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-D-094)

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	. 2
Tabellenverzeichnis	.3
Abbildungsverzeichnis	. 4
Modul 1	. 5
Modul 2	. 6
2.4 Referenzliste für Modul 2	. 6
Modul 3	.7
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2	
Modul 4	.8
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	
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</endpunkt>	49
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	50
Anhang 1: Suchstrategie und Dokumentation der systematischen Literaturrecherche	52

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=""></endpunkt>	. 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

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 1-4	Stand: 31.01.201
Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.01.2014 eingereich	hten
Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2014-01-D-094	

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnisse der Erst- und Zweitselektion in der systematischen	
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 223 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	Subg	ruppenanalyse	für Gesamtü	iberleben (ITT	Γ)				
BC1-06 (14. Oktober 2010)		Anzahl Ere Patiente		(Ra-2	Hazard Ratio 223 + BSC/Placeb		Median (
	Subgruppen-Variable	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions- test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	36 /139 (25,9%)	31 /65 (47,7%)	0,485	0,300	0,784	16,9 (12,5; NE)	11,2 (7,3;15,7)	0,0803
	≥65 Jahre	155 /402 (38,6%)	92 /208 (45,3%)	0,772	0,596	1,000	13,1 (11,7; 14,9)	11,1 (8,9;13,5)	
	Gewicht								
	<80 kg	96 /233 (41,2%)	48 /114 (42,1%)	0,797	0,563	1,128	12,1 (10,1; 14,0)	9,5 (7,2; 20,0)	0,1168
	80 - <100 kg	75 /238 (31,5%)	54 /117 (46,2%)	0,682	0,480	0,970	15,8 (12,5; 17,0)	12,9 (8,6; 15,7)	
	≥100 kg	19 /66 (28,8%)	19 /35 (54,3%)	0,454	0,239	0,862	16,4 (11,3; NE)	11,4 (8,7; 13,2)	
	BMI								
	<30 kg/m²	144 /384 (37,5%)	86 /184 (46,7%)	0,701	0,536	0,916	12,5 (11,7; 14,9)	9,6 (8,4; 12,6)	0,7053
	≥30 kg/m²	39 /132 (29,5%)	30 /71 (42,3%)	0,635	0,393	1,023	16,1 (13,7; NE)	13,2 (10,4; 16,1)	
	ALP								
	<220 U/L	90 /305 (29,5%)	58/147 (39,5%)	0,691	0,497	0,962	16,1 (14,7; 18,0)	13,5 (11,2; 16,4)	0,9055

Stand: 31.01.2014

≥220 U/L	101 /236 (42,8%)	65 /121 (53,,7%)	0,688	0,504	0,941	11,3 (9,9; 12,5)	8,7 (6,9; 10,4)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	60 / 220 (27,3%)	47/111 (42,3%)	0,582	0,397	0,853	15,3 (12,3; NE)	11,2 (8,6; 16,4)	0,313
Nein	131 /321 (40,8%)	76/157 (48,4%)	0,752	0,566	0,998	12,5 (11,5; 15,4)	11,1 (8,5; 13,5)	
Frühere Docetaxel- Therapie								
Ja	120 /314 (38,2%)	75 /156 (48,1%)	0,755	0,565	1,009	12,5 (11,7; 15,3)	11,4 (9,1; 13,8)	0,377
Nein	71 / 227 (31,3%)	48 /112 (42,9%)	0,611	0,423	0,882	15,8 (13,1; 18,0)	9,7 (7,2; 12,9)	
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	155 /467 (33,2%)	101/229 (44,1%)	0,671	0,522	0,863	14,7 (13,1; 16,6)	12,0 (9,1; 13,7)	0,385
≥2	36 /72 (50,0%)	21/38 (55,3%)	0,843	0,490	1,448	10,1 (7,0; 12,3)	7,9 (5,6; 11,6)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn ^a								
1	11 /88 (12,5%)	6 /33 (18,2%)	0,776	0,287	2,100	NE	NE	0,708
2	91 /235 (38,7%)	56 /129 (43,4%)	0,719	0,515	1,004	12,0 (10,4; 14,9)	11,4 (8,6; 12,9)	
3	69 /169 (40,8%)	49 /80 (61,3%)	0,616	0,427	0,888	12,3 (10,3; 15,3)	9,1 (7,0; 11,2)	

Stand: 31.01.2014

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

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

Studie	Subg	ruppenanalyse	für SSE (IT	Γ)					
BC1-06 (14. Oktober 2010)		Anzahl Ere Patiente		(Ra-2	Hazard Ratio 23 + BSC/Placeb	o + BSC)	Median (K		
	Subgruppen-Variable	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions- test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	40 / 139 (28,8%)	22 / 65 (33,8%)	0,674	0,400	1,137	12,7 (8,4; 19,6)	7,2 (4,6; NE)	0,8658
	≥65 Jahre	92 / 402 (22,9%)	60 / 203 (29,6%)	0,588	0,424	0,816	18,5 (12,2; NE)	9,0 (7,9; 17,5)	
	Gewicht								
	<80 kg	54 / 233 (23,2%)	38 / 114 (33,3%)	0,484	0,318	0,736	13,0 (11,0; NE)	7,9 (5,4; 17,5)	0,1081
	80 - <100 kg	60 / 238 (25,2%)	34 / 117 (29,1%)	0,727	0,477	1,108	12,7 (9,2; NE)	11,2 (6,7; NE)	
	≥100 kg	18 / 66 (27,3%)	9 / 35 (25,7%)	0,841	0,370	1,909	10,9 (8,9; 19,6)	9,8 (7,2; NE)	
	BMI								
	<30 kg/m²	102 / 384 (26,6%)	57 / 184 (31,0%)	0,651	0,470	0,901	12,9 (11,0; 18,5)	8,4 (6,7; NE)	0,9425
	≥30 kg/m²	27 / 132 (20,5%)	20 / 71 (28,2%)	0,614	0,343	1,096	NE	9,0 (7,2; NE)	
	ALP								
	<220 U/L	70 / 305 (23,0%)	52 / 147 (35,4%)	0,512	0,357	0,735	13,5 (12,2; NE)	8,1 (6,7; 17,5)	0,1023
	≥220 U/L	62 / 236 (26,3%)	30 / 121 (24,8%)	0,828	0,534	1,284	12,7 (9,3; NE)	NE	

Stand: 31.01.2014

Ja	37 / 220 (16,8%)	32 / 111 (28,8%)	0,464	0,288	0,748	17,0 (17,0; NE)	8,1 (7,8; NE)	0,12
Nein	95 / 321 (29,6%)	50 / 157 (31,8%)	0,715	0,507	1,009	11,0 (9,3; 13,0)	8,4 (6,4; 17,5)	
Frühere Docetaxel- Therapie								
Ja	87 / 314 (27,7%)	56 / 156 (35,9%)	0,561	0,399	0,788	13,0 (11,0; 19,6)	7,8 (6,4; 10,2)	0,4
Nein	45 / 227 (19,8%)	26 / 112 (23,2%)	0,730	0,450	1,186	17,0 (10,9; NE)	17,5 (7,9; NE)	•
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	122 / 467 (26,1%)	71 / 229 (31,0%)	0,663	0,494	0,890	12,9 (11,0; 19,6)	9,0 (7,8;, NE)	0,11
≥2	10 / 72 (13,9%)	11 / 38 (28,9%)	0,343	0,143	0,824	17,0 (17,0; NE)	6,5 (3,6; NE)	
Schweregrad der Erkrankung zu Beginn ^a								
1	23 / 88 (26,1%)	10 / 33 (30,3%)	0,991	0,466	2,108	13,0 (9,2; 18,5)	17,5 (6,7; NE)	0,49
2	51 / 235 (21,7%)	44 / 129 (34,1%)	0,432	0,287	0,649	12,9 (11,8; NE)	7,9 (5,8; 10,2)	
3	51 / 169 (30,2%)	26 / 80 (32,5%)	0,716	0,444	1,155	12,2 (9,0; NE)	6,5 (5,3; NE)	
4	7 / 48 (14,6%)	2 / 26 (7,7%)	1,524	0,307	7,568	17,0 (NE; NE)	NE	

Stand: 31.01.2014

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

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

Studie	Subg	ruppenanalyse	für '' Zeit bi	s zum Start ei	ner ersten nachfo	olgenden Tumort	herapie'' (ITT)			
BC1-06 (14. Oktober 2010)		Anzahl Ere Patiente		(Ra-2	Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate) (KI)		
	Subgruppen-Variable	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions- test; p-Wert*	
	Alter									
	<65 Jahre	35 / 139 (25,2%)	16 / 65 (24,6%)	0,794	0,438	1,441	10,0 (8,8; 13,2)	9,8 (6,7; NE)	0,8204	
	≥65 Jahre	57 / 402 (14,2%)	29 / 203 (14,3%)	0,762	0,486	1,192	NE	NE		
	Gewicht									
	<80 kg	39 / 233 (16,7%)	19 / 114 (16,7%)	0,774	0,446	1,341	12,6 (10,8; NE)	12,6 (10,1; NE)	0,9981	
	80 - <100 kg	43 / 238 (18,1%)	22 / 117 (18,8%)	0,738	0,441	1,235	15,9 (12,3; NE)	NE		
	≥100 kg	8 / 66 (12,1%)	4 / 35 (11,4%)	0,858	0,257	2,864	NE	NE		
	BMI									
	<30 kg/m²	65 / 384 (16,9%)	32 / 184 (17,4%)	0,693	0,453	1,059	13,2 (12,6; NE)	12,6 (10,1; NE)	0,7322	
	≥30 kg/m²	22 / 132 (16,7%)	12 / 71 (16,9%)	0,838	0,414	1,696	15,9 (12,3; NE)	NE		
	ALP									
	<220 U/L	57 / 305 (18,7%)	27 / 147 (18,4%)	0,852	0,539	1,348	13,2 (12,9; NE)	12,6 (10,8; NE)	0,6328	
	≥220 U/L	35 / 236	18 / 121	0,667	0,377	1,183	12,6 (12,3; NE)	12,0 (9,8; NE)		

Stand: 31.01.2014

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

Stand: 31.01.2014

Ja	91 / 529 (17,2%)	45 / 266 (16,9%)	0,788	0,551	1,127	13,2 (12,5; NE)	12,6 (11,0; NE)	0,9842
Nein	1 / 12 (8,3%)	0/2 (0%)	1273713	0,000	NE	NE	NE	
Opiattherapie zu Beginn								
Ja (WHO 2-3)	46 / 294 (15,6%)	25 / 142 (17,6%)	0,611	0,374	0,997	13,2 (12,3; NE)	12,0 (10,3; NE)	0,1570
Nein (WHO 0-1)	46 / 247 (18,6%)	20 / 126 (15,9%)	1,025	0,605	1,736	15,9 (11,5; NE)	NE	
Ethnie								
Kaukasier	85 / 507 (16,8%)	42 / 252 (16,7%)	0,754	0,520	1,092	15,9 (12,5; NE)	NE	0,3741
Andere	7 / 34 (20,6%)	3 / 16 (18,8%)	1,446	0,360	5,807	12,9 (8,2; 12,9)	12,6 (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	Subg	ruppenanalyse	für ''Zeit bis	is zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS'' (ITT)						
BC1-06 (14. Oktober 2010)		Anzahl Ere Patiente		(Ra-2	Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate) (KI)		
	Subgruppen-Variable	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions- test; p-Wert*	
	Alter									
	<65 Jahre	25 / 139 (18,0%)	19 / 65 (29,2%)	0,585	0,321	1,064	17,1 (16,3; NE)	18,4 (6,9; NE)	0,5272	
	≥65 Jahre	78 / 402 (19,4%)	50 / 203 (24,6%)	0,650	0,455	0,928	18,6 (13,8 ; NE)	13,1 (8,6; 20,7)		
	Gewicht									
	<80 kg	43 / 233 (18,5%)	27 / 114 (23,7%)	0,610	0,376	0,990	18,6 (12,4; NE)	18,4 (7,4; NE)	0,5168	
	80 - <100 kg	49 / 238 (20,6%)	29 / 117 (24,8%)	0,811	0,511	1,286	17,0 (13,2; NE)	16,8 (12,6; NE)		
	≥100 kg	11 / 66 (16,7%)	12 / 35 (34,3%)	0,335	0,142	0,793	19,8 (12,4 ; NE)	8,6 (6,1;13,1)		
	BMI									
	<30 kg/m²	81 / 384 (21,1%)	49 / 184 (26,6%)	0,684	0,478	0,977	16,3 (13,2; 19,8)	16,8 (7,7 ; NE)	0,2382	
	≥30 kg/m²	16 / 132 (12,1%)	18 / 71 (25,4%)	0,417	0,212	0,819	NE	13,1 (8,1; NE)		

Stand: 31.01.2014

ALP	52 / 305	30 / 147	0,762	0,486	1,196	18,6	NE	0,281
<220 U/L	(17,0%)	(20,4%)	0,702	3,100	1,120	(17,0; NE)	1,2	0,20
≥220 U/L	51 / 236	39 / 121	0,527	0,347	0,801	13,8	8,1	
_220 O/E	(21,6%)	(32,2%)				(11,8; NE)	(6,3; 18,4)	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten								
Ja	32 / 220	26 / 111	0,487	0,289	0,820	17,1	NE	0,361
	(14,5%)	(23,4%)				(17,0; NE)		
Nein	71 / 321	43 / 157	0,722	0,494	1,055	16,3	13,1	
	(22,1%)	(27,4%)				(13,2; NE)	(8,6; 20,7)	
Frühere Docetaxel- Therapie								
Ja	67 / 314	46 / 156	0,623	0,427	0,908	16,3	13,1	0,815
	(21,3%)	(29,5%)				(12,7; 19,8)	(8,1; 20,7)	
Nein	36 / 227	23 / 112	0,665	0,394	1,124	NE	NE	
- 12-22	(15,9%)	(20,5%)						
ECOG-PS zum Therapiebeginn								
0 bis 1	100 / 467	66 / 229	0,630	0,462	0,861	17,0	13,1	0,818
	(21,4%)	(28,8%)				(13,8; NE)	(8,6; 20,7)	
≥2	3 / 72	3 / 38	0,532	0,103	2,755	NE	NE	
_	(4,2%)	(7,9%)						
Schweregrad der								
Erkrankung zu								
Beginn ^a								

Stand: 31.01.2014

	12 / 88	6 / 33	0,955	0,346	2,633	NE	NE	0,9289
1	(13,6%)	(18,2%)	0,933	0,540	2,033	NE	NE	0,9289
	(13,0%)	(18,2%)						
2	43 / 235	32 / 129	0,622	0,391	0,989	16,3	16,8	
Z	(18,3%)	(24,8%)				(13,8; NE)	(8,1; 20,7)	
3	37 / 169	29 / 80	0,454	0,277	0,745	18,6	7,7	
3	(21,9%)	(36,3%)	-, -	,		(12,7; NE)	(6,2;13,1)	
1	11 / 48	2 / 26	2,609	0,576	11,814	12,4	NE	
4	(22,9%)	(7,7%)	_,	2,2	,	(10,6; NE)		
Schmerzen zu Beginn								
	102 / 529	69 / 266	0,638	0,470	0,866	17,1	16,8	0,9807
Ja	(19,3%)	(25,9%)	3,223	,,	2,222	(14,2; NE)	(12,6; 20,7)	3,2 3 3 1
Nein	1 / 12	0 / 2	NE	NE	NE	NE	NE	
Ttem	(8,3%)	(0,0%)						
Opiattherapie zu								
Beginn								
Ja (WHO 2-3)	46 / 294	32 / 142	0,596	0,378	0,941	18,6	16,8	0,4978
	(15,6%)	(22,5%)				(14,2; NE)	(13,1; NE)	
Nein (WHO 0-1)	57 / 247	37 / 126	0,686	0,453	1,039	17,0	13,1	
1.011 (1110 0-1)	(23,1%)	(29,4%)				(13,8; NE)	(8,1; NE)	
Ethnie								
Kaukasier	98 / 507	67 / 252	0,613	0,449	0,837	17,1	13,1	0,3967
	(19,3%)	(26,6%)				(14,2; NE)	(12,6; 20,7)	
Andere	5 / 34	2 / 16	1,145	0,222	5,918	NE	NE	
	(14,7%)	(12,5%)						

Tabelle 5: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subg								
BC1-06 (14. Oktober 2010)		Anzahl Ere Patiente		Hazard Ratio (Ra-223 + BSC/Placebo + BSC)			Median (Monate) (KI)		
	Subgruppen-Variable	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Schätzung	Unteres Limit 95%-KI	Oberes Limit 95%-KI	Ra- 223 + BSC	Placebo +BSC	Interaktions- test; p-Wert*
	Alter								
	<65 Jahre	78 / 139 (56,1%)	47 / 65 (72,3%)	0,636	0,441	0,918	4,0 (2,9;6,1)	2,9 (1,6;3,7)	0,1323
	≥65 Jahre	267 / 402 (66,4%)	143 / 203 (70,4%)	0,832	0,679	1,020	3,6 (3,2;4,4)	3,1 (2,6;3,8)	
	Gewicht								
	<80 kg	144 / 233 (61,8%)	69 / 114 (60,5%)	0,885	0,663	1,182	4,1 (3,5;5,1)	3,5 (2,3;4,6)	0,5269
	80 - <100 kg	152 / 238 (63,9%)	92 / 117 (78,6%)	0,692	0,533	0,899	3,5 (2,6;5,3)	2,9 (2,3;3,5)	
	≥100 kg	46 / 66 (69,7%)	27 / 35 (77,1%)	0,857	0,530	1,385	2,5 (1,8;4,2)	2,8 (1,5;5,2)	
	BMI								
	<30 kg/m²	242 / 384 (63,0%)	127 / 184 (69,0%)	0,755	0,608	0,936	4,2 (3,5;5,0)	3,0 (2,6;3,7)	0,5787
	≥30 kg/m²	88 / 132 (66,7%)	53 / 71 (74,6%)	0,847	0,601	1,193	2,6 (2,3;4,2)	3,2 (2,3;4,7)	

Stand: 31.01.2014

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

Stand: 31.01.2014

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

aufgeführten Subgruppenanalysen Die Modul 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

	Einschlusskriterien	Kürzel für Ausschlusskriterien (Beispiele)
Patientenpopulation	Erwachsene Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom oder metastasiertem hormonrefraktärem Prostatakarzinom	A1 (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 (z. B. beide Arme der Studien mit Docetaxel und Estramustin mit verschiedenen Dosierungsschemen)
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse Grad ≥3 oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen - Docetaxel-Toxizität	A3 (nur Daten zur Lebensqualität wurden berichtet)
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT) Phase II, III oder IV	A4 (z. B. RCT Phase 1)
Publikationsjahr	2003 bis 2013	A5 (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.

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.01.2014 eingereichten Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2014-01-01-D-094

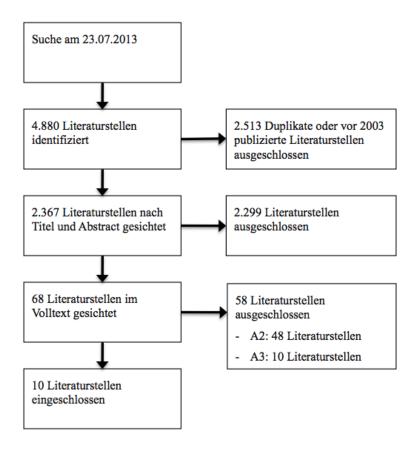


Abbildung 1: Ergebnisse der Erst- und Zweitselektion in der systematischen Literaturrecherche¹

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. BJU Int. 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. J Clin Oncol. 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. J Clin Oncol. 2013;31(14):1740-7. Epub 10.04.13.

_

¹ 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. Anticancer Res. 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. Lancet Oncol. 2013;14(2):117-24. Epub 09.01.13.
- Kelly WK, Halabi S, Carducci M, George D, Mahoney JF, Stadler WM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial comparing docetaxel and prednisone with or without bevacizumab in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: CALGB 90401. J Clin Oncol. 2012;30(13):1534-40. Epub 29.03.12.
- 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. J Clin Oncol. 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. J Clin Oncol. 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. The Lancet Oncology. 2013;14(8):760-8.
- Tannock IF, Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med [Internet]. 2004 [cited E; (15):[1502-12 pp.]. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/962/CN-00491962/frame.html;http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa040720.

Datenextraktion

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der Datenextraktion veranschaulicht. Tabelle 8 stellt die wichtigsten Informationen zur Patientenpopulation, Intervention und Studiendesign der eingeschlossen 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

Literatur- stellen	Studiendesign	Interventionen	Indikation	Anzahl der randomisierten Patienten
Caffo et al. 2008 (1)	RCT Phase II	Arm 1: Docetaxel 70 mg/m² am Tag 1 Arm 2: Docetaxel 70 mg/m² am Tag 2 + Estramustin 3 mal täglich mit einer Tagesdosis von 840 mg, an Tagen 1 bis 5	mHRPC	Arm 1: 49 Arm 2: 46
Chi et al. 2010 (2)	RCT Phase II	Arm 1: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen und Prednison 5 mg 2 mal täglich Arm 2: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, Prednison 5 mg 2 mal täglich und OGX-011 640 mg wöchentlich	mCRPC	Arm 1: 41 Arm 2: 41
Fizazi et al. 2013 (3)	RCT Phase III	Arm 1: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, Prednison/Prednisolon 5 mg 2 mal täglich und Zibotentan 10 mg Arm 2: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, Prednison/Prednisolon 5 mg 2 mal täglich und Placebo	mCRPC	Arm 1: 524 Arm 2: 528
Hervonen et al. 2012 (4)	RCT Phase III, vorgeplante Sicherheits- analyse	Arm 1: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen und Predison 10 mg täglich Arm 2: Docetaxel 50 mg/m² alle 2 Wochen und Predison 10 mg täglich	mHRPC	Arm 1: 79 Arm 2: 79
Kellokumpu- Lehtinen et al. 2013 (5)	RCT Phase III	Arm 1: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen und Predison 10 mg täglich Arm 2: Docetaxel 50 mg/m² alle 2 Wochen und Predison 10 mg täglich	mCRPC	Arm 1: 176 Arm 2: 170
Kelly et al. 2012 (6)	RCT Phase III	Arm 1: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich und Bevacizumab 15 mg/kg alle 3 Wochen Arm 2: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich und Placebo	mCRPC	Arm 1: 524 Arm 2: 526
Machiels et al. 2008 (7)	RCT Phase II	Arm 1: Docetaxel 35 mg/m² am Tag 2 und 9. alle 3 Wochen und Prednison 10 mg täglich Arm 2: Docetaxel 35 mg/m² 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 Arm 2: 75
Scher et al.	RCT Phase III	Arm 1: ASCENT (Docetaxel 36 mg/m ² ,	mCRPC	Arm 1: 477

Literatur- stellen	Studiendesign	Interventionen	Indikation	Anzahl der randomisierten Patienten
2011 (8)		45 μg DN-101 für 3 Wochen von 4 Wochen) Arm 2: Docetaxel 75 mg/m² und Prednison 5 mg 2 mal täglich		Arm 2: 476
Tannock et al. 2013 (9)	RCT Phase III	Arm 1: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, Predison 5 mg 2 mal täglich und Aflibercept 6 mg/kg Arm 2: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, Predison 5 mg 2 mal täglich und Placebo	mCRPC	Arm 1: 612 Arm 2: 612
Tannock et al. 2004 (10)	RCT Phase III	Arm 1: Mitoxantron 12 mg/m² alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich Arm 2: Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich Arm 3: Docetaxel 30 mg/m² für 5 von 6 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich	mHRPC	Arm 1: 337 Arm 2: 335 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) (ALSYMPC A)
Intervention im Studienarm	Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen und Prednison 5 mg 2 mal täglich	Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, Prednison/Pr ednisolon 5 mg 2 mal täglich und Placebo	Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen und Predison 10 mg täglich	Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen und Predison 5 mg 2 mal täglich und Placebo	Docetaxel 35 mg/m² am Tag 2 und 9. alle 3 Wochen und Prednison 10 mg täglich	Docetaxel 75 mg/m² und Prednison 5 mg 2 mal täglich	Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen, Predison 5 mg 2 mal täglich und Placebo	Docetaxel 75 mg/m² 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 ≥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 ≥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 ≥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) (ALSYMPC A)
Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit ≥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 mindesten 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 mindesten 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 mindesten 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 mindesten 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	-	-	-	-	-	-

Stand: 31.01.2014

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.01.2014 eingereichten Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2014-01-01-D-094

Anteil der Patienten mit mindesten einem unerwünschten Ereignis	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)
in %	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.

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

Anteil der Patienten mit mindesten 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)	Machi els et al. 2008 (7)	Scher et al. 2011 (8)	Tanno ck et al. 2013(9	Tanno ck et al. 2004(1 0)	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
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
Rückenmarkkompression	-	-	-	-	-	-	-	-	-	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 mindesten 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)	Machi els et al. 2008 (7)	Scher et al. 2011 (8)	Tanno ck et al. 2013(9	Tanno ck et al. 2004(1 0)	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 mindesten 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)	Machi els et al. 2008 (7)	Scher et al. 2011 (8)	Tanno ck et al. 2013(9	Tanno ck et al. 2004(1 0)	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 Hämoglobinkonzentrtaion	-	7	-	-	-	-	-	-	-	-
Niedrige Neutrophilkonzentrtaion	-	-	-	-	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	-	-

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.01.2014 eingereichten

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

Anteil der Patienten mit mindesten 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)	Machi els et al. 2008 (7)	Scher et al. 2011 (8)	Tanno ck et al. 2013(9	Tanno ck et al. 2004(1 0)	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 fortgeschritteneren Stadium befand, da es schon Docetaxel erhalten hatte, oder sich in einem prognostisch ungünstigeren Allgemeinzustand befand, der es zum überwiegenden Teil nicht mehr erlaubte, diese Patienten mit Docetaxel zu behandeln, werden verglichen mit Daten von RCTs mit Docetaxel, die eben noch keine Docetaxel-Vortherapie erhalten hatten bzw. die für eine Docetaxel-Therapie geeignet waren (firstline Therapie mit Docetaxel). In der TAX-327-Studie für die Zulassung von Docetaxel war der Vergleich des Gesamtüberlebens der beiden zusammengefassten Docetaxel-Therapiearme (dreiwöchentlich und wöchentlich) mit dem Mitoxantron-Kontrollarm der primäre Endpunkt (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 Mitoxantrom-Arms 16,5 Monate. Zwischen dem dreiwöchentlichen

Docetaxel-Arm und dem Mitoxantron-Arm ergibt sich also eine Differenz der Median-Werte von 2,4 Monaten (entsprechend einer Verbesserung um 14,5%) zugunsten von Docetaxel. Ein Potenzial zu einem Bias ist bei dieser Studie nicht ausgeschlossen, da diese Studie nicht doppelt verblindet durchgeführt wurde.

In der ALSYMPCA-Studie (BC1-06) wurde im primären Endpunkt Gesamtüberleben Ra-223+BSC mit Placebo + BSC verglichen, wobei sich eine HR von 0,695 (95%-KI: 0,581 – 0,832 p=0,00007) zugunsten von Ra-223 ergab. Ra-223 + BSC verbesserte damit das mediane Gesamtüberleben von 11,3 auf 14,9 Monate um 3,6 Monate (entsprechend einer Verbesserung um 21,2%). Die Mediane dieser Studie lassen sich nicht direkt mit den Medianen der TAX-327-Studie vergleichen, weil es sich bei der ALSYMPCA-Studie um ein prognostisch deutlich ungünstigeres, weiter fortgeschrittenes Patientenkollektiv handelt, das in 57% bereits eine Docetaxel-Vortherapie erhalten hatte. Dagegen kann man anhand der Hazard Ratios den Therapieeffekt erkennen, auch wenn ein formalisierter statistischer indirekter Vergleich wegen der fehlenden Gleichheit der Kontrollarme nicht durchführbar ist. Der Einwand, dass die TAX-327-Studie eine aktive Vergleichssubstanz, Mitoxantron, im Kontrollarm hatte, während die ALSYMPCA-Studie mit Placebo verglich, ist nicht entscheidend, da es keinen Nachweis nach EbM gibt, der für Mitoxantron einen Überlebensvorteil dokumentiert (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 viszeralen Metastasen aber teilweise kleine Lymphknotenmetastasen aufweist. Dies gilt auch für die Betrachtung der Subgruppe der ALSYMPCA-Studie, die vor der Studientherapie mit Ra-223 keine Docetaxel-Therapie erhalten hatte, da diese Patienten zumeist für Docetaxel ungeeignet waren; diese Subgruppe wies eine HR von 0,74 (95%-KI: 0,56; 0,99) auf (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 veröffentlich 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-233+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 ≥3 und SUE während der Ra-223-Therapie höher als während der Docetaxel-Therapie. Dies ist erstaunlich, da Ra-223 in der Studie BC1-06 eine signifikant niedrigere Rate an UE Grad >3 und SUE jeweils gegenüber Placebo zeigte (58,2% vs. 65,4% und 46,8% vs. 60,1% jeweils). Da die Placebo-Behandlung keine Toxizität hat, ergibt sich daraus, dass der weit überwiegende Teil dieser UE Grad ≥3 und SUE auf dem Krankheitsstadium, aber nicht auf der Therapie in dieser Studie beruht. Die Rate der UE, UE Grad ≥3, SUE, UE mit Studienabbruch und liegt in der Placebo-Gruppe der Studie BC1-06 jeweils höher als in den gepoolten Daten für Docetaxel (96,3% vs. 95,72%; 65,4% vs. 53,29%; 60,1% vs. 31,83%; 20,6% vs. 17,09%). In all diesen 4 UE-Kategorien lag die Rate in der Ra-223-Gruppe zumindest numerisch, in 3 Kategorien sogar signifikant, niedriger als in der Placebo-Gruppe innerhalb der Studie BC1-06, was bedeutet, dass Ra-223 bestimmte UE verhindert, insbesondere skelettale Ereignisse und deren Komplikationen sowie Schmerzen. Dies verdeutlicht, dass es sich in den Tabellen 4-66, 4-67 und 4-68 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 ≥3 gegenüber 17,3% (52/301) Patienten in der Placebo + BSC-Gruppe. Dagegen zeigte die randomisierte, doppelverblindete placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Docetaxel u. Prednison + Bevacizumab vs. Docetaxel u. Prednison (CALGB 90401), dass in der Kontrollgruppe mit Docetaxel + Prednison 56,2% (284/505) ein therapiebedingtes UE vom Grad ≥3 hatten (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 ≥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 beträchtliche Anzahl qualitativ verschiedenartiger. 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.

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 Docetaxel Studien	Gepoolter Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE mit Docetaxel n/N (%)	Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE in der ALSYMPCA-Studie mit Ra-223 n/N (%) (11)
UE				
(3, 8, 9)	3	0,0023	1519/1587 (95,72%)	558/600 (93%)
SUE				
(3, 7, 8, 10)	4	<0,0001	444/1395 (31,83%)	281/600 (47%)
UE (Studienabbruch) (2, 3, 5, 6, 8-10)	7	<0,0001	455/2662 (17,09%)	99/600 (16%)
UE Grad ≥ 3				
(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 mindesten einem UE mit Docetaxel n/N (%)	Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE in der ALSYMPCA-Studie mit Ra-223 n/N (%) (11)
Alopezie (1, 3, 8-10)	5	<0,0001	892/1980 (45,05%)	-
Anämie (3, 5, 8)	3	<0,0001	378/1177 (32,12%)	187/600 (31%)
Anorexie (1, 8, 10)	3	0,0012	178/857 (20,77%)	102/600 (17%)
Veränderung des Geschmacksempfind ens (1, 10)	2	0,9599	69/381 (18,11%)	-
Obstipation (1, 3)	2	0,9247	132/574 (23,00%)	108/600 (18%)
Diarrhö (1-3, 5, 8-10)	7	0,0008	783/2197 (35,64%)	151/600 (25%)
Dyspnoe (8, 10)	2	0,4581	131/808 (16,21%)	49/600 (8%)
Epistaxis (8-10)	3	0,0048	93/1406 (6,61 %)	-

Fatigue (1-3, 5, 8, 10)	6	<0,0001	820/1599 (51,28%)	154/600 (26%)
Febrilen Neutropenie (2, 3, 5, 10)	4	<0,0001	56/1074 (5,21%)	-
Fieber (1, 2, 9)	3	0,2316	70/688 (10,17%)	38/600 (6%)
Kopfschmerzen (3, 9)	2	0,0073	116/1123 (10,33%)	-
Entzündung (1, 5)	2	0,0005	75/225 (33,33%)	-
Leukopenie (2, 3, 5)	3	<0,0001	181/742 (24,39%)	-
Myalgie (2, 5, 8, 10)	4	<0,0001	165/1025 (16,10%)	-
Nagelveränderungen (1, 9, 10)	3	0,0303	261/979 (26,66%)	-
Übelkeit (1-3, 5, 8)	5	<0,0001	475/1267 (37,49%)	213/600 (36%)
Übelkeit und Erbrechen (9, 10)	2	0,0025	330/930 (35,48%)	-
Neuropathie (sensorisch) (2, 8, 10)	3	<0,0001	154/849 (18,14%)	-
Neutropenie (2, 3, 5, 8)	4	<0,0001	363/1218 (29,80%)	30/600 (5%)
Ödem (1, 9)	2	0,004	168/647 (25,97%)	-
Peripheres Ödem (3, 8, 10)	3	<0,0001	366/1333 (27,46%)	76/600 (13%)
Stomatitis (8, 10)	2	0,2998	147/808 (18,19%)	-
Thrombozytopenie (2, 5)	2	0,1334	27/217 (12,44%)	69/600 (12%)
Erbrechen (1-3, 5, 8)	5	0,0006	215/1267 (16,97%)	111/600 (18%)
- : keine Angabe zu U	E, die in wen	iger als 5% der Pa	tienten in beiden Studiengr	ruppen 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 mindesten einem UE mit Grad 3 und 4 n/N (%)	Anzahl (Anteil in %) der Patienten mit mindesten einem UE in der ALSYMPCA-Studie n/N (%) (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%)

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 kastrationsresistentem Prostatakarzinom, von Erwachsenen mit 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=""></studie>	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, openlabel 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 Cancer2013: Available from: http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%2020 12.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.

Anhang 1: Suchstrategie und Dokumentation der systematischen Literaturrecherche

Tabelle 16: Verwendete Suchsyntax in der Datenbank Medline

Nummer	Suchbegriffe	Anzahl der Treffer
#24	Search ((((((((((((((((((((((((((((((((((((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 metasta*) 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)	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 ((((((((((((((((((((((((((((((((((((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

Numme r	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