

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

*Radium-223-dichlorid (Xofigo®)*

Bayer Vital GmbH

**Modul 1-4**

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben  
zum am 01.01.2014 eingereichten Dossier  
(Dossier-Nr. 2014-01-01-D-094)

Stand: 31.01.2014

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Inhaltsverzeichnis</b> .....  | <b>2</b>  |
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b>  |
| <b>Modul 1</b> .....   | <b>5</b>  |
| <b>Modul 2</b> .....   | <b>6</b>  |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 .....  | 6         |
| <b>Modul 3</b> .....   | <b>7</b>  |
| 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....  | 7         |
| <b>Modul 4</b> .....   | <b>8</b>  |
| 4.3.1 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....                         | 8         |
| 4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT .....  | 8         |
| 4.3.2 Weitere Unterlagen.....  | 25        |
| 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen.....  | 25        |
| 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ....             | 25        |
| 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                              | 41        |
| 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                   | 49        |
| 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                | 49        |
| 4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....                             | 50        |
| <b>Anhang 1: Suchstrategie und Dokumentation der systematischen Literaturrecherche</b> . | <b>52</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   |    |
|---|----|
| Tabelle 1: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 9  |
| Tabelle 2: Subgruppenanalyse für den Endpunkt SSE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 12 |
| Tabelle 3: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....      | 15 |
| Tabelle 4: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                  | 18 |
| Tabelle 5: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 21 |
| Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Literatur.....  | 26 |
| Tabelle 7: Literaturstellen die als relevant eingestuft wurden .....  | 28 |
| Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Literatur.....  | 30 |
| Tabelle 9: Daten zur Verträglichkeit und Toxizität in den eingeschlossenen Studien und der ALSYMPCA-Studie .....  | 32 |
| Tabelle 10: Daten zur Verträglichkeit und Toxizität in den eingeschlossenen Studien und der ALSYMPCA-Studie - unerwünschte Ereignisse .....                       | 33 |
| Tabelle 11: Daten zur Verträglichkeit und Toxizität in den eingeschlossenen Studien und der ALSYMPCA-Studie - unerwünschte Ereignisse Grad 3-4.....               | 38 |
| Tabelle 12: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Verträglichkeit aus RCT zu Docetaxel für indirekte Vergleiche mit Ra-223 aus ALSYMPCA-Studie.....     | 46 |
| Tabelle 13: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse für Patienten mit UE aus RCT zu Docetaxel für indirekte Vergleiche mit Ra-223 aus ALSYMPCA-Studie.....    | 46 |
| Tabelle 14: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zu Docetaxel für UE mit Grad 3 und 4 aus RCT für indirekte Vergleiche mit Ra-223 aus ALSYMPCA-Studie..... | 48 |
| Tabelle 15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....  | 49 |
| Tabelle 16: Verwendete Suchsyntax in der Datenbank Medline .....  | 52 |
| Tabelle 17: Verwendete Suchsyntax in der Datenbank EMBASE .....   | 53 |
| Tabelle 18: Verwendeter Suchsyntax in der Datenbank Cochrane Library.....   | 53 |
| Tabelle 19: Verwendete Suchsyntax in der Datenbank CRD .....  | 54 |

## **Abbildungsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abbildung 1: Ergebnisse der Erst- und Zweitsektion in der systematischen<br>Literaturrecherche ..... | 28 |
|--|----|

## **Modul 1**

Keine fehlenden Unterlagen/Angaben

## **Modul 2**

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

Ref. 3 sollte wie folgend lauten:

“Henriksen G, Breistøl K, Bruland Ø, Fodstad Ø, Larsen R. Significant Antitumor Effect from Bone-seeking, alpha-Particle-emitting <sup>223</sup>Ra Demonstrated in an Experimental Skeletal Metastases Model. *Cancer Research*. 2002;62:3120-3125“

Ref. 20 sollte wie folgend lauten:

„Bartsch V. Angriff auf die mitotische Spindel. Wirkmechanismus der Taxane. *Pharm. Unserer Zeit*. 2005;2104-108.“

### **Modul 3**

#### **3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

Ref. 17 sollte wie folgend lauten:

„Wolff JM, Heine K. Das hormonrefraktäre Prostatakarzinom: UNI-MED Verlag; 2009“

## **Modul 4**

### **4.3.1 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

#### **4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT**

##### ***Subgruppenanalysen zur Studie BC1-06***

*Zusätzliche Subgruppenanalysen für den Auswertungszeitpunkt 14. Oktober 2010.*

In folgenden Tabellen (Tabelle 1 bis 5) werden die zusätzlichen Subgruppenanalysen für den Auswertungszeitpunkt 14. Oktober 2010 aufgeführt.



Tabelle 1: Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                    | Subgruppenanalyse für Gesamtüberleben (ITT) |                    |           |   |                     |                      |                      |                            |  |
|---------------------------|---|--------------------|-----------|---|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|--|
|                           | 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* |  |
| BC1-06 (14. Oktober 2010) |   |                    |           |   |                     |                      |                      |                            |  |
| <b>Alter</b>              |   |                    |           |   |                     |                      |                      |                            |  |
| <65 Jahre                 | 36 /139<br>(25,9%)                          | 31 /65<br>(47,7%)  | 0,485     | 0,300                                     | 0,784               | 16,9<br>(12,5; NE)   | 11,2<br>(7,3 ; 15,7) | 0,0803                     |  |
| ≥65 Jahre                 | 155 /402<br>(38,6%)                         | 92 /208<br>(45,3%) | 0,772     | 0,596                                     | 1,000               | 13,1<br>(11,7; 14,9) | 11,1<br>(8,9 ; 13,5) |                            |  |
| <b>Gewicht</b>            |   |                    |           |   |                     |                      |                      |                            |  |
| <80 kg                    | 96 /233<br>(41,2%)                          | 48 /114<br>(42,1%) | 0,797     | 0,563                                     | 1,128               | 12,1<br>(10,1; 14,0) | 9,5<br>(7,2; 20,0)   | 0,1168                     |  |
| 80 - <100 kg              | 75 /238<br>(31,5%)                          | 54 /117<br>(46,2%) | 0,682     | 0,480                                     | 0,970               | 15,8<br>(12,5; 17,0) | 12,9<br>(8,6; 15,7)  |                            |  |
| ≥100 kg                   | 19 /66<br>(28,8%)                           | 19 /35<br>(54,3%)  | 0,454     | 0,239                                     | 0,862               | 16,4<br>(11,3; NE)   | 11,4<br>(8,7; 13,2)  |                            |  |
| <b>BMI</b>                |   |                    |           |   |                     |                      |                      |                            |  |
| <30 kg/m <sup>2</sup>     | 144 /384<br>(37,5%)                         | 86 /184<br>(46,7%) | 0,701     | 0,536                                     | 0,916               | 12,5<br>(11,7; 14,9) | 9,6<br>(8,4; 12,6)   | 0,7053                     |  |
| ≥30 kg/m <sup>2</sup>     | 39 /132<br>(29,5%)                          | 30 /71<br>(42,3%)  | 0,635     | 0,393                                     | 1,023               | 16,1<br>(13,7; NE)   | 13,2<br>(10,4; 16,1) |                            |  |
| <b>ALP</b>                |   |                    |           |   |                     |                      |                      |                            |  |
| <220 U/L                  | 90 /305<br>(29,5%)                          | 58/147<br>(39,5%)  | 0,691     | 0,497                                     | 0,962               | 16,1<br>(14,7; 18,0) | 13,5<br>(11,2; 16,4) | 0,9055                     |  |

|   |                     |                    |       |       |       |                      |                     |        |
|---|---------------------|--------------------|-------|-------|-------|----------------------|---------------------|--------|
| ≥220 U/L  | 101 /236<br>(42,8%) | 65 /121<br>(53,7%) | 0,688 | 0,504 | 0,941 | 11,3<br>(9,9; 12,5)  | 8,7<br>(6,9; 10,4)  |        |
| Begleittherapie mit Bisphosphonaten               |                     |                    |       |       |       |                      |                     |        |
| Ja  | 60 / 220<br>(27,3%) | 47/111<br>(42,3%)  | 0,582 | 0,397 | 0,853 | 15,3<br>(12,3; NE)   | 11,2<br>(8,6; 16,4) | 0,3136 |
| Nein  | 131 /321<br>(40,8%) | 76/157<br>(48,4%)  | 0,752 | 0,566 | 0,998 | 12,5<br>(11,5; 15,4) | 11,1<br>(8,5; 13,5) |        |
| Frühere Docetaxel-Therapie                        |                     |                    |       |       |       |                      |                     |        |
| Ja  | 120 /314<br>(38,2%) | 75 /156<br>(48,1%) | 0,755 | 0,565 | 1,009 | 12,5<br>(11,7; 15,3) | 11,4<br>(9,1; 13,8) | 0,3774 |
| Nein  | 71 / 227<br>(31,3%) | 48 /112<br>(42,9%) | 0,611 | 0,423 | 0,882 | 15,8<br>(13,1; 18,0) | 9,7<br>(7,2; 12,9)  |        |
| ECOG-PS zum Therapiebeginn                        |                     |                    |       |       |       |                      |                     |        |
| 0 bis 1   | 155 /467<br>(33,2%) | 101/229<br>(44,1%) | 0,671 | 0,522 | 0,863 | 14,7<br>(13,1; 16,6) | 12,0<br>(9,1; 13,7) | 0,3850 |
| ≥2  | 36 /72<br>(50,0%)   | 21/38<br>(55,3%)   | 0,843 | 0,490 | 1,448 | 10,1<br>(7,0; 12,3)  | 7,9<br>(5,6; 11,6)  |        |
| Schweregrad der Erkrankung zu Beginn <sup>a</sup> |                     |                    |       |       |       |                      |                     |        |
| 1   | 11 /88<br>(12,5%)   | 6 /33<br>(18,2%)   | 0,776 | 0,287 | 2,100 | NE                   | NE                  | 0,7087 |
| 2   | 91 /235<br>(38,7%)  | 56 /129<br>(43,4%) | 0,719 | 0,515 | 1,004 | 12,0<br>(10,4; 14,9) | 11,4<br>(8,6; 12,9) |        |
| 3   | 69 /169<br>(40,8%)  | 49 /80<br>(61,3%)  | 0,616 | 0,427 | 0,888 | 12,3<br>(10,3; 15,3) | 9,1<br>(7,0; 11,2)  |        |

|                         |                      |                      |       |       |       |                      |                      |        |
|-------------------------|----------------------|----------------------|-------|-------|-------|----------------------|----------------------|--------|
| 4                       | 20 / 48<br>(41,7%)   | 12 / 26<br>(46,2%)   | 0,776 | 0,370 | 1,629 | 11,7<br>(8,0; 16,9)  | 11,8<br>(5,1; 24,5)  |        |
| Schmerzen zu Beginn     |                      |                      |       |       |       |                      |                      |        |
| Ja                      | 191 / 529<br>(36,1%) | 122 / 266<br>(45,9%) | 0,697 | 0,555 | 0,875 | 13,9<br>(12,0; 15,6) | 11,1<br>(8,9; 12,9)  | 0,9701 |
| Nein                    | 0 / 12<br>(0,0%)     | 1 / 2<br>(50,0%)     | NE    | NE    | NE    | NE                   | 24,5<br>(NE , NE)    |        |
| Opiattherapie zu Beginn |                      |                      |       |       |       |                      |                      |        |
| Ja (WHO 2-3)            | 115 / 294<br>(39,1%) | 76 / 142<br>(53,5%)  | 0,643 | 0,481 | 0,860 | 12,3<br>(11,3; 14,9) | 8,8<br>(7,3; 11,4)   | 0,4771 |
| Nein (WHO 0-1)          | 76 / 247<br>(30,8%)  | 47 / 126<br>(37,3%)  | 0,751 | 0,522 | 1,081 | 15,9<br>(13,1; 18,0) | 13,5<br>(11,1; 16,4) |        |
| Ethnie                  |                      |                      |       |       |       |                      |                      |        |
| Kaukasier               | 180 / 507<br>(35,5%) | 120 / 252<br>(47,6%) | 0,654 | 0,519 | 0,825 | 14,1<br>(12,0; 15,9) | 10,4<br>(8,7; 12,8)  | 0,0814 |
| Andere                  | 11 / 34<br>(32,4%)   | 3 / 16<br>(18,8%)    | 1,900 | 0,530 | 6,818 | 12,5<br>(8,2; NE)    | NE                   |        |

Tabelle 2: Subgruppenanalyse für den Endpunkt SSE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                    | Subgruppenanalyse für SSE (ITT)   |                     |   |           |                      |                      |                     |                    |                            |  |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------|---|-----------|----------------------|----------------------|---------------------|--------------------|----------------------------|--|
| BC1-06 (14. Oktober 2010) | 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* |  |
|                           | <b>Alter</b>                      |                     |   |           |                      |                      |                     |                    |                            |  |
|                           | <65 Jahre                         | 40 / 139<br>(28,8%) | 22 / 65<br>(33,8%)                        | 0,674     | 0,400                | 1,137                | 12,7<br>(8,4; 19,6) | 7,2<br>(4,6; NE)   | 0,8658                     |  |
|                           | ≥65 Jahre                         | 92 / 402<br>(22,9%) | 60 / 203<br>(29,6%)                       | 0,588     | 0,424                | 0,816                | 18,5<br>(12,2; NE)  | 9,0<br>(7,9; 17,5) |                            |  |
|                           | <b>Gewicht</b>                    |                     |   |           |                      |                      |                     |                    |                            |  |
|                           | <80 kg                            | 54 / 233<br>(23,2%) | 38 / 114<br>(33,3%)                       | 0,484     | 0,318                | 0,736                | 13,0<br>(11,0; NE)  | 7,9<br>(5,4; 17,5) | 0,1081                     |  |
|                           | 80 - <100 kg                      | 60 / 238<br>(25,2%) | 34 / 117<br>(29,1%)                       | 0,727     | 0,477                | 1,108                | 12,7<br>(9,2; NE)   | 11,2<br>(6,7; NE)  |                            |  |
|                           | ≥100 kg                           | 18 / 66<br>(27,3%)  | 9 / 35<br>(25,7%)                         | 0,841     | 0,370                | 1,909                | 10,9<br>(8,9; 19,6) | 9,8<br>(7,2; NE)   |                            |  |
|                           | <b>BMI</b>                        |                     |   |           |                      |                      |                     |                    |                            |  |
| <30 kg/m <sup>2</sup>     | 102 / 384<br>(26,6%)              | 57 / 184<br>(31,0%) | 0,651                                     | 0,470     | 0,901                | 12,9<br>(11,0; 18,5) | 8,4<br>(6,7; NE)    | 0,9425             |                            |  |
| ≥30 kg/m <sup>2</sup>     | 27 / 132<br>(20,5%)               | 20 / 71<br>(28,2%)  | 0,614                                     | 0,343     | 1,096                | NE                   | 9,0<br>(7,2; NE)    |                    |                            |  |
| <b>ALP</b>                |                                   |                     |   |           |                      |                      |                     |                    |                            |  |
| <220 U/L                  | 70 / 305<br>(23,0%)               | 52 / 147<br>(35,4%) | 0,512                                     | 0,357     | 0,735                | 13,5<br>(12,2; NE)   | 8,1<br>(6,7; 17,5)  | 0,1023             |                            |  |
| ≥220 U/L                  | 62 / 236<br>(26,3%)               | 30 / 121<br>(24,8%) | 0,828                                     | 0,534     | 1,284                | 12,7<br>(9,3; NE)    | NE                  |                    |                            |  |

|   |                      |                     |       |       |       |                      |                    |        |
|---|----------------------|---------------------|-------|-------|-------|----------------------|--------------------|--------|
| Begleittherapie mit Bisphosphonaten               |                      |                     |       |       |       |                      |                    |        |
| Ja  | 37 / 220<br>(16,8%)  | 32 / 111<br>(28,8%) | 0,464 | 0,288 | 0,748 | 17,0<br>(17,0; NE)   | 8,1<br>(7,8; NE)   | 0,1256 |
| Nein  | 95 / 321<br>(29,6%)  | 50 / 157<br>(31,8%) | 0,715 | 0,507 | 1,009 | 11,0<br>(9,3; 13,0)  | 8,4<br>(6,4; 17,5) |        |
| Frühere Docetaxel-Therapie                        |                      |                     |       |       |       |                      |                    |        |
| Ja  | 87 / 314<br>(27,7%)  | 56 / 156<br>(35,9%) | 0,561 | 0,399 | 0,788 | 13,0<br>(11,0; 19,6) | 7,8<br>(6,4; 10,2) | 0,4711 |
| Nein  | 45 / 227<br>(19,8%)  | 26 / 112<br>(23,2%) | 0,730 | 0,450 | 1,186 | 17,0<br>(10,9; NE)   | 17,5<br>(7,9; NE)  |        |
| ECOG-PS zum Therapiebeginn                        |                      |                     |       |       |       |                      |                    |        |
| 0 bis 1   | 122 / 467<br>(26,1%) | 71 / 229<br>(31,0%) | 0,663 | 0,494 | 0,890 | 12,9<br>(11,0; 19,6) | 9,0<br>(7,8; NE)   | 0,1104 |
| ≥2  | 10 / 72<br>(13,9%)   | 11 / 38<br>(28,9%)  | 0,343 | 0,143 | 0,824 | 17,0<br>(17,0; NE)   | 6,5<br>(3,6; NE)   |        |
| Schweregrad der Erkrankung zu Beginn <sup>a</sup> |                      |                     |       |       |       |                      |                    |        |
| 1   | 23 / 88<br>(26,1%)   | 10 / 33<br>(30,3%)  | 0,991 | 0,466 | 2,108 | 13,0<br>(9,2; 18,5)  | 17,5<br>(6,7; NE)  | 0,4924 |
| 2   | 51 / 235<br>(21,7%)  | 44 / 129<br>(34,1%) | 0,432 | 0,287 | 0,649 | 12,9<br>(11,8; NE)   | 7,9<br>(5,8; 10,2) |        |
| 3   | 51 / 169<br>(30,2%)  | 26 / 80<br>(32,5%)  | 0,716 | 0,444 | 1,155 | 12,2<br>(9,0; NE)    | 6,5<br>(5,3; NE)   |        |
| 4   | 7 / 48<br>(14,6%)    | 2 / 26<br>(7,7%)    | 1,524 | 0,307 | 7,568 | 17,0<br>(NE; NE)     | NE                 |        |
| Schmerzen zu Beginn                               |                      |                     |       |       |       |                      |                    |        |

|                         |                      |                     |         |       |       |                      |                    |        |
|-------------------------|----------------------|---------------------|---------|-------|-------|----------------------|--------------------|--------|
| Ja                      | 130 / 529<br>(24,6%) | 82 / 266<br>(30,8%) | 0,619   | 0,469 | 0,817 | 13,0<br>(12,2; 19,6) | 8,4<br>(7,2; NE)   | 0,9776 |
| Nein                    | 2 / 12<br>(16,7%)    | 0 / 2               | 1273713 | 0,000 | NE    | NE                   | NE                 |        |
| Opiattherapie zu Beginn |                      |                     |         |       |       |                      |                    |        |
| Ja (WHO 2-3)            | 79 / 294<br>(26,9%)  | 45 / 142<br>(31,7%) | 0,639   | 0,442 | 0,924 | 12,7<br>(10,9; 19,6) | 7,9<br>(6,4; 17,5) | 0,8587 |
| Nein (WHO 0-1)          | 53 / 247<br>(21,5%)  | 37 / 126<br>(29,4%) | 0,570   | 0,372 | 0,871 | 17,0<br>(13,0; NE)   | 9,8<br>(7,9; NE)   |        |
| Ethnie                  |                      |                     |         |       |       |                      |                    |        |
| Kaukasier               | 127 / 507<br>(25,0%) | 77 / 252<br>(30,6%) | 0,629   | 0,473 | 0,835 | 13,0<br>(11,8; 19,6) | 9,0<br>(7,2; NE)   | 0,6284 |
| Andere                  | 5 / 34<br>(14,7%)    | 5 / 16<br>(31,3%)   | 0,460   | 0,133 | 1,593 | NE                   | 7,9<br>(4,4 , NE)  |        |

Tabelle 3: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumorthherapie“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                    | Subgruppenanalyse für " Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumorthherapie" (ITT) |                     |                     |   |                     |                      |                     |                            |        |
|---------------------------|---|---------------------|---------------------|---|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------------|--------|
|                           | Anzahl Ereignisse / Patienten (%)   |                     | Schätzung           | Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC) |                     | Median (Monate) (KI) |                     | Interaktions-test; p-Wert* |        |
| Subgruppen-Variable       | Ra-223 + BSC  | Placebo +BSC        |                     | Unteres Limit 95%-KI                      | Oberes Limit 95%-KI | Ra-223 + BSC         | Placebo +BSC        |                            |        |
| BC1-06 (14. Oktober 2010) | Alter   |                     |                     |   |                     |                      |                     |                            |        |
|                           | <65 Jahre   | 35 / 139<br>(25,2%) | 16 / 65<br>(24,6%)  | 0,794                                     | 0,438               | 1,441                | 10,0<br>(8,8; 13,2) | 9,8<br>(6,7; NE)           | 0,8204 |
|                           | ≥65 Jahre   | 57 / 402<br>(14,2%) | 29 / 203<br>(14,3%) | 0,762                                     | 0,486               | 1,192                | NE                  | NE                         |        |
|                           | Gewicht   |                     |                     |   |                     |                      |                     |                            |        |
|                           | <80 kg  | 39 / 233<br>(16,7%) | 19 / 114<br>(16,7%) | 0,774                                     | 0,446               | 1,341                | 12,6<br>(10,8; NE)  | 12,6<br>(10,1; NE)         | 0,9981 |
|                           | 80 - <100 kg  | 43 / 238<br>(18,1%) | 22 / 117<br>(18,8%) | 0,738                                     | 0,441               | 1,235                | 15,9<br>(12,3; NE)  | NE                         |        |
|                           | ≥100 kg   | 8 / 66<br>(12,1%)   | 4 / 35<br>(11,4%)   | 0,858                                     | 0,257               | 2,864                | NE                  | NE                         |        |
|                           | BMI   |                     |                     |   |                     |                      |                     |                            |        |
|                           | <30 kg/m <sup>2</sup>   | 65 / 384<br>(16,9%) | 32 / 184<br>(17,4%) | 0,693                                     | 0,453               | 1,059                | 13,2<br>(12,6; NE)  | 12,6<br>(10,1; NE)         | 0,7322 |
|                           | ≥30 kg/m <sup>2</sup>   | 22 / 132<br>(16,7%) | 12 / 71<br>(16,9%)  | 0,838                                     | 0,414               | 1,696                | 15,9<br>(12,3; NE)  | NE                         |        |
|                           | ALP   |                     |                     |   |                     |                      |                     |                            |        |
|                           | <220 U/L  | 57 / 305<br>(18,7%) | 27 / 147<br>(18,4%) | 0,852                                     | 0,539               | 1,348                | 13,2<br>(12,9; NE)  | 12,6<br>(10,8; NE)         | 0,6328 |
|                           | ≥220 U/L  | 35 / 236            | 18 / 121            | 0,667                                     | 0,377               | 1,183                | 12,6<br>(12,3; NE)  | 12,0<br>(9,8; NE)          |        |

|   |                     |                     |       |       |       |                     |                    |        |
|---|---------------------|---------------------|-------|-------|-------|---------------------|--------------------|--------|
|   | (14,8%)             | (14,9%)             |       |       |       |                     |                    |        |
| Begleittherapie mit Bisphosphonaten               |                     |                     |       |       |       |                     |                    |        |
| Ja  | 38 / 220<br>(17,3%) | 20 / 111<br>(18,0%) | 0,735 | 0,427 | 1,267 | 15,9<br>(11,7; NE)  | NE                 | 0,7924 |
| Nein  | 54 / 321<br>(16,8%) | 25 / 157<br>(15,9%) | 0,833 | 0,518 | 1,339 | 13,2<br>(12,5; NE)  | 12,6<br>(11,0; NE) |        |
| Frühere Docetaxel-Therapie                        |                     |                     |       |       |       |                     |                    |        |
| Ja  | 56 / 314<br>(17,8%) | 28 / 156<br>(17,9%) | 0,789 | 0,501 | 1,244 | 13,2<br>(11,7; NE)  | NE                 | 0,8700 |
| Nein  | 36 / 227<br>(15,9%) | 17 / 112<br>(15,2%) | 0,773 | 0,432 | 1,382 | 15,9<br>(12,9 , NE) | 12,6<br>(11,0; NE) |        |
| ECOG-PS zum Therapiebeginn                        |                     |                     |       |       |       |                     |                    |        |
| 0 bis 1   | 86 / 467<br>(18,4%) | 43 / 229<br>(18,8%) | 0,749 | 0,519 | 1,081 | 13,2<br>(12,5; NE)  | 12,6<br>(10,8; NE) | 0,4332 |
| ≥2  | 6 / 72<br>(8,3%)    | 2 / 38<br>(5,3%)    | 1,268 | 0,253 | 6,344 | NE                  | NE                 |        |
| Schweregrad der Erkrankung zu Beginn <sup>a</sup> |                     |                     |       |       |       |                     |                    |        |
| 1   | 16 / 88<br>(18,2%)  | 8 / 33<br>(24,2%)   | 0,705 | 0,301 | 1,651 | NE                  | 11,0<br>(10,1; NE) | 0,3710 |
| 2   | 41 / 235<br>(17,4%) | 23 / 129<br>(17,8%) | 0,738 | 0,442 | 1,232 | 12,6<br>(11,5; NE)  | 12,6<br>(10,3; NE) |        |
| 3   | 27 / 169<br>(16,0%) | 12 / 80<br>(15,0%)  | 0,809 | 0,408 | 1,603 | 15,9<br>(13,2; NE)  | NE                 |        |
| 4   | 8 / 48<br>(16,7%)   | 2 / 26<br>(7,7%)    | 1,802 | 0,381 | 8,517 | NE                  | NE                 |        |
| Schmerzen zu Beginn                               |                     |                     |       |       |       |                     |                    |        |



|                         |                     |                     |         |       |       |                     |                    |        |
|-------------------------|---------------------|---------------------|---------|-------|-------|---------------------|--------------------|--------|
| Ja                      | 91 / 529<br>(17,2%) | 45 / 266<br>(16,9%) | 0,788   | 0,551 | 1,127 | 13,2<br>(12,5; NE)  | 12,6<br>(11,0; NE) | 0,9842 |
| Nein                    | 1 / 12<br>(8,3%)    | 0/2<br>(0%)         | 1273713 | 0,000 | NE    | NE                  | NE                 |        |
| Opiattherapie zu Beginn |                     |                     |         |       |       |                     |                    |        |
| Ja (WHO 2-3)            | 46 / 294<br>(15,6%) | 25 / 142<br>(17,6%) | 0,611   | 0,374 | 0,997 | 13,2<br>(12,3; NE)  | 12,0<br>(10,3; NE) | 0,1570 |
| Nein (WHO 0-1)          | 46 / 247<br>(18,6%) | 20 / 126<br>(15,9%) | 1,025   | 0,605 | 1,736 | 15,9<br>(11,5; NE)  | NE                 |        |
| Ethnie                  |                     |                     |         |       |       |                     |                    |        |
| Kaukasier               | 85 / 507<br>(16,8%) | 42 / 252<br>(16,7%) | 0,754   | 0,520 | 1,092 | 15,9<br>(12,5; NE)  | NE                 | 0,3741 |
| Andere                  | 7 / 34<br>(20,6%)   | 3 / 16<br>(18,8%)   | 1,446   | 0,360 | 5,807 | 12,9<br>(8,2; 12,9) | 12,6<br>(6,7; NE)  |        |

Tabelle 4: 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) |                     |                     |   |                     |                      |                       |                            |        |
|---------------------------|--|---------------------|---------------------|---|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------------|--------|
|                           | Anzahl Ereignisse / Patienten (%)  |                     | Schätzung           | Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC) |                     | Median (Monate) (KI) |                       | Interaktions-test; p-Wert* |        |
| Subgruppen-Variable       | Ra-223 + BSC   | Placebo +BSC        |                     | Unteres Limit 95%-KI                      | Oberes Limit 95%-KI | Ra-223 + BSC         | Placebo +BSC          |                            |        |
| BC1-06 (14. Oktober 2010) | <b>Alter</b>   |                     |                     |   |                     |                      |                       |                            |        |
|                           | <65 Jahre  | 25 / 139<br>(18,0%) | 19 / 65<br>(29,2%)  | 0,585                                     | 0,321               | 1,064                | 17,1<br>(16,3 ; NE)   | 18,4<br>(6,9 ; NE)         | 0,5272 |
|                           | ≥65 Jahre  | 78 / 402<br>(19,4%) | 50 / 203<br>(24,6%) | 0,650                                     | 0,455               | 0,928                | 18,6<br>(13,8 ; NE)   | 13,1<br>(8,6 ; 20,7)       |        |
|                           | <b>Gewicht</b>   |                     |                     |   |                     |                      |                       |                            |        |
|                           | <80 kg   | 43 / 233<br>(18,5%) | 27 / 114<br>(23,7%) | 0,610                                     | 0,376               | 0,990                | 18,6<br>(12,4 ; NE)   | 18,4<br>(7,4 ; NE)         | 0,5168 |
|                           | 80 - <100 kg   | 49 / 238<br>(20,6%) | 29 / 117<br>(24,8%) | 0,811                                     | 0,511               | 1,286                | 17,0<br>(13,2 ; NE)   | 16,8<br>(12,6 ; NE)        |        |
|                           | ≥100 kg  | 11 / 66<br>(16,7%)  | 12 / 35<br>(34,3%)  | 0,335                                     | 0,142               | 0,793                | 19,8<br>(12,4 ; NE)   | 8,6<br>(6,1 ; 13,1)        |        |
|                           | <b>BMI</b>   |                     |                     |   |                     |                      |                       |                            |        |
|                           | <30 kg/m <sup>2</sup>  | 81 / 384<br>(21,1%) | 49 / 184<br>(26,6%) | 0,684                                     | 0,478               | 0,977                | 16,3<br>(13,2 ; 19,8) | 16,8<br>(7,7 ; NE)         | 0,2382 |
|                           | ≥30 kg/m <sup>2</sup>  | 16 / 132<br>(12,1%) | 18 / 71<br>(25,4%)  | 0,417                                     | 0,212               | 0,819                | NE                    | 13,1<br>(8,1 ; NE)         |        |

|   |                      |                     |       |       |       |                       |                      |        |
|---|----------------------|---------------------|-------|-------|-------|-----------------------|----------------------|--------|
| ALP   |                      |                     |       |       |       |                       |                      |        |
| <220 U/L  | 52 / 305<br>(17,0%)  | 30 / 147<br>(20,4%) | 0,762 | 0,486 | 1,196 | 18,6<br>(17,0 ; NE)   | NE                   | 0,2818 |
| ≥220 U/L  | 51 / 236<br>(21,6%)  | 39 / 121<br>(32,2%) | 0,527 | 0,347 | 0,801 | 13,8<br>(11,8 ; NE)   | 8,1<br>(6,3 ; 18,4)  |        |
| Begleittherapie mit Bisphosphonaten               |                      |                     |       |       |       |                       |                      |        |
| Ja  | 32 / 220<br>(14,5%)  | 26 / 111<br>(23,4%) | 0,487 | 0,289 | 0,820 | 17,1<br>(17,0 ; NE)   | NE                   | 0,3616 |
| Nein  | 71 / 321<br>(22,1%)  | 43 / 157<br>(27,4%) | 0,722 | 0,494 | 1,055 | 16,3<br>(13,2 ; NE)   | 13,1<br>(8,6 ; 20,7) |        |
| Frühere Docetaxel-Therapie                        |                      |                     |       |       |       |                       |                      |        |
| Ja  | 67 / 314<br>(21,3%)  | 46 / 156<br>(29,5%) | 0,623 | 0,427 | 0,908 | 16,3<br>(12,7 ; 19,8) | 13,1<br>(8,1 ; 20,7) | 0,8154 |
| Nein  | 36 / 227<br>(15,9%)  | 23 / 112<br>(20,5%) | 0,665 | 0,394 | 1,124 | NE                    | NE                   |        |
| ECOG-PS zum Therapiebeginn                        |                      |                     |       |       |       |                       |                      |        |
| 0 bis 1   | 100 / 467<br>(21,4%) | 66 / 229<br>(28,8%) | 0,630 | 0,462 | 0,861 | 17,0<br>(13,8 ; NE)   | 13,1<br>(8,6 ; 20,7) | 0,8186 |
| ≥2  | 3 / 72<br>(4,2%)     | 3 / 38<br>(7,9%)    | 0,532 | 0,103 | 2,755 | NE                    | NE                   |        |
| Schweregrad der Erkrankung zu Beginn <sup>a</sup> |                      |                     |       |       |       |                       |                      |        |

|                         |                      |                     |       |       |        |                     |                       |        |
|-------------------------|----------------------|---------------------|-------|-------|--------|---------------------|-----------------------|--------|
| 1                       | 12 / 88<br>(13,6%)   | 6 / 33<br>(18,2%)   | 0,955 | 0,346 | 2,633  | NE                  | NE                    | 0,9289 |
| 2                       | 43 / 235<br>(18,3%)  | 32 / 129<br>(24,8%) | 0,622 | 0,391 | 0,989  | 16,3<br>(13,8 ; NE) | 16,8<br>(8,1 ; 20,7)  |        |
| 3                       | 37 / 169<br>(21,9%)  | 29 / 80<br>(36,3%)  | 0,454 | 0,277 | 0,745  | 18,6<br>(12,7 ; NE) | 7,7<br>(6,2 ; 13,1)   |        |
| 4                       | 11 / 48<br>(22,9%)   | 2 / 26<br>(7,7%)    | 2,609 | 0,576 | 11,814 | 12,4<br>(10,6 ; NE) | NE                    |        |
| Schmerzen zu Beginn     |                      |                     |       |       |        |                     |                       |        |
| Ja                      | 102 / 529<br>(19,3%) | 69 / 266<br>(25,9%) | 0,638 | 0,470 | 0,866  | 17,1<br>(14,2 ; NE) | 16,8<br>(12,6 ; 20,7) | 0,9807 |
| Nein                    | 1 / 12<br>(8,3%)     | 0 / 2<br>(0,0%)     | NE    | NE    | NE     | NE                  | NE                    |        |
| Opiattherapie zu Beginn |                      |                     |       |       |        |                     |                       |        |
| Ja (WHO 2-3)            | 46 / 294<br>(15,6%)  | 32 / 142<br>(22,5%) | 0,596 | 0,378 | 0,941  | 18,6<br>(14,2 ; NE) | 16,8<br>(13,1 ; NE)   | 0,4978 |
| Nein (WHO 0-1)          | 57 / 247<br>(23,1%)  | 37 / 126<br>(29,4%) | 0,686 | 0,453 | 1,039  | 17,0<br>(13,8 ; NE) | 13,1<br>(8,1 ; NE)    |        |
| Ethnie                  |                      |                     |       |       |        |                     |                       |        |
| Kaukasier               | 98 / 507<br>(19,3%)  | 67 / 252<br>(26,6%) | 0,613 | 0,449 | 0,837  | 17,1<br>(14,2 ; NE) | 13,1<br>(12,6 ; 20,7) | 0,3967 |
| Andere                  | 5 / 34<br>(14,7%)    | 2 / 16<br>(12,5%)   | 1,145 | 0,222 | 5,918  | NE                  | NE                    |        |

Tabelle 5: 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) |                      |                      |   |                     |                      |                    |                            |        |
|---------------------------|---|----------------------|----------------------|---|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------------|--------|
|                           | Anzahl Ereignisse / Patienten (%)                                       |                      | Schätzung            | Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC) |                     | Median (Monate) (KI) |                    | Interaktions-test; p-Wert* |        |
| Subgruppen-Variable       | Ra-223 + BSC  | Placebo +BSC         |                      | Unteres Limit 95%-KI                      | Oberes Limit 95%-KI | Ra-223 + BSC         | Placebo +BSC       |                            |        |
| BC1-06 (14. Oktober 2010) | <b>Alter</b>  |                      |                      |   |                     |                      |                    |                            |        |
|                           | <65 Jahre   | 78 / 139<br>(56,1%)  | 47 / 65<br>(72,3%)   | 0,636                                     | 0,441               | 0,918                | 4,0<br>(2,9 ; 6,1) | 2,9<br>(1,6 ; 3,7)         | 0,1323 |
|                           | ≥65 Jahre   | 267 / 402<br>(66,4%) | 143 / 203<br>(70,4%) | 0,832                                     | 0,679               | 1,020                | 3,6<br>(3,2 ; 4,4) | 3,1<br>(2,6 ; 3,8)         |        |
|                           | <b>Gewicht</b>  |                      |                      |   |                     |                      |                    |                            |        |
|                           | <80 kg  | 144 / 233<br>(61,8%) | 69 / 114<br>(60,5%)  | 0,885                                     | 0,663               | 1,182                | 4,1<br>(3,5 ; 5,1) | 3,5<br>(2,3 ; 4,6)         | 0,5269 |
|                           | 80 - <100 kg  | 152 / 238<br>(63,9%) | 92 / 117<br>(78,6%)  | 0,692                                     | 0,533               | 0,899                | 3,5<br>(2,6 ; 5,3) | 2,9<br>(2,3 ; 3,5)         |        |
|                           | ≥100 kg   | 46 / 66<br>(69,7%)   | 27 / 35<br>(77,1%)   | 0,857                                     | 0,530               | 1,385                | 2,5<br>(1,8 ; 4,2) | 2,8<br>(1,5 ; 5,2)         |        |
|                           | <b>BMI</b>  |                      |                      |   |                     |                      |                    |                            |        |
|                           | <30 kg/m <sup>2</sup>   | 242 / 384<br>(63,0%) | 127 / 184<br>(69,0%) | 0,755                                     | 0,608               | 0,936                | 4,2<br>(3,5 ; 5,0) | 3,0<br>(2,6 ; 3,7)         | 0,5787 |
|                           | ≥30 kg/m <sup>2</sup>   | 88 / 132<br>(66,7%)  | 53 / 71<br>(74,6%)   | 0,847                                     | 0,601               | 1,193                | 2,6<br>(2,3 ; 4,2) | 3,2<br>(2,3 ; 4,7)         |        |

|   |                      |                      |       |       |       |                    |                    |        |
|---|----------------------|----------------------|-------|-------|-------|--------------------|--------------------|--------|
| ALP   |                      |                      |       |       |       |                    |                    |        |
| <220 U/L  | 187 / 305<br>(61,3%) | 97 / 147<br>(66,0%)  | 0,891 | 0,696 | 1,140 | 4,3<br>(3,5 ; 5,4) | 3,9<br>(2,9 ; 5,0) | 0,0806 |
| ≥220 U/L  | 158 / 236<br>(66,9%) | 93 / 121<br>(76,9%)  | 0,657 | 0,507 | 0,850 | 3,3<br>(2,6 ; 4,1) | 2,3<br>(1,6 ; 3,1) |        |
| Begleittherapie mit Bisphosphonaten               |                      |                      |       |       |       |                    |                    |        |
| Ja  | 134 / 220<br>(60,9%) | 83 / 111<br>(74,8%)  | 0,663 | 0,503 | 0,874 | 3,6<br>(2,8 ; 5,5) | 2,8<br>(1,9 ; 3,5) | 0,1197 |
| Nein  | 211 / 321<br>(65,7%) | 107 / 157<br>(68,2%) | 0,868 | 0,687 | 1,095 | 3,6<br>(3,2 ; 4,6) | 3,1<br>(2,6 ; 4,6) |        |
| Frühere Docetaxel-Therapie                        |                      |                      |       |       |       |                    |                    |        |
| Ja  | 211 / 314<br>(67,2%) | 118 / 156<br>(75,6%) | 0,761 | 0,607 | 0,954 | 3,2<br>(2,6 ; 3,8) | 2,8<br>(2,3 ; 3,5) | 0,8296 |
| Nein  | 134 / 227<br>(59,0%) | 72 / 112<br>(64,3%)  | 0,811 | 0,609 | 1,081 | 4,6<br>(3,5 ; 5,5) | 3,4<br>(2,6 ; 4,6) |        |
| ECOG-PS zum Therapiebeginn                        |                      |                      |       |       |       |                    |                    |        |
| 0 bis 1   | 305 / 467<br>(65,3%) | 163 / 229<br>(71,2%) | 0,801 | 0,662 | 0,969 | 3,6<br>(3,2 ; 4,6) | 3,2<br>(2,8 ; 3,8) | 0,3217 |
| ≥2  | 40 / 72<br>(55,6%)   | 27 / 38<br>(71,1%)   | 0,674 | 0,409 | 1,112 | 2,9<br>(2,2 ; 3,6) | 2,3<br>(1,2 ; 3,5) |        |
| Schweregrad der Erkrankung zu Beginn <sup>a</sup> |                      |                      |       |       |       |                    |                    |        |

|                         |                      |                      |       |       |        |                     |                      |        |
|-------------------------|----------------------|----------------------|-------|-------|--------|---------------------|----------------------|--------|
| 1                       | 53 / 88<br>(60,2%)   | 21 / 33<br>(63,6%)   | 1,024 | 0,616 | 1,703  | 5,0<br>(3,1 ; 6,8)  | 5,8<br>(3,5 ; 10,2)  | 0,1673 |
| 2                       | 157 / 235<br>(66,8%) | 88 / 129<br>(68,2%)  | 0,866 | 0,666 | 1,126  | 3,6<br>(3,2 ; 4,6)  | 3,0<br>(2,3 ; 3,8)   |        |
| 3                       | 104 / 169<br>(61,5%) | 64 / 80<br>(80,0%)   | 0,561 | 0,407 | 0,771  | 3,7<br>(2,6 ; 5,3)  | 2,6<br>(1,9 ; 3,4)   |        |
| 4                       | 31 / 48<br>(64,6%)   | 17 / 26<br>(65,4%)   | 0,886 | 0,486 | 1,615  | 2,5<br>(1,6 ; 5,0)  | 3,1<br>(1,7 ; 4,9)   |        |
| Schmerzen zu Beginn     |                      |                      |       |       |        |                     |                      |        |
| Ja                      | 337 / 529<br>(63,7%) | 189 / 266<br>(71,1%) | 0,770 | 0,644 | 0,920  | 3,6<br>(3,2 ; 4,6)  | 3,0<br>(2,6 ; 3,5)   | 0,2368 |
| Nein                    | 8 / 12<br>(66,7%)    | 1 / 2<br>(50,0%)     | 2,805 | 0,331 | 23,739 | 2,0<br>(1,6 ; 12,7) | NE                   |        |
| Opiattherapie zu Beginn |                      |                      |       |       |        |                     |                      |        |
| Ja (WHO 2-3)            | 195 / 294<br>(66,3%) | 101 / 142<br>(71,1%) | 0,776 | 0,609 | 0,988  | 3,3<br>(2,9 ; 3,9)  | 2,7<br>(1,9 ; 3,2)   | 0,9805 |
| Nein (WHO 0-1)          | 150 / 247<br>(60,7%) | 89 / 126<br>(70,6%)  | 0,764 | 0,587 | 0,994  | 4,6<br>(3,2 ; 6,2)  | 3,9<br>(2,8 ; 4,9)   |        |
| Ethnie                  |                      |                      |       |       |        |                     |                      |        |
| Kaukasier               | 330 / 507<br>(65,1%) | 183 / 252<br>(72,6%) | 0,742 | 0,619 | 0,890  | 3,6<br>(3,1 ; 4,4)  | 3,0<br>(2,6 ; 3,5)   | 0,1462 |
| Andere                  | 15 / 34<br>(44,1%)   | 7 / 16<br>(43,8%)    | 1,324 | 0,510 | 3,438  | 4,2<br>(3,2 ; NE)   | 18,7<br>(0,8 ; 18,7) |        |

In den Subgruppenanalysen für den ersten Schnittpunkt (14. Oktober 2010) der BC1-06 finden sich keine Belege für Interaktionen zwischen den Subgruppen und der Behandlung, so dass in allen Fällen die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden kann. Die Effektmaße pro Endpunkt und Subgruppe sind sehr ähnlich zu denen des zweiten Schnittpunkts, so dass von sehr konsistenten Ergebnissen über die beiden Schnittpunkte gesprochen werden kann.

#### *Subgruppenanalysen zu Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine präspezifizierten Subgruppenanalysen für die Studie BC1-06 vor. Post-hoc Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

#### *Subgruppenanalysen zur Studie BC1-02*

Die in Modul 4 aufgeführten Subgruppenanalysen beziehen sich auf den Auswertungszeitpunkt Mai 2007, d.h. den 24-Monatszeitpunkt der Studie. Es waren keine Subgruppenanalysen prospektiv geplant, außer nach Zentrum. Die dargestellten Subgruppenanalysen wurden wegen der Verwendung der BC1-02 in der Metaanalyse für die in der Phase III definierten Subgruppen post-hoc geplant und durchgeführt. Dabei wurde sich beschränkt auf den letzten Zeitschnitt, der die maximale Anzahl Ereignisse zeigt und damit bezüglich dieser Phase II Studie als der relevanteste für post-hoc definierte Subgruppenanalysen eingestuft wurde.



## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

#### ***Fragestellung***

Die folgenden Fragestellungen sollen beantwortet werden.

1. Liegen Studien vor, die die Toxizität oder Verträglichkeit von 1) Docetaxel, 2) Docetaxel in Kombination mit Prednison, 3) Docetaxel in Kombination mit Prednisolon oder 4) Docetaxel mit Placebo untersuchen?
2. Falls Studien vorliegen, welche Evidenz zur Toxizität oder Verträglichkeit von 1) Docetaxel, 2) Docetaxel in Kombination mit Prednison, 3) Docetaxel in Kombination mit Prednisolon oder 4) Docetaxel mit Placebo wird in diesen Studien belegt?

#### ***Methodische Vorgehensweise***

##### *Literaturrecherche*

Es wird eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken: Medline, EMBASE, Cochrane Library und Center for Reviews and Dissemination (CRD) durchgeführt.

Die Suchstrategie und die Dokumentation der Recherche in den einzelnen Datenbanken befinden sich in Anhang 1: Suchstrategie und Dokumentation der systematischen Literaturrecherche

*Selektion der Literatur*

Für die Selektion der Ergebnisse der Literaturrecherche werden vor der Recherche Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Diese werden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Literatur

|  | <b>Einschlusskriterien</b>  | <b>Kürzel für Ausschlusskriterien (Beispiele)</b>   |
|--|---|---|
| Patientenpopulation                        | Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom oder metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom   | A1<br>(z. B. Frauen, Kinder, Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom) |
| Intervention in mindesten einem Studienarm | Docetaxel, Docetaxel und Placebo, Docetaxel und Prednison oder Docetaxel und Prednisolon  | A2<br>(z. B. beide Arme der Studien mit Docetaxel und Estramustin mit verschiedenen Dosierungsschemen)                                    |
| Endpunkte                                  | Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet:<br>- Unerwünschte Ereignisse<br>- Unerwünschte Ereignisse Grad $\geq 3$ oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<br>- Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen<br>- Docetaxel-Toxizität | A3<br>(nur Daten zur Lebensqualität wurden berichtet)   |
| Studientyp                                 | Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) Phase II, III oder IV  | A4<br>(z. B. RCT Phase I)   |
| Publikationsjahr                           | 2003 bis 2013   | A5<br>(z. B. Publikationsjahr 2000)   |
| Sprache                                    | keine Einschränkung   | -   |

Die Erstselektion der identifizierten Literaturstellen erfolgt anhand von Titel und Abstract nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien. In einem zweiten Schritt werden die Selektionsergebnisse aus der Erstselektion im Volltext gesichtet (Zweitselektion). Die Zweitselektion wird nach den definierten Ein- und Ausschlusskriterien unter dem Vier-Augen-Prinzip durchgeführt. Falls Unstimmigkeiten über die Selektionsergebnisse vorliegen, werden diese diskutiert und ein Konsens gefunden.

*Extraktion der Daten*

Die für die Beantwortung der Fragestellungen als relevant eingestuften Studien werden in der Datenextraktion eingeschlossen. Dabei werden die wichtigsten Studien- und

Patienteninformationen sowie Daten zu Verträglichkeit und Toxizität extrahiert und vergleichend dargestellt.

## ***Ergebnisse***

### *Literaturselektion*

Die am 23.07.2013 in den Datenbanken durchgeführte Recherche ergab insgesamt 4.880 Literaturstellen. 2.513 davon wurden als Duplikate oder als vor 2003 publizierte Literaturstellen identifiziert. In der Erstselektion wurden 2.367 Literaturstellen nach Titel und Abstract gesichtet, davon wurden 2.299 Literaturstellen nach den Ein- und Ausschlusskriterien ausgeschlossen. 68 Literaturstellen wurden im Volltext gesichtet und in der Zweitselektion nach ihrer Relevanz für die Beantwortung der Fragestellungen beurteilt. Dabei wurden 48 Literaturstellen mit dem Ausschlussgrund A2 (Patienten in keinem der Studienarme erhalten Docetaxel, Docetaxel und Placebo, Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Docetaxel mit Prednisolon) und 10 Literaturstellen mit Ausschlussgrund A3 (keine von den in Tabelle 6 aufgeführten Sicherheitsendpunkten werden in den Studien berichtet) ausgeschlossen. Die Recherche wurde am 18.10.2013 erneut durchgeführt und erbrachte keine abweichenden Ergebnisse. Die Ergebnisse der Selektionen werden in Abbildung 1 veranschaulicht.

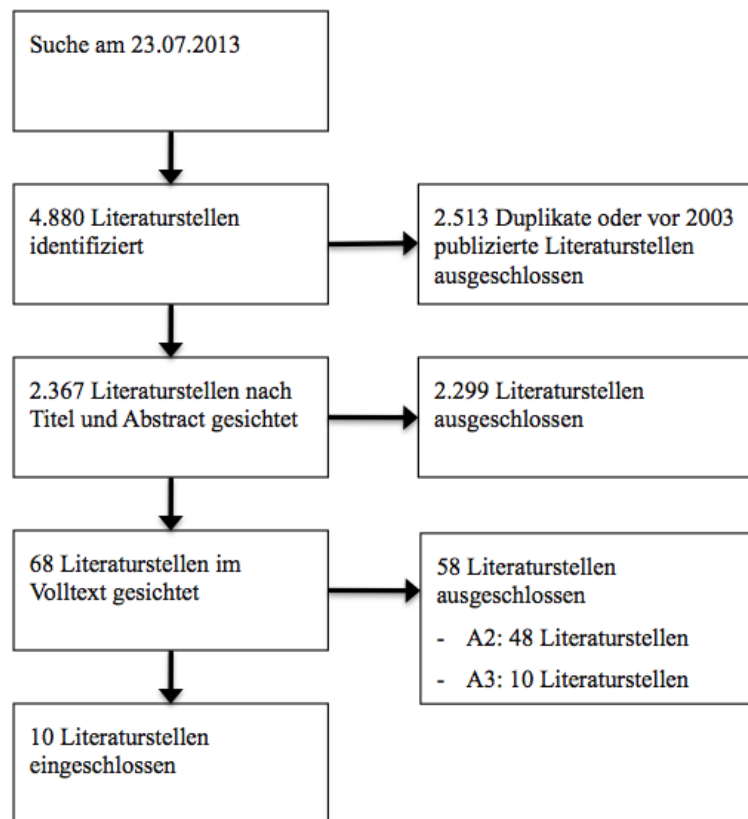


Abbildung 1: Ergebnisse der Erst- und Zweitselektion in der systematischen Literaturrecherche<sup>1</sup>

### *Eingeschlossene Studien*

Die folgenden 10 Literaturstellen wurden als relevant eingestuft (Tabelle 7)

Tabelle 7: Literaturstellen die als relevant eingestuft wurden

|    |   |
|----|---|
| 1. | 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. <i>BJU Int.</i> 2008;102(9):1080-5. Epub 20.05.08. |
| 2. | 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. <i>J Clin Oncol.</i> 2010;28(27):4247-54. Epub 25.08.10.                                  |
| 3. | 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. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(14):1740-7. Epub 10.04.13.         |

<sup>1</sup> Die Recherche wurde am 18.10.2013 erneut durchgeführt und erbrachte keine abweichenden Ergebnisse.

|     |  |
|-----|--|
| 4.  | Hervonen P, Joensuu H, Joensuu T, Ginman C, McDermott R, Harmenberg U, et al. Biweekly docetaxel is better tolerated than conventional three-weekly dosing for advanced hormone-refractory prostate cancer. <i>Anticancer Res.</i> 2012;32(3):953-6. Epub 09.03.12.  |
| 5.  | 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. <i>Lancet Oncol.</i> 2013;14(2):117-24. Epub 09.01.13.  |
| 6.  | 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. <i>J Clin Oncol.</i> 2012;30(13):1534-40. Epub 29.03.12.  |
| 7.  | 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. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(32):5261-8. Epub 17.09.08.   |
| 8.  | 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. <i>J Clin Oncol.</i> 2011;29(16):2191-8. Epub 13.04.11.  |
| 9.  | 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. <i>The Lancet Oncology.</i> 2013;14(8):760-8.  |
| 10. | 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. <i>N Engl J Med</i> [Internet]. 2004 [cited E; (15):[1502-12 pp.]. Available from: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/962/CN-00491962/frame.html">http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/962/CN-00491962/frame.html</a> ; <a href="http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa040720">http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa040720</a> . |

*Datenextraktion*

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der Datenextraktion veranschaulicht. Tabelle 8 stellt die wichtigsten Informationen zur Patientenpopulation, Intervention und Studiendesign der eingeschlossenen Studien dar. Die aus diesen Studien entnommenen Daten zu Toxizität und Verträglichkeit sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 zu finden.

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion der Literatur

| Literaturstellen                    | Studiendesign                                 | Interventionen  | Indikation | Anzahl der randomisierten Patienten |
|-------------------------------------|---|---|------------|-------------------------------------|
| Caffo et al. 2008 (1)               | RCT Phase II                                  | Arm 1: Docetaxel 70 mg/m <sup>2</sup> am Tag 1<br>Arm 2: Docetaxel 70 mg/m <sup>2</sup> am Tag 2 + Estramustin 3 mal täglich mit einer Tagesdosis von 840 mg, an Tagen 1 bis 5  | mHRPC      | Arm 1: 49<br>Arm 2: 46              |
| Chi et al. 2010 (2)                 | RCT Phase II                                  | Arm 1: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Prednison 5 mg 2 mal täglich<br>Arm 2: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen, Prednison 5 mg 2 mal täglich und OGX-011 640 mg wöchentlich  | mCRPC      | Arm 1: 41<br>Arm 2: 41              |
| Fizazi et al. 2013 (3)              | RCT Phase III                                 | Arm 1: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen, Prednison/Prednisolon 5 mg 2 mal täglich und Zibotentan 10 mg<br>Arm 2: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen, Prednison/Prednisolon 5 mg 2 mal täglich und Placebo                           | mCRPC      | Arm 1: 524<br>Arm 2: 528            |
| Hervonen et al. 2012 (4)            | RCT Phase III, vorgeplante Sicherheitsanalyse | Arm 1: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Predison 10 mg täglich<br>Arm 2: Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen und Predison 10 mg täglich  | mHRPC      | Arm 1: 79<br>Arm 2: 79              |
| Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | RCT Phase III                                 | Arm 1: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Predison 10 mg täglich<br>Arm 2: Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> alle 2 Wochen und Predison 10 mg täglich  | mCRPC      | Arm 1: 176<br>Arm 2: 170            |
| Kelly et al. 2012 (6)               | RCT Phase III                                 | Arm 1: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich und Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen<br>Arm 2: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich und Placebo                             | mCRPC      | Arm 1: 524<br>Arm 2: 526            |
| Machiels et al. 2008 (7)            | RCT Phase II                                  | Arm 1: Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> am Tag 2 und 9. alle 3 Wochen und Prednison 10 mg täglich<br>Arm 2: Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> am Tag 2 und 9. alle 3 Wochen und Prednison 10 mg täglich und Estramustin am Tag 1, 5 und 8 bis 12 alle 3 Wochen | mHRPC      | Arm 1: 75<br>Arm 2: 75              |
| Scher et al.                        | RCT Phase III                                 | Arm 1: ASCENT (Docetaxel 36 mg/m <sup>2</sup> ,   | mCRPC      | Arm 1: 477                          |

| Literaturstellen         | Studiendesign | Interventionen   | Indikation | Anzahl der randomisierten Patienten    |
|--------------------------|---------------|--|------------|--|
| 2011 (8)                 |               | 45 µg DN-101 für 3 Wochen von 4 Wochen)<br>Arm 2: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> und Prednison 5 mg 2 mal täglich  |            | Arm 2: 476                             |
| Tannock et al. 2013 (9)  | RCT Phase III | Arm 1: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen, Predison 5 mg 2 mal täglich und Aflibercept 6 mg/kg<br>Arm 2: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen, Predison 5 mg 2 mal täglich und Placebo   | mCRPC      | Arm 1: 612<br>Arm 2: 612               |
| Tannock et al. 2004 (10) | RCT Phase III | Arm 1: Mitoxantron 12 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich<br>Arm 2: Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich<br>Arm 3: Docetaxel 30 mg/m <sup>2</sup> für 5 von 6 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich | mHRPC      | Arm 1: 337<br>Arm 2: 335<br>Arm 3: 334 |

Tabelle 9: Daten zur Verträglichkeit und Toxizität in den eingeschlossenen Studien und der ALSYMPCA-Studie

| Quelle   | Chi et al. 2010 (2)   | Fizazi et al. 2013 (3)   | Kellokumpu -Lehtinen et al. 2013 (5)                                    | Kelly et al. 2012 (6)  | Machiels et al. 2008 (7)   | Scher et al. 2011 (8)   | Tannock et al. 2013 (9)   | Tannock et al. 2004 (10)   | Parker et al. 2013 (11) (ALSYMPCA) |
|--|---|--|---|--|--|---|---|--|------------------------------------|
| Intervention im Studienarm   | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Prednison 5 mg 2 mal täglich | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen, Prednison/Prednisolon 5 mg 2 mal täglich und Placebo | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Predison 10 mg täglich | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich und Placebo | Docetaxel 35 mg/m <sup>2</sup> am Tag 2 und 9. alle 3 Wochen und Prednison 10 mg täglich | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> und Prednison 5 mg 2 mal täglich | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen, Predison 5 mg 2 mal täglich und Placebo | Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich | Ra-223 + BSC                       |
| Anzahl der Patienten im Studienarm   | 41  | 525  | 176   | 505  | 74   | 464   | 598   | 332  | 600                                |
| Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit $\geq 1$ UEs                                | k. A.   | k. A. (95,4)   | k. A.   | k. A.  | k. A.  | k. A. (93,3)  | 585 (98)  | k. A.  | 558 (93)                           |
| Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit $\geq 1$ SUEs                               | k. A.   | k. A. (37,3)   | k. A.   | k. A.  | 9 (12)   | k. A (33)   | k. A  | k. A (26)  | 281 (47)                           |
| Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit $\geq 1$ UEs, die zum Studienabbruch führen | k. A.   | 76 (14,5*)   | 52 (30)   | 115 von 526 (21,9*)  | k. A   | 43 (9,0*)   | 127 (21)  | k. A (11)  | 99 (16)                            |



| Quelle  | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machiels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013 (9) | Tannock et al. 2004 (10) | Parker et al. 2013 (11) (ALSYMPCA) |
|---|---------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit $\geq 1$ UEs Grad 3 oder 4   | k. A.               | k. A. (60,4)           | k. A                                | k. A. (56,2)          | 16 (21)                  | k. A                  | 290 (49)                | k. A                     | 339 (56)                           |
| *: eigene Berechnung. k. A: keine Angabe. Die Studien Caffo et al. 2008 (1) und Hervonen et al. 2012 (4) berichten lediglich Daten zu Toxizität und Verträglichkeit auf der Ebene von Behandlungszyklen. Diese Daten werden hierbei nicht berücksichtigt. |                     |                        |                                     |                       |                          |                       |                         |                          |                                    |

Tabelle 10: Daten zur Verträglichkeit und Toxizität in den eingeschlossenen Studien und der ALSYMPCA-Studie - unerwünschte Ereignisse

| Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in % | Caffo et al. 2008 (1) | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machiels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013(9) | Tannock et al. 2004(10) | Parker et al. 2013(11) (ALSYMPCA) |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|   | N=49                  | N=41                | N=525                  | N=176                               | N=505                 | N=49                     | N=476                 | N=598                  | N=332                   | N=600                             |
| Knochenschmerzen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 50                                |
| Übelkeit  | 35,5                  | 59                  | 30                     | 49                                  | -                     | -                        | 40                    | -                      | -                       | 36                                |
| Anämie  | -                     | -                   | 22                     | 81                                  | -                     | -                        | 25                    | -                      | -                       | 31                                |
| Fatigue   | 33,3                  | 95                  | 31                     | 93                                  | -                     | -                        | 55                    | -                      | 53                      | 26                                |
| Diarrhö   | 16,6                  | 54                  | 35                     | 46                                  | -                     | -                        | 35                    | 36                     | 32                      | 25                                |
| Obstipation   | 23                    | -                   | 23                     | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 18                                |
| Erbrechen   | 6,3                   | 34                  | 16                     | 11                                  | -                     | -                        | 20                    | -                      | -                       | 18                                |
| Anorexie  | 6,7                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | 25                    | -                      | 17                      | 17                                |
| Peripheres Ödem   | -                     | -                   | 36                     | -                                   | -                     | -                        | 24                    | -                      | 19                      | 13                                |
| Progression maligner Neoplasien                                       | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 13                                |

| Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in % | Caffo et al. 2008 (1) | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machiels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013(9) | Tannock et al. 2004(10) | Parker et al. 2013(11) (ALSYMPCA) |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|   | N=49                  | N=41                | N=525                  | N=176                               | N=505                 | N=49                     | N=476                 | N=598                  | N=332                   | N=600                             |
| Thrombozytopenie  | -                     | 20                  | -                      | 11                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 12                                |
| Gewichtsverlust   | 6,7                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 12                                |
| Dyspnoe   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | 17                    | -                      | 15                      | 8                                 |
| Harnwegsinfektion   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 8                                 |
| Schwindel   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 7                                 |
| Asthenie  | -                     | -                   | 22                     | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 6                                 |
| Verminderter Appetit  | -                     | -                   | 22                     | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 6                                 |
| Fieber  | 6,3                   | 17                  | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 10                     | -                       | 6                                 |
| Hämaturie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 5                                 |
| Neutropenie   | -                     | 80                  | 24                     | 56                                  | -                     | -                        | 22                    | -                      | -                       | 5                                 |
| Verschlechterter allgemeiner Gesundheitszustand                       | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 4                                 |
| Schlaflosigkeit   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 4                                 |
| Pathologische Knochenfraktur  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 4                                 |
| Rückenmarkskompression  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 4                                 |
| Harnretention   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 4                                 |
| Pneumonie   | -                     | -                   | 2                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 3                                 |
| Muskelschwäche  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 2                                 |
| Alopezie  | 47,9                  | -                   | 37                     | -                                   | -                     | -                        | 40                    | 45                     | 65                      | -                                 |
| Appetitstörung  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 19                     | -                       | -                                 |
| Arteriell-thrombotische Ereignisse                                    | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 3                      | -                       | -                                 |

| Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in % | Caffo et al. 2008 (1) | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machiels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013(9) | Tannock et al. 2004(10) | Parker et al. 2013(11) (ALSYMPCA) |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|   | N=49                  | N=41                | N=525                  | N=176                               | N=505                 | N=49                     | N=476                 | N=598                  | N=332                   | N=600                             |
| Arthralgie  | -                     | -                   | -                      | 39                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Asthenie oder Fatigue   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 58                     | -                       | -                                 |
| Abnormale Atmung  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 13                     | -                       | -                                 |
| Herzrhythmusstörungen   | 2,2                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Veränderung des Geschmacksempfindens                                  | 17,8                  | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | 18                      | -                                 |
| ZNS-Ischämie  | -                     | 2                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Konjunktivitis  | 6,3                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Husten  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 14                     | -                       | -                                 |
| Tiefe Venenthrombose  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | 5                     | -                      | -                       | -                                 |
| Dehydratation   | -                     | 15                  | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Dysphonie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 6                      | -                       | -                                 |
| Erhöhter Creatinin-Wert   | -                     | 5                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Epistaxis   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | 4                     | 9                      | 6                       | -                                 |
| Augenprobleme   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 18                     | -                       | -                                 |
| Febrilen Neutropenie  | -                     | 12                  | 3                      | 14                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | 3                       | -                                 |
| Magen-Darm-Erkrankungen   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 68                     | -                       | -                                 |
| Magen-Darm-Blutungen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 6                      | -                       | -                                 |
| Hämoglobin  | 33,3                  | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Kopfschmerzen   | -                     | -                   | 13                     | -                                   | -                     | -                        | -                     | 8                      | -                       | -                                 |
| Hyperkalzämie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | 0,6                   | -                      | -                       | -                                 |
| Hypertonie  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 12                     | -                       | -                                 |

| Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in % | Caffo et al. 2008 (1) | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machiels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013(9) | Tannock et al. 2004(10) | Parker et al. 2013(11) (ALSYMPCA) |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|   | N=49                  | N=41                | N=525                  | N=176                               | N=505                 | N=49                     | N=476                 | N=598                  | N=332                   | N=600                             |
| Hypotonie   | -                     | 7                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Eingeschränkte LVEF   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | 10                      | -                                 |
| Entzündung  | 2,2                   | -                   | -                      | 42                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Entzündung mit Neutropenie  | -                     | -                   | -                      | 24                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Leukopenie  | -                     | 78                  | 12                     | 49                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Leber   | 6,3                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Niedrige Hämoglobinkonzentration                                      | -                     | 93                  | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Lymphopenie   | -                     | 71                  | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Mucositis/Stomatitis (funktional/symptomatisch)                       | 15,5                  | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Muskuloskelettale Schmerzen   | 11,1                  | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Muskuloskelettal  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 48                     | -                       | -                                 |
| Myalgie   | -                     | 32                  | -                      | 36                                  | -                     | -                        | 9                     | -                      | 14                      | -                                 |
| Nagelveränderungen  | 12,2                  | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 26                     | 30                      | -                                 |
| Übelkeit und Erbrechen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 32                     | 42                      | -                                 |
| Neuropathie (sensorisch)  | -                     | 51                  | -                      | -                                   | -                     | -                        | 7                     | -                      | 30                      | -                                 |
| Neutropenische Komplikationen   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 7                      | -                       | -                                 |
| Neutrophile   | 8,8                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Ödem  | 2,1                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 28                     | -                       | -                                 |
| Schmerz   | -                     | -                   | -                      | 71                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |

| Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis in % | Caffo et al. 2008 (1) | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machiels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013(9) | Tannock et al. 2004(10) | Parker et al. 2013(11) (ALSYMPCA) |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|   | N=49                  | N=41                | N=525                  | N=176                               | N=505                 | N=49                     | N=476                 | N=598                  | N=332                   | N=600                             |
| Perforation   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | <1                     | -                       | -                                 |
| Periphere Neuropathie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 26                     | -                       | -                                 |
| Blutplättchen   | 4,2                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Proteinurie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 36                     | -                       | -                                 |
| Erhöhte Konzentration Alkalischer Phosphatase                         | -                     | -                   | -                      | 53                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Erhöhte AST-Konzentration   | -                     | -                   | -                      | 19                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Ausschlag   | 6,3                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Nieren- oder Blasenkomplikationen                                     | 2,2                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Starre/Schüttelfrost  | -                     | 7                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| sensorische Neuropathie   | 20                    | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Stomatitis  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | 17                    | -                      | 20                      | -                                 |
| Stomatitis und Ulzeration   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 21                     | -                       | -                                 |
| Tearing   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | 10                      | -                                 |
| Thrombose   | -                     | 5                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Infektion der oberen Atemwege   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 14                     | -                       | -                                 |
| Venös-thrombotische Ereignisse  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 6                      | -                       | -                                 |
| Tränende Augen  | -                     | -                   | -                      | 55                                  | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |

:- keine Angabe. Die Studie Hervonen et al. 2012 (4) berichtet lediglich Daten zu einzelnen unerwünschten Ereignissen auf der Ebene von Behandlungszyklen. Diese Daten werden hierbei nicht berücksichtigt.

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.01.2014 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2014-01-01-D-094

Tabelle 11: Daten zur Verträglichkeit und Toxizität in den eingeschlossenen Studien und der ALSYMPCA-Studie - unerwünschte Ereignisse Grad 3-4

| Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Grad 3- 4 in % | Caffo et al. 2008 (1) | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machiels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013(9) | Tannock et al. 2004(10) | Parker et al. 2013(11) (ALSYMPCA) |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
|   | N=49                  | N=41                | N=525                  | N=176                               | N=505                 | N=49                     | N=476                 | N=598                  | N=332                   | N=600                             |
| Knochenschmerzen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 21                                |
| Anämie  | -                     | -                   | 6                      | 1                                   | 3                     | 9                        | 4                     | -                      | 5                       | 13                                |
| Thrombozytopenie  | -                     | 0                   | -                      | 0                                   | -                     | 1                        | -                     | -                      | 1                       | 6                                 |
| Fatigue   | -                     | 22                  | 5                      | 15                                  | 10,5                  | -                        | 7                     | -                      | 5                       | 5                                 |
| Neutropenie   | -                     | 63                  | 18                     | 53                                  | -                     | -                        | 17                    | -                      | 32                      | 3                                 |
| Progression maligner Neoplasien   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 3                                 |
| Rückenmarkskompression  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 3                                 |
| Verschlechterter Gesundheitszustand   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | <3                                |
| Dyspnoe   | -                     | -                   | -                      | -                                   | 2,0                   | -                        | -                     | -                      | -                       | <3                                |
| Anorexie  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 1,6                   | -                        | -                     | -                      | -                       | 2                                 |
| Diarrhö   | -                     | 5                   | 2                      | 2                                   | -                     | -                        | -                     | 3                      | -                       | 2                                 |
| Pneumonie   | -                     | -                   | 2                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 2                                 |
| Übelkeit  | 2,2                   | 10                  | 0                      | 1                                   | 1,4                   | -                        | -                     | -                      | -                       | 2                                 |
| Pathologische Knochenfraktur  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 2                                 |
| Peripheres Ödem   | -                     | -                   | 2                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 2                                 |
| Harnretention   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 2                                 |
| Erbrechen   | 2,1                   | 2                   | 0                      | 0                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 2                                 |
| Muskelschwäche  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | <2                                |
| Asthenie  | -                     | -                   | 0                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 1                                 |
| Obstipation   | -                     | -                   | 0                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 1                                 |
| Fieber  | -                     | 0                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | <1                     | -                       | 1                                 |
| Hämaturie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 1                                 |
| Harnwegsinfektion   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | 1                                 |
| Gewichtsverlust   | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,2                   | -                        | -                     | -                      | -                       | 1                                 |
| Verminderter Appetit  | -                     | -                   | 0                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | <1                                |
| Schwindel   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | <1                                |
| Appetitstörung  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | <1                     | -                       | -                                 |
| Arteriell-thrombotische Ereignisse  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 3                      | -                       | -                                 |
| Arthralgie  | -                     | -                   | -                      | 1                                   | -                     | -                        | -                     | -                      | -                       | -                                 |
| Asthenie oder Fatigue   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                        | -                     | 8                      | -                       | -                                 |

| Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Grad 3- 4 in %   | Caffo et al. 2008 (1) | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013(9) | Tannock et al. 2004(10) | Parker et al. 2013(11) (ALSYM PCA) |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|
|   | N=49                  | N=41                | N=525                  | N=176                               | N=505                 | N=49                    | N=476                 | N=598                  | N=332                   | N=600                              |
| Abnormale Atmung  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | <1                     | -                       | -                                  |
| Herzrhythmusstörungen   | 2,2                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Herzischämie, Herzinfarkt   | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,6                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Schlaganfall  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,2                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| ZNS-Ischämie  | -                     | 2                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Kolitis   | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,4                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Hautkomplikationen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | 1,0                     | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Tiefe Venenthrombose  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | 3                     | -                      | -                       | -                                  |
| Dehydration   | -                     | 7                   | -                      | -                                   | 2,8                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Ödem  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | 1,0                     | -                     | <1                     | -                       | -                                  |
| Erhöhter Creatinin-Wert   | -                     | 0                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Ösophagitis   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | 1,0                     | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Augenprobleme   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | <1                     | -                       | -                                  |
| Febrilen Neutropenie  | -                     | 12                  | 3                      | 14                                  | 4,4                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Magen- oder duodenales Geschwür   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | 3,0                     | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Magen-Darm-Erkrankungen   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | 8                      | -                       | -                                  |
| Magen-Darm-Blutungen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 2,4                   | -                       | -                     | 1                      | -                       | -                                  |
| Urogenitaltraktblutungen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,8                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Magen-Darm-Perforation  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,6                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Hämatologische Anämie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | 4                     | -                      | -                       | -                                  |
| Hyperkalzämie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | 0,2                   | -                      | -                       | -                                  |
| Hypertonie  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 1,4                   | -                       | -                     | 3                      | -                       | -                                  |
| Hypotonie   | -                     | 5                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Infektion   | -                     | -                   | -                      | 12                                  | 1,0                   | 1,0                     | -                     | 10                     | -                       | -                                  |
| Infektion(klinisch dokumentiert)  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 4,4                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Infektion mit Neutropenie   | -                     | -                   | -                      | 24                                  | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Infektionen mit normaler Zahl Neutrophiler Granulozyten oder Neutropenie Grad 1/2 | -                     | -                   | -                      | -                                   | 1,6                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Infektion mit unbekannter Zahl Neutrophiler Granulozyten                          | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,8                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Diastolische Funktionsstörung des   | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,2                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |

| Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Grad 3- 4 in % | Caffo et al. 2008 (1) | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kellokumpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013(9) | Tannock et al. 2004(10) | Parker et al. 2013(11) (ALSYM PCA) |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|
|   | N=49                  | N=41                | N=525                  | N=176                               | N=505                 | N=49                    | N=476                 | N=598                  | N=332                   | N=600                              |
| linken Ventrikels   |                       |                     |                        |                                     |                       |                         |                       |                        |                         |                                    |
| Systolische Funktionsstörung des linken Ventrikels                              | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,2                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Leukozyten  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 14,0                  | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Leukopenie  | -                     | 54                  | 8                      | 29                                  | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Leber   | 4,2                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Niedrige Hämoglobinkonzentration  | -                     | 7                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Niedrige Neutrophilkonzentration  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 24,6                  | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Lymphopenie   | -                     | 22                  | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Mucositis/Stomatitis  | 2,2                   | -                   | -                      | -                                   | 0,2                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Muskuloskelettale Ereignisse  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | 6                      | -                       | -                                  |
| Myalgie   | -                     | 2                   | -                      | 1                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Nagelveränderungen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | <1                     | -                       | -                                  |
| Übelkeit und Erbrechen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | <1                     | -                       | -                                  |
| Neuropathie (sensorisch)  | -                     | 7                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Neutropenische Komplikationen   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | 7                      | -                       | -                                  |
| Neutrophilen  | 4,4                   | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Schmerz   | -                     | -                   | -                      | 7                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Perforation   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | <1                     | -                       | -                                  |
| Periphere Neuropathie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | 3                      | -                       | -                                  |
| Pneumonitis/pulmonale Infiltrationen  | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,4                   | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Proteinurie   | -                     | -                   | -                      | -                                   | 0,6                   | -                       | -                     | 1                      | -                       | -                                  |
| Erhöhte Konzentration Alkalischer Phosphatase                                   | -                     | -                   | -                      | 6                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Erhöhte AST-Konzentration   | -                     | -                   | -                      | 1                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Starre/Schüttelfrost  | -                     | 2                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Stomatitis und Ulzeration   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | 1                      | -                       | -                                  |
| Thrombose   | -                     | 5                   | -                      | -                                   | 6,7                   | 8                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| Infektion der oberen Atemwege   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | <1                     | -                       | -                                  |
| Venös-thrombotische Ereignissen   | -                     | -                   | -                      | -                                   | -                     | -                       | -                     | 6                      | -                       | -                                  |



| Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis Grad 3- 4 in %   | Caffo et al. 2008 (1) | Chi et al. 2010 (2) | Fizazi et al. 2013 (3) | Kelloku mpu-Lehtinen et al. 2013 (5) | Kelly et al. 2012 (6) | Machels et al. 2008 (7) | Scher et al. 2011 (8) | Tannock et al. 2013(9) | Tannock et al. 2004(10) | Parker et al. 2013(11) (ALSYM PCA) |
|---|-----------------------|---------------------|------------------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|
|   | N=49                  | N=41                | N=525                  | N=176                                | N=505                 | N=49                    | N=476                 | N=598                  | N=332                   | N=600                              |
| Tränende Augen  | -                     | -                   | -                      | 2                                    | -                     | -                       | -                     | -                      | -                       | -                                  |
| -: keine Angabe. Die Studie Hervonen et al. 2012 (4) berichtet lediglich Daten zu Toxizität und Verträglichkeit auf der Ebene von Behandlungszyklen. Diese Daten werden hierbei nicht berücksichtigt. |                       |                     |                        |                                      |                       |                         |                       |                        |                         |                                    |

#### 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.*

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 fortgeschrittenen 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 (10). 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 Mitoxantron-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 verglichen, ist nicht entscheidend, da es keinen Nachweis nach EbM gibt, der für Mitoxantron einen Überlebensvorteil dokumentiert (12-15). 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 viszerale 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 (11). 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 veröffentlicht wurden, sind diese Daten in einer Meta-Analyse in Tabelle 12 für die UE-Kategorien, in Tabelle 13 pro UE und in Tabelle 14 pro UE mit Grad 3 oder 4 zusammengefasst worden, um diese mit den mittleren Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse während der Therapie mit Ra-223+BSC vergleichen zu können.

Ra-223 + BSC (Tabelle 12) 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  und SUE auf dem Krankheitsstadium, aber nicht auf der Therapie in dieser Studie beruht. Die Rate der UE, UE Grad  $\geq 3$ , 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 des Modul 4 (Subgruppenanalysen) 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 (11) und in der Studie TAX-327 von 16,7 Monaten (behandelt mit Mitoxantron) (10). 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  $\geq 3$  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  $\geq 3$  hatten (6). 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 14) 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 13), die weit überwiegend eine deutlich geringere Rate für Ra-223 zeigt als für Docetaxel.

Die deskriptive Gegenüberstellung in den folgenden Tabellen (Tabelle 13 und Tabelle 14) 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/Erbrechen, 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  $\geq 3$  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 12, Tabelle 13 und Tabelle 14) weist auf eine deutliche Heterogenität der eingeschlossenen Docetaxel-Studien hin, die einen formalen indirekten Vergleich beeinträchtigt.

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.01.2014 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2014-01-01-D-094

Tabelle 12: 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 Studien | Gepoolter Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindestens einem UE mit Docetaxel n/N (%) | Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindestens einem UE in der ALSYMPCA-Studie mit Ra-223 n/N (%) (11) |
|---|---------------------------------|------------------------------|--|---|
| UE<br>(3, 8, 9)                           | 3                               | 0,0023                       | 1519/1587 (95,72%)   | 558/600 (93%)   |
| SUE<br>(3, 7, 8, 10)                      | 4                               | <0,0001                      | 444/1395 (31,83%)  | 281/600 (47%)   |
| UE (Studienabbruch)<br>(2, 3, 5, 6, 8-10) | 7                               | <0,0001                      | 455/2662 (17,09%)  | 99/600 (16%)  |
| UE Grad $\geq$ 3<br>(3, 6, 7, 9)          | 4                               | <0,0001                      | 907/1702 (53,29%)  | 339/600 (56%)   |

Tabelle 13: 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 mindestens einem UE mit Docetaxel n/N (%) | Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindestens einem UE in der ALSYMPCA-Studie mit Ra-223 n/N (%) (11) |
|---|---------------------------------|------------------------------|--|---|
| Alopezie<br>(1, 3, 8-10)                        | 5                               | <0,0001                      | 892/1980 (45,05%)  | -   |
| Anämie<br>(3, 5, 8)                             | 3                               | <0,0001                      | 378/1177 (32,12%)  | 187/600 (31%)   |
| Anorexie<br>(1, 8, 10)                          | 3                               | 0,0012                       | 178/857 (20,77%)   | 102/600 (17%)   |
| Veränderung des Geschmacksempfindens<br>(1, 10) | 2                               | 0,9599                       | 69/381 (18,11%)  | -   |
| Obstipation<br>(1, 3)                           | 2                               | 0,9247                       | 132/574 (23,00%)   | 108/600 (18%)   |
| Diarrhö<br>(1-3, 5, 8-10)                       | 7                               | 0,0008                       | 783/2197 (35,64%)  | 151/600 (25%)   |
| Dyspnoe<br>(8, 10)                              | 2                               | 0,4581                       | 131/808 (16,21%)   | 49/600 (8%)   |
| Epistaxis<br>(8-10)                             | 3                               | 0,0048                       | 93/1406 (6,61 %)   | -   |

|  |   |         |                   |               |
|--|---|---------|-------------------|---------------|
| Fatigue<br>(1-3, 5, 8, 10)   | 6 | <0,0001 | 820/1599 (51,28%) | 154/600 (26%) |
| Febrilen Neutropenie<br>(2, 3, 5, 10)  | 4 | <0,0001 | 56/1074 (5,21%)   | -             |
| Fieber<br>(1, 2, 9)  | 3 | 0,2316  | 70/688 (10,17%)   | 38/600 (6%)   |
| Kopfschmerzen<br>(3, 9)  | 2 | 0,0073  | 116/1123 (10,33%) | -             |
| Entzündung<br>(1, 5)   | 2 | 0,0005  | 75/225 (33,33%)   | -             |
| Leukopenie<br>(2, 3, 5)  | 3 | <0,0001 | 181/742 (24,39%)  | -             |
| Myalgie<br>(2, 5, 8, 10)   | 4 | <0,0001 | 165/1025 (16,10%) | -             |
| Nagelveränderungen<br>(1, 9, 10)   | 3 | 0,0303  | 261/979 (26,66%)  | -             |
| Übelkeit<br>(1-3, 5, 8)  | 5 | <0,0001 | 475/1267 (37,49%) | 213/600 (36%) |
| Übelkeit und<br>Erbrechen<br>(9, 10)   | 2 | 0,0025  | 330/930 (35,48%)  | -             |
| Neuropathie<br>(sensorisch)<br>(2, 8, 10)  | 3 | <0,0001 | 154/849 (18,14%)  | -             |
| Neutropenie<br>(2, 3, 5, 8)  | 4 | <0,0001 | 363/1218 (29,80%) | 30/600 (5%)   |
| Ödem<br>(1, 9)   | 2 | 0,004   | 168/647 (25,97%)  | -             |
| Peripheres Ödem (3,<br>8, 10)  | 3 | <0,0001 | 366/1333 (27,46%) | 76/600 (13%)  |
| Stomatitis<br>(8, 10)  | 2 | 0,2998  | 147/808 (18,19%)  | -             |
| Thrombozytopenie<br>(2, 5)   | 2 | 0,1334  | 27/217 (12,44%)   | 69/600 (12%)  |
| Erbrechen<br>(1-3, 5, 8)   | 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 14: 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 mindestens einem UE mit Grad 3 und 4 n/N (%) | Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindestens einem UE in der ALSYMPCA-Studie n/N (%) (11) |
|--|---------------------------------|------------------------------|---|--|
| Anämie (3, 5-8)  | 5                               | 0,0077                       | 75/1756 (4,27%)   | 76/600 (3%)  |
| Dehydration (2, 6)   | 2                               | 0,1217                       | 17/546 (3,11%)  | -  |
| Diarrhö (2, 3, 5, 9)   | 4                               | 0,5375                       | 17/742 (2,29%)  | 9/600 (2%)   |
| Fatigue (2, 3, 5, 6, 8, 10)  | 6                               | <0,0001                      | 147/1723 (8,53%)  | 24/600 (5%)  |
| Febrilen Neutropenie (2, 3, 5, 6)  | 4                               | <0,0001                      | 68/1247 (5,45%)   | -  |
| Infektion (5-7, 9)   | 3                               | <0,0001                      | 27/755 (3,58%)  | -  |
| Leukopenie (2, 3, 5)   | 3                               | <0,0001                      | 115/742 (15,50%)  | -  |
| Mucositis/Stomatitis (1, 6)  | 2                               | 0,0983                       | 2/554 (0,36%)   | -  |
| Myalgie (2, 5)   | 2                               | 0,5299                       | 3/217 (1,38%)   | -  |
| Übelkeit (1-3, 5, 6)   | 5                               | 0,0239                       | 14/1296 (1,08%)   | 10/600 (2%)  |
| Neutropenie (2, 3, 5, 8, 10)   | 4                               | <0,0001                      | 295/1218 (24,22%)   | 13/600 (3%)  |
| Thrombozytopenie (2, 5, 7)   | 4                               | 0,9943                       | 1/291 (0,34%)   | 38/600 (6%)  |
| Thrombose (2, 6, 7)  | 3                               | 0,8028                       | 42/620 (6,77%)  | -  |
| Erbrechen (1-3, 5)   | 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.

#### 4.3.2.3.3 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 15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | Nicht zutreffend    |
|            |                     |

*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.

#### **Referenzliste für die Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben**

1. 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 Nov;102(9):1080-5.
2. Chi KN, Hotte SJ, Yu EY, Tu D, Eigl BJ, Tannock I, et al. Randomized phase II study of docetaxel and prednisone with or without OGX-011 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010 Sep 20;28(27):4247-54.
3. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013 May 10;31(14):1740-7.
4. Hervonen P, Joensuu H, Joensuu T, Ginman C, McDermott R, Harmenberg U, et al. Biweekly docetaxel is better tolerated than conventional three-weekly dosing for advanced hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer research.* 2012 Mar;32(3):953-6.
5. 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 Feb;14(2):117-24.
6. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012 May 1;30(13):1534-40.

7. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, Filleul B, Marcelis L, Honhon B, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Nov 10;26(32):5261-8.
8. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Jun 01;29(16):2191-8.
9. 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 July;14(8):760-8.
10. 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* [serial on the Internet]. 2004 [cited E; (15): Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/962/CN-00491962/frame.html>; <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa040720>.
11. 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*. [Clinical Trial, Phase III, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Jul 18;369(3):213-23.
12. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *The Journal of urology*. 2013 Aug;190(2):429-38.
13. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, et al. Guidelines on Prostate Cancer 2013: Available from: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf).
14. Shelley M, Harrison C, Coles B, Staffurth J, Wilt TJ, Mason MD. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Review]. 2006(4):CD005247.
15. 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-1\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_Langfassung\\_V1-03.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022-OL-1_S3_Prostatakarzinom_Langfassung_V1-03.pdf).

**Anhang 1: Suchstrategie und Dokumentation der systematischen Literaturrecherche**

Tabelle 16: Verwendete Suchsyntax in der Datenbank Medline

| Nummer | Suchbegriffe   | Anzahl der Treffer |
|--------|--|--------------------|
| #24    | Search (((((((prostatic cancer) OR prostatic carcinom*) OR Prostatic Neoplasms[Mesh]) OR prostate cancer) OR prostate carcinom*)) AND (((((((((((bone metastas*) OR metasta*) OR Neoplasm Metastasis[Mesh]) OR advanced) OR bony metastas*) OR castration resistant) OR castration-resistant) OR hormone refractory) OR hormone-refractory) OR hormone resistant) OR hormone-resistant))) AND (((Randomized Controlled Trial [PT]) OR randomized controlled trial*) OR Randomized Controlled Trial [MeSh]) | 1.442              |
| #23    | Search ((Randomized Controlled Trial [PT]) OR randomized controlled trial*) OR Randomized Controlled Trial [MeSh]  | 445.131            |
| #22    | Search (((((((prostatic cancer) OR prostatic carcinom*) OR Prostatic Neoplasms[Mesh]) OR prostate cancer) OR prostate carcinom*)) AND (((((((((((bone metastas*) OR metasta*) OR Neoplasm Metastasis[Mesh]) OR advanced) OR bony metastas*) OR castration resistant) OR castration-resistant) OR hormone refractory) OR hormone-refractory) OR hormone resistant) OR hormone-resistant)  | 29.864             |
| #21    | Search Randomized Controlled Trial [MeSh]  | 85.895             |
| #20    | Search Randomized Controlled Trial [PT]  | 347.560            |
| #19    | Search randomized controlled trial*  | 444.996            |
| #18    | Search (((((((((((bone metastas*) OR metasta*) OR Neoplasm Metastasis[Mesh]) OR advanced) OR bony metastas*) OR castration resistant) OR castration-resistant) OR hormone refractory) OR hormone-refractory) OR hormone resistant) OR hormone-resistant  | 646.507            |
| #17    | Search hormone-resistant   | 621                |
| #16    | Search hormone resistant   | 19.535             |
| #15    | Search hormone-refractory  | 2.525              |
| #14    | Search hormone refractory  | 9.081              |
| #13    | Search castration-resistant  | 1.511              |
| #12    | Search castration resistant  | 2.168              |
| #11    | Search bony metastas*  | 735                |
| #10    | Search advanced  | 288.874            |
| #9     | Search Neoplasm Metastasis[Mesh]   | 147.800            |
| #8     | Search metasta*  | 364.377            |
| #7     | Search bone metastas*  | 10.354             |
| #6     | Search (((prostatic cancer) OR prostatic carcinom*) OR Prostatic Neoplasms[Mesh]) OR prostate cancer) OR prostate carcinom*  | 112.142            |
| #5     | Search prostate carcinom*  | 5.999              |
| #4     | Search prostate cancer   | 111.013            |

|    |                                  |        |
|----|----------------------------------|--------|
| #3 | Search Prostatic Neoplasms[Mesh] | 85.908 |
| #2 | Search prostatic carcinom*       | 5.685  |
| #1 | Search prostatic cancer          | 91.038 |

Tabelle 17: Verwendete Suchsyntax in der Datenbank EMBASE

| Nummer | Suchbegriffe  | Anzahl der Treffer |
|--------|---|--------------------|
| #22    | #6 AND #18 AND #21  | 1.536              |
| #21    | #19 OR #20  | 289.562            |
| #20    | 'randomized controlled trial':pt AND [embase]/lim                                   | 0                  |
| #19    | 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' AND [embase]/lim | 289.562            |
| #18    | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17              | 708.751            |
| #17    | 'hormone-resistant' AND [embase]/lim  | 691                |
| #16    | 'hormone resistant' AND [embase]/lim  | 691                |
| #15    | 'hormone-refractory' AND [embase]/lim   | 2.948              |
| #14    | 'hormone refractory' AND [embase]/lim   | 2.948              |
| #13    | 'castration-resistant' AND [embase]/lim   | 3.454              |
| #12    | 'castration resistant' AND [embase]/lim   | 3.454              |
| #11    | bony AND metastas* AND [embase]/lim   | 1.846              |
| #10    | advanced AND [embase]/lim   | 352.402            |
| #9     | 'neoplasm metastasis'/exp AND [embase]/lim  | 297.112            |
| #8     | metasta* AND [embase]/lim   | 403.838            |
| #7     | bone AND metastas* AND [embase]/lim   | 74.855             |
| #6     | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5  | 133.464            |
| #5     | prostate AND carcinom* AND [embase]/lim   | 44.920             |
| #4     | 'prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer' AND [embase]/lim                         | 123.378            |
| #3     | 'prostatic neoplasms'/exp AND [embase]/lim  | 120.775            |
| #2     | prostatic AND carcinom* AND [embase]/lim  | 13.800             |
| #1     | 'prostatic cancer'/exp OR 'prostatic cancer' AND [embase]/lim                       | 118.410            |

Tabelle 18: Verwendeter Suchsyntax in der Datenbank Cochrane Library

| Nummer | Suchbegriffe  | Anzahl der Treffer |
|--------|---|--------------------|
| #1     | prostatic cancer (Word variations have been searched) | 3.157              |
| #2     | prostatic carcinom*                                   | 604                |
| #3     | prostate cancer                                       | 5.298              |

|     |   |         |
|-----|---|---------|
| #4  | MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees                | 2.960   |
| #5  | prostate cancer   | 5.298   |
| #6  | prostate carcinom*  | 1.573   |
| #7  | #2 or #3 or #4 or #5 or #6  | 5.751   |
| #8  | bone metastas*  | 1.399   |
| #9  | metasta*  | 12.707  |
| #10 | MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees                | 3.508   |
| #11 | advanced  | 26.117  |
| #12 | bony metastas*  | 68      |
| #13 | castration resistant  | 77      |
| #14 | castration-resistant  | 72      |
| #15 | hormone refractory  | 454     |
| #16 | hormone-refractory  | 273     |
| #17 | hormone resistant   | 523     |
| #18 | hormone-resistant   | 70      |
| #19 | #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 | 36.141  |
| #20 | randomized controlled trial*  | 426.515 |
| #21 | MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees        | 40      |
| #22 | #20 or #21  | 426.515 |
| #23 | #7 and #19  | 2.214   |
| #24 | #22 and #23   | 1.725   |

Tabelle 19: Verwendete Suchsyntax in der Datenbank CRD

| Nummer | Suchbegriffe  | Anzahl der Treffer |
|--------|---|--------------------|
| 1      | (prostatic cancer)                                    | 22                 |
| 2      | (prostatic carcinom*)                                 | 9                  |
| 3      | MeSH DESCRIPTOR Prostatic Neoplasms EXPLODE ALL TREES | 481                |
| 4      | (prostate cancer)                                     | 522                |
| 5      | (prostate carcinom*)                                  | 24                 |
| 6      | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5                            | 602                |
| 7      | (bone metastas*)                                      | 87                 |
| 8      | (metasta*)  | 1.669              |
| 9      | (advanced)  | 1.932              |
| 10     | (bony metastas*)                                      | 5                  |

|    |   |        |
|----|---|--------|
| 11 | (castration resistant)  | 16     |
| 12 | (castration-resistant)  | 16     |
| 13 | (hormone refractory)  | 31     |
| 14 | (hormone-refractory)  | 31     |
| 15 | (hormone resistant)   | 6      |
| 16 | (hormone-resistant)   | 6      |
| 17 | MeSH DESCRIPTOR Neoplasm Metastasis EXPLODE ALL TREES                   | 491    |
| 18 | #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17  | 3.209  |
| 19 | (randomized controlled trial*)  | 10.798 |
| 20 | MeSH DESCRIPTOR Randomized Controlled Trials as Topic EXPLODE ALL TREES | 8.669  |
| 21 | MeSH DESCRIPTOR Randomized Controlled Trial EXPLODE ALL TREES           | 37     |
| 22 | #19 OR #20 OR #21   | 10.814 |
| 23 | #6 AND #18  | 177    |
| 24 | #18 AND #23   | 177    |