03.12.
67. Fizazi KS, Higano CS, Nelson JB, Gleave M, Miller K, Morris T, et al. Phase III, randomized, placebo-controlled study of docetaxel in combination with zibotentan in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2013;31(14):1740-7. Epub 10.04.13.
68. Scher HI, Jia X, Chi K, de Wit R, Berry WR, Albers P, et al. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2011;29(16):2191-8. Epub 13.04.11.
69. Tannock IF, Fizazi K, Ivanov S, Karlsson CT, Flechon A, Skoneczna I, et al. Aflibercept versus placebo in combination with docetaxel and prednisone for treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer (VENICE): A phase 3, double-blind randomised trial. The lancet oncology. 2013;14(8):760-8.
70. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol. 2008;26(32):5261-8. Epub 17.09.08.
71. Chi KN, Hotte SJ, Yu EY, Tu D, Eigl BJ, Tannock I, et al. Randomized phase II study of docetaxel and prednisone with or without OGX-011 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2010;28(27):4247-54. Epub 25.08.10.
72. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. The lancet oncology. 2013;14(2):117-24. Epub 09.01.13.
73. Caffo O, Sava T, Comploj E, Fariello A, Zustovich F, Segati R, et al. Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: results of a multicentre, randomized phase II trial. BJU Int. 2008;102(9):1080-5. Epub 20.05.08.

74. Smeland S, Erikstein B, Aas M, Skovlund E, Hess SL, Fossa SD. Role of strontium-89 as adjuvant to palliative external beam radiotherapy is questionable: results of a double-blind randomized study. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;56(5):1397-404. Epub 2003/07/23.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

[17] 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.

Da eine Zulassung von Ra-223 weltweit noch nicht länger als zwölf Monate besteht und nur ein nicht standardisierter, qualitativer indirekter Vergleich herangezogen wird, ist nach den Kriterien der VerfO-GBA eine bibliographische Literaturrecherche in Literaturdatenbanken nicht notwendig und wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Suchstragie in den Studienregistern

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	29.10.2013
Suchstrategie	Xofigo OR Alpharadin OR Radium-223 OR Ra-223 OR "Radium-223 chloride" OR "Radium-223 dichloride" OR BAY88-8223 OR "BAY 88-8223" [Search]
Treffer	16

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	29.10.2013
Suchstrategie	Xofigo OR Alpharadin OR Radium-223 OR Ra-223 OR "Radium-223 chloride" OR "Radium-223 dichloride" OR BAY88-8223 OR "BAY 88-8223" [Search]
Treffer	5

Studienregister	Klinische Prüfungen - Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	29.10.2013
Suchstrategie	Xofigo [Textfelder] ODER Alpharadin [Textfelder] ODER Radium-223 [Textfelder] ODER Ra-223 [Textfelder] ODER Radium-223 chloride [Textfelder] ODER Radium-223 dichloride [Textfelder] ODER BAY88-8223 [Textfelder] ODER BAY 88-8223 [Textfelder]
Treffer	2

Studienregister	International Clinical Trial Registry Platform
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	29.10.2013
Suchstrategie	Xofigo OR Alpharadin OR Radium-223 OR Ra-223 OR Radium-223 chloride OR Radium-223 dichloride OR BAY88-8223 OR BAY 88-8223 [Search]
Treffer	44 Treffer für 18 Studien

Studien aus der Suche in den Studienregistern

Die Datenbankabfrage über clinicaltrial.gov, EU Clinical Trials Register, klinische Prüfungen Pharmnet.Bund und International Clinical Trials Registry Platform ergab 67 Treffer für 41 Studien. Von 41 Studien wurden 25 anhand ihrer NCT-Studienbezeichnung und ihrer Titel als Dubletten eingestuft. Die 16 identifizierten Studien und die verwendeten Kriterien für den Studienausschluss sind in Anhang 4-C dargestellt. Die Begründung für den Studienausschluss erfolgte anhand der prädefinierten Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ra-223 (vgl. Tabelle 4-7).

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Es wurde keine bibliographische Recherche durchgeführt. Die 16 in der Studienregisterrecherche identifizierten Studien und die verwendeten Kriterien für den Studienausschluss sind in Tabelle 4-87 dargestellt.

Tabelle 4-87 (Anhang): Abgeschlossene, laufende und abgebrochene Studien aus der Studienregisterrecherche und Kriterien für Studienausschluss

	Studienbezeichnung	**Titel**	**Status**	**Ausschlussgrund (ja/nein) (Grund)**	**URL**	**Identifikationsort**
1	NCT00337155	A Double Blind, Randomised, Dose Finding, Repeat Dose, Phase II, Multicentre Study of AlpharadinTM for the Treatment of Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases.	Abgeschlossen	ja (E4: einarmig, E5: keine Vergleichstherapie)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00337155	clinical.trials.gov, ICTRP, EUCTR
2	NCT00459654	A Phase II Randomised, Placebo-controlled, Multicentre Study in Prostate Cancer Patients With Painful Bone Metastases to Evaluate the Efficacy of Repeated Radium-223 Injections	Abgeschlossen	nein	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00459654	clinical.trials.gov, ICTRP
3	NCT00667199	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	Abgeschlossen	ja (E4: einarmig, E5: keine Vergleichstherapie)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00667199	clinical.trials.gov, ICTRP, EUCTR
4	NCT00667537	A Phase I Open-label, Dosimetry, Biodistribution and Pharmacokinetic Study of	Abgeschlossen	ja (E4: Phase-I-Studie)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00667537	clinical.trials.gov, ICTRP

	Studienbezeichnung	**Titel**	**Status**	**Ausschlussgrund (ja/nein) (Grund)**	**URL**	**Identifikationsort**
		Alpharadin™ in Patients With Hormone Refractory Prostate Cancer and Skeletal Metastases				
5	NCT00699751	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	Aktiv, nicht rekrutierend	nein	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00699751	clinical.trials.gov, EUCTR, ICTRP, PharmNet.Bund
6	NCT00748046	Phase 1, Open-label, Single Ascending-dose Study to Assess Safety, Pharmacokinetics, Biodistribution and Radiation Dosimetry of Intravenous Doses of Alpharadin™ Injection (Radium-223 Chloride) in Patients With HRPC and Skeletal Metastases	Abgeschlossen	ja (E4: Phase-I-Studie)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT00748046	clinical.trials.gov, ICTRP
7	NCT01070485	An Open-label Phase IIa, Non-randomised, Study of Alpharadin® in Breast Cancer Patients With Bone Dominant Disease no Longer Considered Suitable for Endocrine Therapy	Aktiv, nicht rekrutierend	ja (E1: Brutkrebs, E4: nicht randomisiert)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01070485	clinical.trials.gov, ICTRP, EUCTR
8	NCT01106352	A Phase I/IIa Study of Safety and Efficacy of Alpharadin® With Docetaxel in Patients With Bone Metastasis From Castration-Resistant Prostate Cancer	Rekrutierend	ja (E2: unpassende Intervention (Ra-223 + Docetaxel), E4: rekrutierend)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01106352	clinical.trials.gov, ICTRP

	Studienbezeichnung	**Titel**	**Status**	**Ausschlussgrund (ja/nein) (Grund)**	**URL**	**Identifikationsort**
9	NCT01516762	Radium-223 Chloride (BAY88-8223) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases	Verfügbar	ja (E4: keine RCT)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01516762	clinical.trials.gov, ICTRP
10	NCT01565746	Uncontrolled, Open-label, Non-randomized Phase I Study to Investigate Safety, Biodistribution, Radiation Dosimetry and Pharmacokinetics of a Single Dose of BAY88-8223 in Japanese Patients With Castration-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases	Aktiv, nicht rekrutierend	ja (E4: Phase-I-Studie)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01565746	clinical.trials.gov, ICTRP
11	NCT01618370	Radium-223 Dichloride (Alpharadin) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases	Rekrutierend	ja (E4: einarmig, rekrutierend)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01618370	4.7.1.1.1.1 c

	Studienbezeichnung	**Titel**	**Status**	**Ausschlussgrund (ja/nein) (Grund)**	**URL**	**Identifikationsort**
12	NCT01798108	A Phase I Open-label, Multicenter, Dose-escalating Study of Radium-223 in Patients With Advanced Skeletal Metastases	Abgeschlossen	ja (E4: Phase-I-Studie)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01798108	clinical.trials.gov
13	NCT01810770	A Single-arm, International, Prospective, Interventional, Open-label, Multicenter Study of Radium-223 Dichloride in the Treatment of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastasis	Rekrutierend	ja (E4: einarmig, rekrutierend)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01810770	clinical.trials.gov, ICTRP
14	NCT01833520	Phase I Dose Escalation of Monthly Intravenous Ra-223 Dichloride in Osteosarcoma	Rekrutierend	ja (E4: Phase-I-Studie, A8: rekrutierend)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01833520	clinical.trials.gov, ICTRP
15	NCT01929655	A Single-arm, Open-label, Multicenter, Phase II Study of BAY88-8223 in the Treatment of Japanese Patients With Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases	Rekrutierend	ja (E4: einarmig, rekrutierend)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01929655	clinical.trials.gov, ICTRP

	Studienbezeichnung	**Titel**	**Status**	**Ausschlussgrund (ja/nein) (Grund)**	**URL**	**Identifikationsort**
16	NCT01934790	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	Noch nicht rekrutierend	ja (E4: einarmig, noch nicht rekrutierend)	http://clinicaltrials.gov/show/NCT01934790	clinical.trials.gov, ICTRP

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Nicht zutreffend, da keine Studien die im Abschnitt 4.3.1.1 identifiziert wurde, abgebrochen wurde.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
BC1-06	ja	ja	nein	ja	ja (55)	ja (56)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen zwei Studien sind nach den zutreffenden Consort-Kriterien in den folgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BC1-06

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
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.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	Prospektive, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, placeobo-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".

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 neuen kombinierten Endpunkts für die Zeit bis zum ersten SRE auf Basis von Erkrankungsereignissen, die bereits beobachtet wurden plus Gesamt-ALP Normalisierung. 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. Die weiteren Punkte in diesen Protokolländerungen und die übrigen Protokolländerungen in Amendment 3 und 5 beinhalteten keine relevante Änderungen der Methodik der Studie.
4	Probanden / Patienten	Patienten mit einem symptomatischen kastrationsresistentem 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 ≥1 oder Behandlung mit EBRT aufgrund von Knochenschmerzen (wobei die Strahlentherapie innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung erfolgt sein sollte). Die Studienpopulation beinhaltete dabei • Patienten, nach Behandlung mit Docetaxel • Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel ungeeignet sind • Patienten, die eine Behandlung mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Docetaxel ablehnten • Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel aus anderen Gründen nicht verfügbar war. Zur gleichmäßigen Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis möglicherweise beeinflussen können, wurden die Patienten stratifiziert nach: • Gesamt-ALP < 220 U/L versus Gesamt-ALP ≥ 220 U/L; • derzeitige Therapie mit Bisphosponaten (ja/nein) • jedwede Vortherapie mit Docetaxel (ja/nein)
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Histologisch oder zytologisch gesichertes Prostatakarzinom • Bekannte kastrationsrefraktäre Erkrankung definiert als: o Serum-Testosteron-Wert im Kastrationsbereich ≤50 ng/dl (1,7 nmol/l) o Bilaterale Orchiektomie oder Beibehaltung einer Androgenablationstherapie mit einem Antagonisten von LHRH (= luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon) oder mit Polyöstradiolphosphat für die Dauer der Studie o Progression des Serum-PSA definiert als zwei konsekutive Erhöhungen im PSA über einen vorherigen Referenzwert, wobei beide Messungen wenigstens eine Woche auseinander liegen • Serum-PSA-Wert von ≥5 ng/ml (µg/l) • Multiple Knochenmetastasen (≥2 Hotspots) in der Knochenszintigraphie innerhalb der vorangegangenen 12 Wochen • Keine Absicht innerhalb der nächsten sechs Monate eine zytotoxische Chemotherapie zu beginnen • Entweder regelmäßiger (nicht nur gelegentlicher) Gebrauch von Schmerzmedikamenten zur Therapie tumorbedingte Knochenschmerzen oder Behandlung mit externer Strahlentherapie für Knochenschmerzen innerhalb der vorherigen 12 Wochen • Alter ≥18 Jahre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS): 0 - 2 • Lebenserwartung ≥ 6 Monate • Voraussetzungen der Laborparameter: o Absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten ≥ 1,5 x 10^9 /l o Thrombozytenzahl ≥ 100 x 10^9 /l o Hämoglobin (Hb) ≥ 10,0 g/dl (100 g/l; 6.2 mmol/l) o Gesamtbilirubin ≤ 1,5 fache des oberen Normwertes der Einrichtung (ONW) o Aspartat-Transaminase und Alanin-Transaminase ≤ 2,5 fache ONW o Kreatinin ≤ 1,5 fache ONW o Albumin > 25 g/l • Gewillt und fähig das Protokoll einzuhalten, einschließlich der Folge-visiten und –untersuchungen • Wurde vollständig über die Studie aufgeklärt und unterschrieb die Einverständniserklärung <u>Ausschlusskriterien:</u> • Behandlung mit einem in der Erprobung befindlichen Arzneimittel innerhalb der vorangegangenen vier Wochen oder geplant während der Behandlungsphase • 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 • Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie innerhalb der vorherigen vier Wochen oder während der Studienperiode geplant oder ausbleibende Erholung von UEs bedingt durch zytotoxische Chemotherapie, welche vor mehr als vier Wochen appliziert wurde; jedoch ist eine anhaltende Neuropathie erlaubt • Vorherige externe Halbkörper-bestrahlung • Systemische Strahlentherapie mit Strontium-89, Samarium-153, Rhenium-186 oder Rhenium-188 für die Behandlung von Knochenmetastasen innerhalb der vorangegangenen 24 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Vorherige Behandlung mit Ra-223 • Bluttransfusionen oder Erythropoetin stimulierende Substanzen innerhalb der vorherigen vier Wochen • Andere Malignome behandelt innerhalb der letzten fünf Jahre (mit Ausnahme von nicht-melanomartigem Hauttumoren oder niedriggradigem oberflächlichen Harnblasenkarzinom) • Bekannte viszerale Metastasen oder Nachweis von viszeralen Metastasen durch Abdomen/Becken Computer-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). • Tumorbedingte Lymphadenopathie größer als 3 cm im Kurzachsen-Durchmesser • Drohende oder bestehende Rücken-markskompression basierend auf klinischen Befunden und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) • Jede andere schwerwiegende Erkrankung oder Leiden wie z.B., aber nicht beschränkt auf: o Jede unkontrollierte Infektion o Herzversagen New York Heart Association III or IV o Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa o Dysplasie des Knochenmarkes • Nicht beherrschbare Stuhlinkontinenz
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 173 initiierten Studienzentren in 19 Ländern, von denen 136 Zentren Patienten einschlossen. Zum Zeitpunkt der Interimanalyse (14. Oktober 2010) haben weltweit 128 Zentren mindesten einen Patienten eingschlossen. 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), Singapore (2), Slowakei (6), Spanien (10), Schweden (8), Niederlande (3), Vereinigtes Königreich (23), USA (7)
5	Interventionen	Interventionsgruppe:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	BSC + Ra-223 50 kBq/kg Körpergewicht, appliziert sechsmal in Intervallen von vier Wochen als langsame intravenöse Injektion Kontrollgruppe: BSC + physiologische Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml, appliziert sechsmal in Intervallen von vier Wochen als langsame intravenöse Injektion
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten, die mit Ra-233 + BSC und Placebo + BSC behandelt wurden. Zeitrahmen: Ab der Randomisierung bis zum Sterbezeitpunkt unabhängig von der Todesursache. Eine Zensierung fand zum letzten Zeitpunkt statt, an dem sicher war, dass der Patient lebt. <u>Sekundäre Zielkriterien zur Effektivität:</u> a) Zeit bis zur Progression der Gesamt-ALP; Die Gesamt-ALP wurde definiert als: • Bei Probanden ohne Rückgang der Gesamt-ALP vom Ausgangswert als: ≥ 25% Anstieg vom Ausgangswert, mindestens 12 Wochen nach Messung des Ausgangswerts • Bei Probanden mit initialem Rückgang der Gesamt-ALP vom Ausgangswert als: ≥ 25% Anstieg über den Nadir-Wert, welcher durch einen zweiten Wert bestimmt ≥ drei Wochen später bestätigt wird b) Gesamt-ALP-Ansprechen definiert als: • Bestätigtes Ansprechen der Gesamt-ALP: ≥ 30% Reduktion des Blutspiegels verglichen mit dem Ausgangswert bestätigt durch einen zweiten Gesamt-ALP-Wert etwa ≥ vier Wochen später c) Zeit bis zum Auftreten des ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses (SSE): • 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rückenmarkskompressionen oder tumorbedingter orthopädisch-chirurgischer Eingriffe. d) Normalisierung der Gesamt-ALP definiert als: • Rückkehr der Werte der Gesamt-ALP in den Normalbereich nach 12 Wochen bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen (durch wenigstes zwei Wochen getrennt) nach Beginn der Behandlung bei Probanden deren Gesamt-ALP als Ausgangswert oberhalb des ONW liegt. e) Zeit bis zur PSA-Progression; PSA-Progression definiert als: • Bei Probanden ohne Rückgang des PSA vom Ausgangswert als: ≥25% Anstieg vom Ausgangswert und ein Anstieg in absoluten Werten von ≥2 ng/ml, mindestens 12 Wochen nach Messung des Ausgangswerts • Bei Probanden mit initialem Rückgang des PSA vom Ausgangswert als: ≥25% Anstieg und ein Anstieg in absoluten Werten von ≥2 ng/ml über den Nadir-Wert, welcher durch einen zweiten Wert bestimmt ≥ drei Wochen später bestätigt wird <u>Andere sekundäre Zielkriterien zur Effektivität:</u> • Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung von skelettbedingten Symptomen (eingeschlossen in SSE) • Zeit bis zum ersten Einsatz von Radioisotopen zur Linderung von skelettbedingten Symptomen • Zeit bis zum ersten Auftreten von neuen symptomatischen pathologischen Knochen-Frakturen (Wirbelkörper- und Nicht-Wirbelkörperfrakturen) (eingeschlossen in SSE) • Zeit bis zum ersten Auftreten von tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffen (eingeschlossen in SSE) • Zeit bis zum ersten Auftreten von

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rückenmarkskompressionen (eingeschlossen in SSE) • Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie • Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS von wenigstens zwei Punkten im Vergleich zum Ausgangswert [einschließlich Tod (Score 5) per Definition] • Veränderung des PSA: PSA-Ansprechen definiert als: o ≥30% Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert o ≥50% Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert o Bestätigtes PSA-Ansprechen: ≥50% Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert bestätigt durch einen zweiten PSA-Wert etwa ≥ vier Wochen später gemessen 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 • Veränderung der Gesamt-ALP: o Gesamt-ALP-Ansprechen definiert als ≥ 50% Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert o Bestätigtes Gesamt-ALP-Ansprechen: ≥50% Reduktion des Blutspiegels im Vergleich zum Ausgangswert bestätigt durch einen zweiten PSA-Wert etwa ≥ vier Wochen später gemessen o 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Andere explorative Analysen: • 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. • Analysen zur Untersuchung der Beziehung zwischen Körpergewicht und Effektivität wurden durchgeführt. • 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. 4.7.1.2 Zielkriterien zur Verträglichkeit: • Inzidenz und Schweregrad von UEs und Labor-Abnormalitäten beurteilt nach den Kriterien des National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0. • Inzidenz von therapiebedingten UEs • Inzidenz von SUEs. • Inzidenz von Therapieabbrüchen aufgrund eines UEs. • Inzidenz von potentiellen Manifestationen von Spät-Toxizitäten wie neue Primärtumoren und Knochenmarksveränderungen (akute myeloische Leukämie, Myelodysplastisches Syndrom und aplastische Anämie). Patientenbezogene klinische Endpunkte: • Ansprechen und Progression des ECOG-PS definiert als: Wenigstens ein Punkt Verbesserung oder Verschlechterung auf der ECOG-Scale vom Ausgangswert • QoL untersucht mit: o Funktionelles Assessment der Tumor-Therapie – Prostata (FACT-P) Fragebogen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ EuroQoL (Fragebogen EQ-5D), welcher auch in die Gesundheitsökonomischen Analysen einbezogen wurde. Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) wurde für diese Studie gegründet, um Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten während der Studie zu evaluieren.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	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). 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. 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. Die Fallzahlberechnung erfolgte unter folgenden Annahmen: • zweiseitiger Typ I-Fehler: 5% • Power: 90% • 50% der Patienten haben eine Vorbehandlung mit Docetaxel • Verhältnis für die Verteilung der Behandlungen: 2:1 (Ra-223 + BSC:Placebo + BSC) • Mediane Überlebenszeit im Placebo-arm – ohne Docetaxel Vorbehandlung: 18 Monate • Mediane Überlebenszeit im Ra-223 + BSC-Arm – ohne Docetaxel Vorbehandlung: 22 Monate • Mediane Überlebenszeit im Placebo + BSC-arm – nach Vorbehandlung mit Docetaxel:12 Monate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Mediane Überlebenszeit im Ra-223 + BSC-Arm – nach Vorbehandlung mit Docetaxel:15 Monate • Allgemeines Hazard in den ersten 4 Monaten: 1,4 % • Hazard im Ra-223 + BSC-Arm nach 4 Monaten – ohne Docetaxel-Vorbehandlung: 3,6 % • Hazard im Placeboarm nach 4 Monaten – ohne Docetaxel Vorbehandlung: 4,5 % • Hazard im Ra-223 + BSC-Arm nach 4 Monaten – nach Vorbehandlung mit Docetaxel: 5,8 % • Hazard im Placebo + BSC-Arm nach 4 Monaten – nach Vorbehandlung mit Docetaxel: 8,0 % • Geschätzte Anzahl der Ereignisse: 640 • Rekrutierungszeit: 30 Monate • Maximale Nachbeobachtungszeit: 36 Monate • Zeitpunkt der primären Analyse: 46 Monate nach Start der Studie • Gleichförmige Rekrutierung Unter diesen Annahmen würden 900 Patienten benötigt, um die finale Analyse nach 640 beobachteten Ereignissen durchzuführen. 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. 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.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Überprüfung der Fallzahl wurde geplant, wenn 500-600 Patienten in die ITT Population aufgenommen worden sind. 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. Die Überprüfung der Fallzahl wird sich mit der Fragestellung befassen, ob die Anzahl der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. 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 beeinhalten. Diese Kurve ist eine verbesserte Version der Methode für Überlebensdaten beschrieben von Bolland et al., 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. Es wird keine Reduktion der Fallzahl vorgenommen, selbst wenn die Überprüfung der Planung dies nahelegt.
8	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.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Benutzung von vorgefertigten Randomisierungslisten.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	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. Folgende Faktoren wurden für die Stratifikation benutzt: • Gesamt-ALP < 220 U/L vs. Gesamt-ALP ≥ 220 U/L • Derzeitige Therapie mit Bisphosphonaten: Ja vs. Nein • Vorbehandlung mit Docetaxel: Ja vs. Nein
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Gruppenzugehörigkeit war durch die zentral erstellten Randomisierungslisten und durch die zentrale Vergabe der Patientennummern über Computer (IVRS) gewährleistet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden vom Studienpersonal nach Unterzeichnung der Einverständnis-erklärung 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 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, Stratifikations-informationen und anderen relevanten Daten wurde vom System nach einem vordefinierten Programm die Randomisierungsnummer und Therapiezuordnung vergeben. Dabei wurde dem Anrufer nur die Randomisierungs-nummer 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.
11	Verblindung	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-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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 Prüfärzten 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	Intent-to-treat Population (ITT): 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 Effektivitätsendpunkte und Endpunkte des klinischen Nutzens. Safety Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Safety Population wird für alle Analysen der Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Per-Protokol Population (PP): 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. *Wirksamkeitsanalysen:* • Die primäre Wirksamkeitsanalyse des OS basiert auf der ITT Population. Eine sekundäre Analyse des OS wird für die PP Population vorgenommen. • Alle sekundären Wirksamkeitsanalysen werden an der ITT Population durchgeführt. • Biomarkerreduktion für PSA und ALP werden bei Patienten der ITT Population untersucht, welche einen abnormal erhöhten Ausgangswert für den entsprechenden Biomarker haben. *Sicherheitsanalysen:* Alle Analysen basieren auf der Sicherheitspopulation. Zusätzlich werden spezifische Untersuchungen zur Langzeittoxiziät 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. *Andere Analysen:* Alle Analysen zum klinischen Nutzen und QoL wurden in der ITT Population durchgeführt. *Behandlung von Drop-outs und fehlenden Daten:* Es wurden keine fehlenden Daten und keine Drop-outs ersetzt. Für Time-to-Event-Analysen wurden Patienten ohne Ereignis

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. <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. *Wirksamkeitsdaten:* 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 <220 U/L vs. Gesamt-ALP >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. 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. Diese Endpunkte werden auch als exploratorische Analyse mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell adjustiert für andere Ausgangs-Covariaten untersucht. *Sicherheitsdaten:* Alle Sicherheitsdaten werden für die Sicherheitspopulation dargestellt. Es wird keine formale statistische Analyse der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheits-Endpunkte durchgeführt. Die UE werden entsprechend der aktuellen MEDRA-Version 11 kodiert. UEs ab Start der Therapie (TEAEs) 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, UEs, welche zum Abbruch der Therapie bzw. zum Tod führten. Die Anzahl und Prozentwerte der Patienten mit einem TEAE wird auch für die Injektionen und Therapiearm dargestellt. Klinische Laborteste (Hämatologie, Biochemie und Urinanalyse) und ihre Änderungen vom Ausgangswert werden mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Eine Anzahl von Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte wird durchgeführt und im SAP beschrieben. Eine explorative Analyse des Zusammenhangs zwischen UEs und der applizierten Gesamtdosis wird durchgeführt. Subgruppenanalysen werden für Patienten in verschiedenen Gewichts-gruppen durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	*Wirksamkeitsdaten:* Subgruppenanalysen definiert durch die Stratifikationsfaktoren und andere potentielle prognostische Faktoren werden für OS durchgeführt. Subgruppenanalysen verschiedener Wirksamkeitsendpunkte wurden durchgeführt und im SAP beschrieben. Das Verhältnis der applizierten Gesamtdosis und der Wirksamkeit sowie von Körpergewicht und Wirksamkeit wird im Rahmen von explorativen Analysen untersucht. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eine graphische Darstellung der Überlebenskurven erstellt. 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. *Klinischer Nutzen:* Für die Endpunkte des klinischen Nutzens werden die Veränderungen des Ausgangszustandes des körperlichen Allgemeinzustandes auf der ECOG-PS pro Therapiearm zusammengefasst. Für diese Daten wird keine formale statistische Analyse durchgeführt. *Lebensqualität:* 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.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010: a) Ra-223 + BSC: N=541 Placebo + BSC: N=268 Entspricht der ITT-Population b) Ra-223 + BSC: N=509 Placebo + BSC: N=253 Entspricht der Safety-Population c) wie a) Zum Zeitpunkt 15. Juli 2011: a) Ra-223 + BSC: N=614 Placebo + BSC: N=307 Entspricht der ITT-Population b) Ra-223 + BSC: N=600 Placebo + BSC: N=301 Entspricht der Safety-Population c) wie a)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zum Zeitpunkt 15. Juli 2011 wurden 18 Patienten nicht behandelt und vor der ersten Injektion zurückgezogen: 13 im Arm von Ra-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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). 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.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	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. Eine per Protokoll geplante Interimanalyse wurde durchgeführt, nachdem ca. 320 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.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wird derzeit noch für die Erhebung von Langzeitdaten fortgeführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

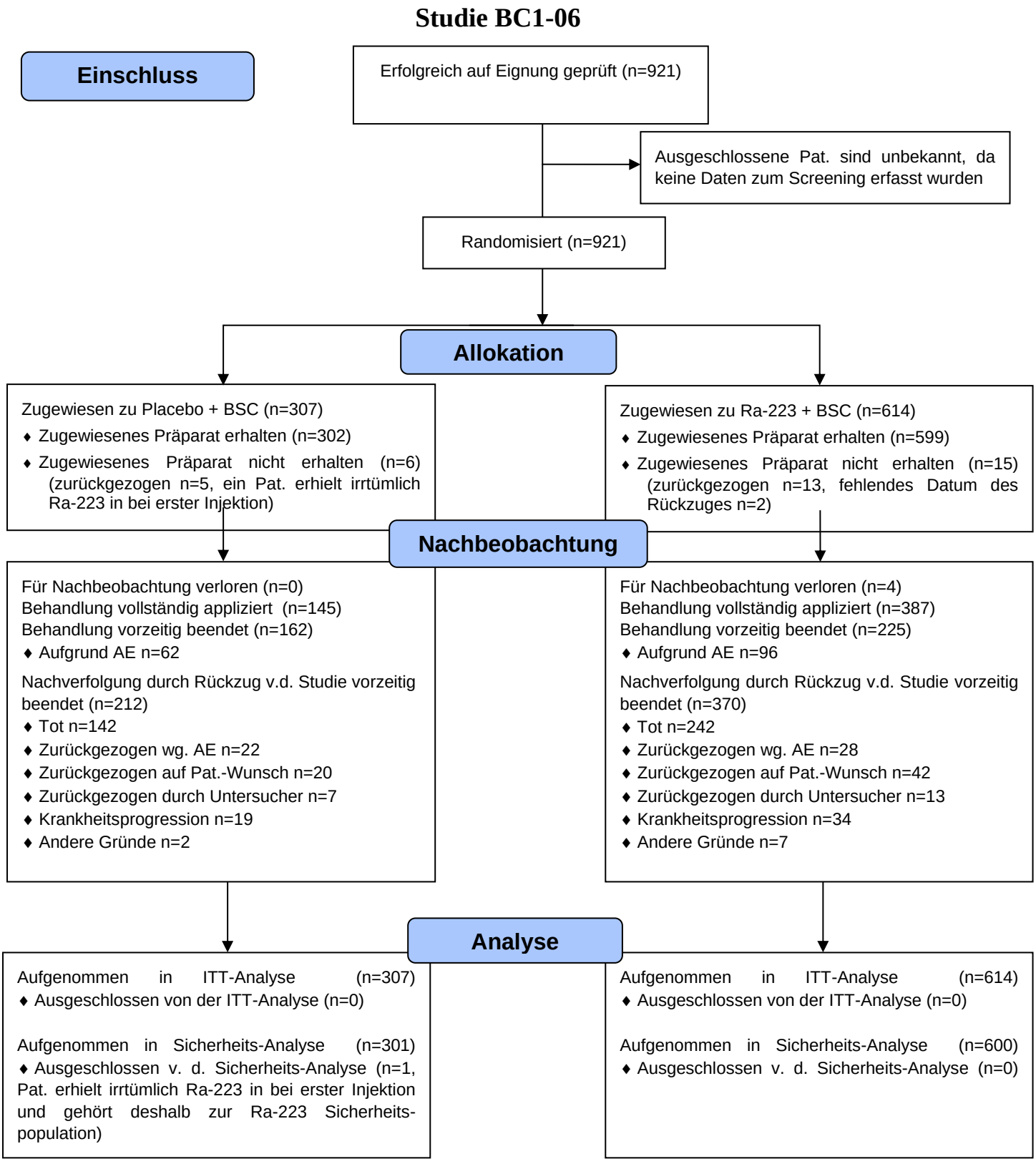


Abbildung 4-82 **:** Patientenfluss BC1-06 Studie

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BC1-02

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das primäre Studienziel war die Untersuchung der biologischen Effektivität der Therapie mit Ra-223 gemessen als • Zeit bis zum Auftreten von symtomatischen skelettalen Ereignissen (SSE) und • Veränderung des Spiegels der knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase (Knochen-ALP)
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	Explorative prospektive, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase II doppelblinde, 1:1 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 fünf Protokolländerungen. In Amendment 2 vom 10.02.2004 wurden vor Einschluss der ersten Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien präzisiert und erweitert, um den Einschluss von Patienten zu beschleunigen. In Amendment 3 vom 13.10.2004 wurde die Definition des primären Endpunkts SSE bezüglich der Definition des Schmerzanstiegs modifiziert. Da die Patienten nicht immer während der Visite Schmerz spürten, wurde nicht mehr nach Schmerz "zum jetzigen Zeitpunkt", sondern nach Schmerz in der letzten Woche gefragt. Mit dieser Änderung sollte die Variabilität in der Schmerzevaluierung reduziert werden. In Amendment 4 vom 7.4.2005 wurde auf Wunsch der regulatorischen Behörden eine zusätzliche Visite zum Zeitpunkt 18 und 24 Monate nach Start der Behandlung aufgenommen. Im Amendment 5 wurde die Sammlung der Daten zum Überleben aller Patienten bis zum Tod aller Patienten mit der Beschränkung auf einen Zeitraum von 5 Jahren nach Einschluss des letzten Patienten definiert. Alle übrigen Protokolländerungen hatten keine relevanten Änderungen der Methodik der Studie zum Inhalt.
4	Probanden / Patienten	Patienten mit einem symptomatischen hormonresistentem Prostatakarzinom mit mindestens 2 Knochenmetastasen in der Knochenszintigraphie oder metastasierender Erkrankung im Knochenszintigramm mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einer schmerzhaften tumorbedingten Läsion bei gleichzeitig ansteigendem PSA-Spiegel. Alle Patienten erhielten innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Therapie mit Ra-223 bzw. Placebo eine einmalige perkutane Strahlentherapie auf die schmerzhaften Knochenmetastasen.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Histologisch oder zytologisch gesichertes Adenokarzinom der Prostata • Patient bekam oder bekommt eine Hormontherapie (Orchiektomie, Poly-estradiol Phosphat oder Analog des Gonadotropin-Releasing-Hormon mit oder ohne Antiandrogen) • Metastasierende Erkrankung mit positivem Knochenszintigramm innerhalb von 2 Monaten vor Therapiebeginn mit mehr als einer tumorbedingter Läsion oder metastasierende Erkrankung mit positivem Knochenszintigramm innerhalb von 2 Monaten vor Therapiebeginn mit einer schmerzhaften tumorbedingter Läsion bei gleichzeitig ansteigendem PSA-Spiegel wie folgt: PSA-Spiegel 5 ng/ml mit Anstieg an mindestens 2 aufeinander folgenden Bestimmungen in mindestens 2 wöchigem Abstand • Patient ist zur lokalen EBRT wegen schmerzhafter Knochenmetastasen überwiesen. Die zur Schmerzbehandlung anstehende Läsion sollte mit dem positiven Knochen-szintigramm übereinstimmen, das lokale Bestrahlungsfeld darf dabei 400 cm^2 nicht überschreiten. • Performance-Status: ECOG 0-2 • Lebenserwartung: wenigstens 3 Monate • Alter > 40 Jahre • Erforderliche Laborwerte: Hämatologie: o Anzahl neutrophile Granulozyten $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l o Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9$/l o Stabile Hämoglobin-Werte > 100 g/l

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oder 10 g/dl Leberfunktion: o Bilirubin innerhalb des Normal-bereichs der Einrichtung o ASAT und ALAT <2,5 fachen des oberen Grenzwertes des Normalbereiches Nierenfunktion: o Kreatinin <1,5 fachen des oberen Grenzwertes des Normalbereiches (d.h. NCI Grad ≤1) • Patient ist willig und fähig das Protokoll einzuhalten; er stimmt zu in das Krankenhaus für Kontroll-Visiten und Kontrolluntersuchungen zurückzukehren • Patient wurde über die Studie vollständig aufgeklärt und hat das Einwilligungsformular unterschrieben <u>Ausschlusskriterien:</u> • Behandlung mit einem in der Erprobung befindlichen Arzneimittel innerhalb der vorangegangenen 4 Wochen oder geplant für die Behandlungsperiode • Bekam Chemo- oder Immuntherapie oder externe Strahlentherapie innerhalb der letzten 6 Wochen vor der Applikation des Studienmedikaments • Begann eine Therapie mit einem Bisphosphonat weniger als 3 Monate vor Applikation des Studienmedikaments • Bekam eine systemische Strahlentherapie mit Strontium, Samarium oder Rhenium • Änderung der Hormontherapie innerhalb von 6 Wochen vor der Applikation des Studienmedikaments • Andere derzeit aktive Malignome (Rezidiv innerhalb der letzten 3 Jahre) mit Ausnahme von nicht-melanom-artigen Hauttumoren oder bekannten Hirn-, Leber-, Weichteil-, und Lymphmetastasen, falls diese das klinische Bild des Patienten dominieren • Erhielt Bluttransfusionen innerhalb

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		des letzten Monats • Andere schwerwiegende Erkrankung oder medizinische Zustände: o Jede unkontrollierte Infektion o Herzversagen New York Heart Association III or IV; motorische oder sensorische Neuropathie entsprechend NCI Grad 2 oder größer o Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa o Bekannte nicht-pathologische Fraktur innerhalb der letzten 2 Monate
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 11 initiierten Studienzentren in 3 Ländern, alle 11 Zentren schlossen Patienten ein Aktive Zentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren): Norwegen (1), Schweden (6), Vereinigtes Königreich (4)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	*Interventionsgruppe:* einmalige lokale Strahlentherapie + Ra-223 50 kBq/kg Körpergewicht, appliziert 4 mal in Intervallen von 4 Wochen als langsame intravenöse Injektion *Kontrollgruppe:* einmalige lokale Strahlentherapie + physiologische Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml, appliziert 4 mal in Intervallen von 4 Wochen als langsame intravenöse Injektion
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	*Primäres Zielkriterium:* Das primäre Studienziel war die Untersuchung der biologischen Effektivität der Therapie mit Ra-223 gemessen als • Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen (SSE) und • Veränderung des Spiegels der knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase (Knochen-ALP) Die folgenden Ereignisse bilden ein skelettbedingtes Ereignis Gruppe 1: Patienten, die kürzlich in Biphosphonate Studien teilgenommen haben. o Neurologische Symptome bedingt durch Skelettmanifestationen des Prostata-Ca o Neue pathologische Knochen-frakturen (vertebral und nicht-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		vertebral) o Tumorbedingte orthopädisch-chirurgische Interventionen o Anschließende externe Strahlentherapie des Skeletts zur Therapie von skelettbedingten Symptomen (subsequent EBR) o Benutzung von Radioisotopen zur Therapie von neuen skelettbedingten Symptomen Gruppe 2: Patienten, die nicht kürzlich in Biphosphonate Studien teilgenommen haben. o Zunahme des Skelettschmerzes in den Arealen die am Beginn definiert wurden o Neue Areale von Skelettschmerzen o Zunahme des Analgetika-Verbrauchs o Chemotherapie wegen einer Progression der skelettalen Erkrankung o Biphosphonate wegen skelettaler Schmerzen oder einer Progression der skelettalen Erkrankung o Corticosteroide wegen skelettaler Schmerzen mit einer Dosis zur Schmerz Palliation o Hormone als therapeutische Intervention bei Progression im Skelett. *Sekundäre Zielkriterien zur Effektivität der Therapie mit Ra-223:* • Gesamtüberleben • Anzahl der neuen symptomatischen skelettalen Ereignisse (SSE) • Anteil der Patienten mit SSE • Anteil der Patienten mit SSE zu bestimmten Zeitpunkten • Veränderungen von biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels • Palliativer Effekt (Schmerzlinderung und Analgetikaverbrauch) • Die Sicherheit der wiederholten Applikation von Ra-223 • Untersuchungen der Lebensqualität, und das Gesamtüberleben der Prostata-Karzinom-Patienten mit schmerzhaften Knochenmetastasen sind ebenfalls sekundäre Ziele dieser klinischen Phase II Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sekundäre Zielkritrien: • Anzahl der SSE für jeden Patient • Veränderungen von biochemischen Markern: Knochenneubildung: Gesamt-ALP, Serum-Prokollagen I N Propeptid (PINP) Knochenabbau: C-terminales kreuzver-netzes Telopeptid des Typ I Kollagen im Serum (S-CTX-1); Serum-Typ 1 Kollagen kreuzvernetzes C-Telopeptid (ICTP) • Veränderungen des PSA • Veränderungen des Schmerzniveaus in der mittels EBRT behandelten Region und in anderen Skelettarealen • Veränderungen im Analgetika-Verbrauch während der Studienperiode • Veränderungen der Edmonton Symptom Erhebungs-Scale (ESAS) vom Ausgangswert • Gesamtüberleben definiert als Zeit zwischen der ersten Injektion von Ra-223 oder Natriumchloridlösung und des Datum des Todes Zielkriterien zur Verträglichkeit: • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Laborergebnisse einschließlich Hämatologie, Nieren- und Leber-funktionsparameter **Vom Monat 12 bis 24 nach der ersten Injektion** *Primäres Zielkriterium* Der einzige Endpunkt zur Effektivität für diese Studienperiode ist das Gesamtüberleben. *Zielkriterien zur Verträglichkeit:* UEs, die mit Ra-223 im Zusammenhang stehen, Langzeittoxizität Tod und Laboruntersuchungen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Anzahl der Patienten wurde so gewählt, dass mit angemessener Wahrscheinlichkeit genügend viele Informationen zur weiteren Planung der weiteren klinischen Entwicklung von Ra-223 erhalten werden. Fallzahlberechnungen wurde durchgeführt, um die Konsequenzen des Einschlusses einer bestimmten Anzahl von Patienten zu betrachten. Das primäre Studienziel war die Untersuchung der biologischen Effektivität der Therapie mit Ra-223 gemessen als • Zeit bis zum Auftreten von symtomatischen skelettalen Ereignissen (SSE) und • Abfalls des Spiegels der knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase (Knochen-ALP). Es wird angenommen, dass die Spiegel der Knochen-ALP bei Patienten nach Injektion von Ra-223 während der Studie zurückgehen, während die Knochen-ALP bei Patienten nach Placebo-Gabe ansteigen. Die Fallzahlbestimmung basiert auf Daten von der Phase I Studie (ATI-BC1) und Daten, die von Smeland berichtet wurden (74). Mit 30 Patienten pro Gruppe können Differenzen zwischen den Gruppen von zwischen 15% und 29% (in der Veränderung zwischen dem Ausgangswert und 4 Wochen nach der letzten Injektion) mit einer Wahrscheinlichkeit von 80% festgestellt werden, falls die Standardabweichung zwischen 20% und 40% liegt. Falls die Standardabweichung geringer ausfällt – was nicht ausgeschlossen werden kann – wird die Power entsprechend höher ausfallen (das Protokoll enthält eine Tabelle mit verschiedenen Scenarios für die Standardabweichung und der damit korrespondierenden notwendigen Fallzahl). Zusätzlich besteht eine etwa 80% Chance eine statistische Signifikanz zu erreichen wenn die beiden Gruppen hinsichtlich der Zeit bis zum Ereignis für folgende Annahmen verglichen werden: Benutzung eines Logrank-Testes, das Überleben folgt einer exponentiellen Verteilung, die mediane Zeit bis zum Ereignis in der aktiven Behandlungs-gruppe beträgt 5 Monate, die mediane Zeit bis zum Ereignis in der Placebo-Gruppe beträgt 2 Monate und die Nachverfolgungsperiode beträgt wenigstens 12 Monate (das Protokoll enthält eine Tabelle mit verschiedenen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Szenarien für verschiedene mediane Zeiten bis zum Ereignis für Ra-223 und Placebo und die jeweils damit korrespondierende notwendige Fallzahl). Basierend auf den dargelegten Argumenten wurde entschieden für diese Studie jeweils 30 Patienten pro Studienarm einzuschließen, d.h. 60 Patienten insgesamt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde geplant, vier Monate nachdem der letzte Patient eingeschlossen wurde den Randomisierungs-Code zu entblinden und ein Sub-Set der Patienten auszuwerten. Der individuelle Behandlungs-Code des Patienten wurde aber nur den Mitgliedern des unabhängigen Data Monitoring Boards bekannt gemacht. Die Ergebnisse wurden nur auf Gruppen-Niveau den in die Durchführung der Studie involvierten Personen mitgeteilt. Diese Interimsanalyse fokussierte sich auf die Ergebnisse der primären Studienziele, d.h. die biologische Effektivität von Ra-223 gemessen als • Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen (SSE) und • Veränderung des Spiegels der knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase (Knochen-ALP). Es wurden keine Entscheidungen auf der Basis dieser Interimsanalyse geplant und somit wurde auch keine Anpassung an das Signifikanzniveau geplant, da die Wahrscheinlichkeit des Typ 1 Fehlers nicht betroffen war. Eine Interimsanalyse in dem Sinne, dass die Daten analysiert werden bevor alle Patienten eingeschlossen sind, wurde nicht durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Die Patienten wurden in dieser Placebo-kontrollierten Studie randomisiert Ra-223 (Arm A) oder Placebo (Natriumchloridlösung 9 mg/ml) (Arm B) zu erhalten. Die Verteilung auf die beiden Studiengruppen erfolgte mit gleicher Wahrscheinlichkeit. Die Randomisierung wurde nach dem Studienzentrum stratifiziert. Die Randomisierung wurde durch das Clinical Data-Center (CDC) mit Hilfe eines elektronischen Zufallszahlengenerators vorbereitet.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung wurde durch das Clinical Data-Center (CDC) mit Hilfe eines elektronischen Zufallszahlengenerators

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Bei der Randomisierung wurde nach den beteiligten Zentren stratifiziert.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde durch das Clinical Data-Center (CDC) mit Hilfe eines elektronischen Zufallszahlengenerators vorbereitet. Diese Prozedur lief wie folgt ab: • Sobald ein geeigneter Patient in die Studie aufgenommen wurde, wurde dies per Fax von der für die Studienwarenbereitstellung verantwortlichen Person an das CDC mitgeteilt (einschließlich Körpergewicht und geplantes Datum der ersten Injektion). • Das CDC komplettierte das Formular, d.h. die Randomisierungsnummer wurde vergeben und die Art der Therapie ergänzt, die der Patient bekommen soll. • Das vervollständigte Formular wurde dann an die zuständige Person bei Algeta ASA gefaxt, die dann die Studienware bestellt. • Bevor das Fax versandt wurde, stellte das CDC sicher, daß die verantwortliche Person das Fax erwartet. • In dem Fall, dass die aktive Substanz eingesetzt werden sollte, wurde eine Anforderung an den Hersteller gesendet und das Studien-medikament an das Zentrum versandt. • Die für die Verblindung im Zentrum verantwortliche Person wurde vom CDC informiert, bevor das Fax versandt wurde. • Das oben dargestellte Procedere stellte sicher, dass eine zufällige Entblindung des Randomisierungs-codes verhindert wurde. • Eine Person im CDC führte die Randomisierung durch und druckte den Randomisierungscode auf das Fax. Die Randomisierungsliste wurde nicht im Studienzentrum sondern im CDC verwahrt. Notfallumschläge waren in jedem Studienzentrum in den Investigator-Unterlagen während der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studiendurchführung verfügbar.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde durch das Clinical Data-Center (CDC) durchgeführt und die Patienten einer der beiden Behandlungs-gruppen zugeteilt. Die Patienten wurden in den Zentren in die Studie aufgenommen und dann auf einem Fax-Formular an das CDC zur Randomisierung und Zuteilung zu einer der Gruppen gemeldet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten wurden randomisiert, um Ra-223 oder ein identisch aussehendes Placebo aus physiologischer Natriumchloridlösung in einer doppel-blinden Art und Weise zu erhalten, d.h. weder der Prüfarzt, Sponsor, noch der Patient wußten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Ra-223 und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten erhielten 4 Injektionen von jeweils 50 kBq/kg Körpergewicht im Abstand von 4 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 Prüfärzten 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	Sicherheitspopulation: alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Wirksamkeitsanalysen werden sowohl an der modifizierten Intent-to-treat Population (mITT, im CSR als Full Analysis Set benannt) als auch der Per-protocol Population (PP) durchgeführt. Für die Aufnahme in die modifizierte Intent-to-treat Population (mITT) müssen die Patienten alle wesentlichen Aufnahmekriterien wie im SAP definiert erfüllen und mindestens eine Dosis des Studienmedikaments bekommen haben. Die Per-Protokoll-Population umfaßte alle Patienten der mITT Population, die mindestens zwei Dosen der Studienmedikation erhalten hatte, die alle Ein- und kein Ausschlusskriterieum erfüllten und die keine Protokollverletzungen oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		andere Ereignisse aufwiesen, die Einfluss auf die Studienergebnisse hatten. Alle statistischen Analysen zur Wirksamkeit werden mit den Daten der Patienten der Per-Protocol Population (PP) durchgeführt. Zusätzlich werden einige der Analysen zur Wirksamkeit auch an Patienten der mITT-Population durchgeführt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht geplant.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Ra-223 + BSC: N=33 Placebo +BSC: N=31 Entspricht der mITT-Population b) wie a) c) wie b)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Ra-223-Gruppe wurden zwischen der 12-Monats und 24-Monats-Visite 9 Patienten zurückgezogen (8 durch Tod und 1 Patient wegen schlechten Allgemeinzustandes). In der Placebo-Gruppe wurden zwischen der 12-Monats und 24-Monats-Visite ebenfalls 9 Patienten zurückgezogen (8 durch Tod und 1 Patient wegen klinischer Progression).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde im Februar 2004 in die Studie aufgenommen. Die Nach-beobachtungsphase des letzten Patienten wurde im Mai 2007 beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde protokollgemäß beendet, nachdem der primäre Endpunkt erreicht und analysiert wurde und alle Patienten die Behandlung innerhalb der Studie beendet haben und die geplante Nachbeobachtungs-periode beendet war.
a: nach CONSORT 2010.		

Studie BC1-02

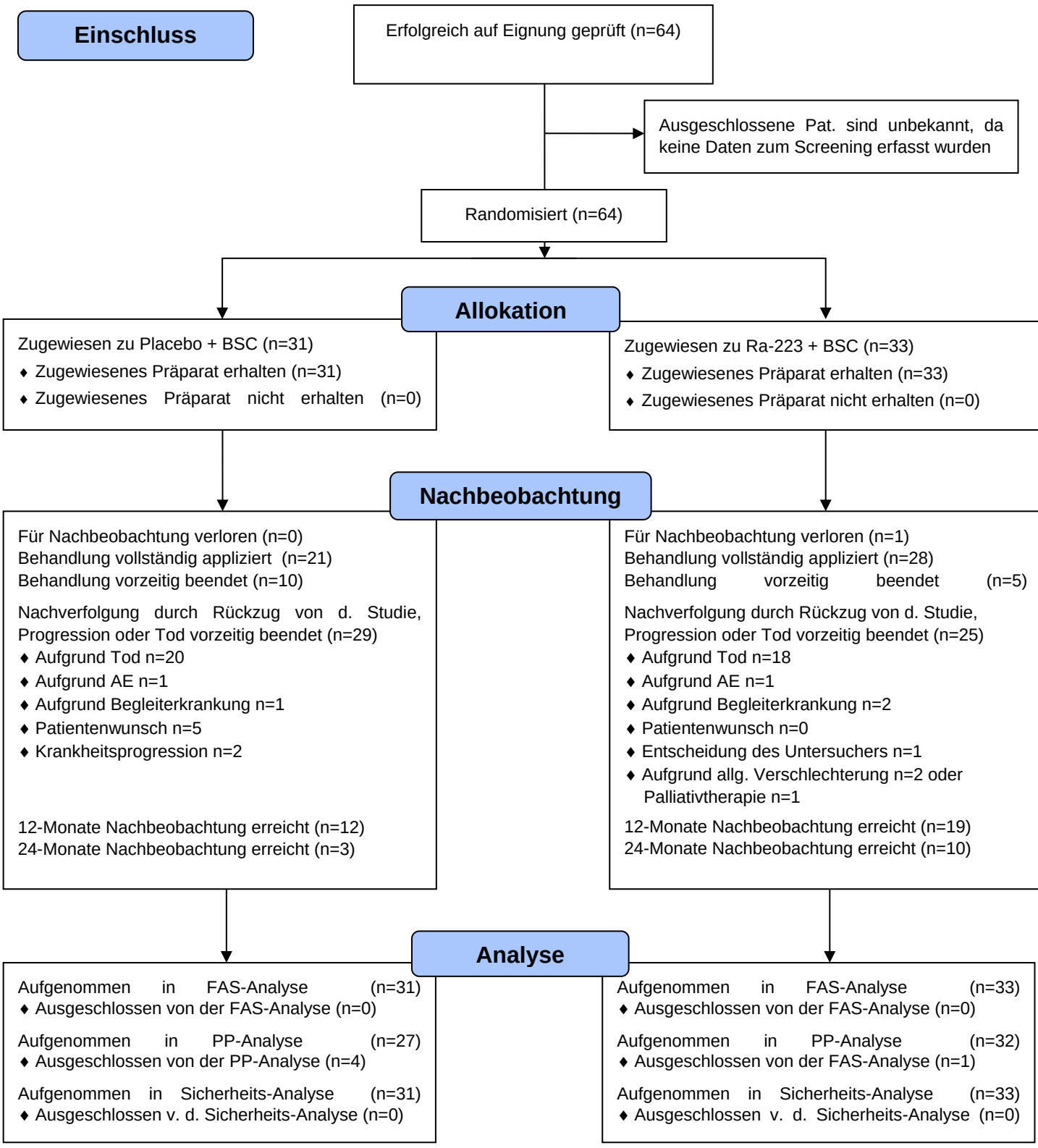


Abbildung 4-83 **:** Patientenfluss BC1-02 Studie

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-92 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BC1-06

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: __BC1-06_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienreport der Studie BC1-06 zum Zeitpunkt 14. Oktober 2010	CSR_BC1-06_IA
Klinischer Studienreport der Studie BC1-06 zum Zeitpunkt 15. Juli 2011	CSR_BC1-06

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b)

oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die

ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: __Gesamtmortalität_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

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 augetretenen symptomatischen pathologischen Knochenfrakturen (vertebral oder nicht vertebral) oder bei Auftreten einer Rückenmarkskompression oder einer tumorabhängigen orthopädischen chirurgischen Intervention.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT Population ausgewertet.

Endpunkt: ___Zeit bis zum ersten ersten Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

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**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

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**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

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**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

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**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   ---

   Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☒ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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 (60). 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

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☒ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

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. Sensitivitiätsanalysen lagen nicht vor.

Endpunkt: ___Unerwünschte Ereignisse (Verträglichkeit)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der Sicherheitspopulation ausgewertet, die als adäquat angesehen wird.

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BC1-02

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens
Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise

verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene**. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials**. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: __BC1-02_____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienreport der Studie BC1-02 12 Monate Follow-up	CSR_BC1-02_IA
Klinischer Studienreport der Studie BC1-02 24 Monate Follow-up	CSR_BC1-02

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

☒ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

Behandler bzw. Weiterbehandler

☒ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: __Gesamtmortalität_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der

Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE)_____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   ---

   ---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass

diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja" genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT Population ausgewertet.

Endpunkt: ___Zeit bis zum ersten ersten Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post hoc Analyse Rechnung getragen.

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT Population ausgewertet.
In der BC1-02 wurde der Endpunkt *post hoc* nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post hoc Analyse Rechnung getragen.

Endpunkt: ___Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der BC1-02 wurde der Endpunkt post hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT Population ausgewertet.
In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

Endpunkt: ___Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT Population ausgewertet.
In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

Endpunkt: ___Zeit bis zum ersten Einsatz von EBRT zur Linderung skelettbezogener Symptome_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der ITT Population ausgewertet.
In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

Endpunkt: ___Zeit bis zum Beginn der Opiattherapie_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie wurde doppelblind durchgeführt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

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 Opiate Therapie erhielten.
In der BC1-02 wurde der Endpunkt post-hoc nach den gleichen Kritierien definiert, wie sie in der BC1-06 Verwendung fanden, um die Studien bezüglich dieses Endpunktes in einer Meta-Analyse zusammenführen zu können. Es erfolgte keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, da alle notwendigen Daten in der BC1-02 vorlagen und somit eine Meta-Analyse möglich war. Diesem wurde mit der Post-hoc Analyse Rechnung getragen.

Endpunkt: ___Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

   ---

   ---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr

genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Unerwünschte Ereignisse (Verträglichkeit)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☒ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☒ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Sicherheitspopulation wich nich von der ITT Population ab, da kein Patient die Studie vor Beginn der Injektion der ersten Dosis der Studienmedikation die Studie verließ.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☒ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☒ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☒ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben und objektiv evaluiert sowie adäquat auf Basis der Sicherheitspopulation ausgewertet, die als adäquat angesehen wird.