

IQWiG-Berichte – Nr. 215

**Radium-223-dichlorid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-02
Version: 1.0
Stand: 28.03.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Radium-223-dichlorid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

16.12.2013

Interne Auftragsnummer:

A14-02

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Christian Doehn, Urologikum Lübeck, Lübeck

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Kerstin Staeck
- Christiane Balg
- Catharina Brockhaus
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Christoph Schürmann
- Guido Skipka
- Volker Vervölgyi
- Beate Wieseler
- Min Zhou

Schlagwörter: Radium-223-dichlorid, Prostatatumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Radium Ra 223 dichloride, Prostatic Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Docetaxel-Population	12
2.3.2 BSC-Population.....	14
2.3.2.1 Eingeschlossene Studien.....	14
2.3.2.2 Studiencharakteristika.....	14
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.2 BSC-Population.....	22
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	22
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	25
2.4.2.3 Ergebnisse.....	26
2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	33
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	41
2.5.1 Docetaxel-Population	42
2.5.2 BSC-Population.....	42
2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	42
2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	46
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	47
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	49
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	50
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	50
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	50
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	50

2.7.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	51
2.7.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	54
2.7.2.3.2	Studienpool	56
2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	58
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	61
2.7.2.4.3	Ergebnisse	62
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	69
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	69
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	69
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	70
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	72
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	72
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	72
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	72
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	72
3	Kosten der Therapie	73
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	73
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	73
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	73
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	73
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	75
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	75
3.2.1	Behandlungsdauer	76
3.2.2	Verbrauch	76

3.2.3	Kosten.....	76
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	77
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	77
3.2.6	Versorgungsanteile	77
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	77
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	78
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	78
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	78
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	78
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	79
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	79
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	79
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	80
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	81
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	82
6	Literatur	84
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		89
Anhang B - Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....		94
Anhang C – Ergebnisse zu Subgruppen der Studie BC1-06 nach vorheriger Docetaxel-Therapie		97
Anhang D - Ereignisraten zum kombinierten Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse		100
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		101

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Radium-223 bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	10
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC .	14
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	15
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	16
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 7: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	21
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	22
Tabelle 9: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	24
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	25
Tabelle 11: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	27
Tabelle 12: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	28
Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	29
Tabelle 14: Subgruppen mit Hinweis auf Interaktion (Überlebenszeit): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	35
Tabelle 15: Subgruppen mit Hinweis auf Interaktion (Nebenwirkungen): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	36
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Radium-223 + BSC vs. BSC ...	43
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC	46
Tabelle 18: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Radium-223 bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	48
Tabelle 19: Radium-223 – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	79
Tabelle 20: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation	80

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	81
Tabelle 22: Häufige UE (≥ 10 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	89
Tabelle 23: Häufige SUE (≥ 2 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	90
Tabelle 24: Häufige UE, die zum Therapieabbruch geführt haben (≥ 1 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	91
Tabelle 25: Häufige UE mit CTCAE-Grade 3 oder 4 (≥ 5 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	92
Tabelle 26: Ergebnisse (Nebenwirkungen) auf Basis aller in der Studie aufgetretenen Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	93
Tabelle 27: Subgruppen nach Docetaxel-Vorbehandlung (Überlebenszeit): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	97
Tabelle 28: Subgruppen nach Docetaxel-Vorbehandlung (Nebenwirkungen): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC.....	99
Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität - Anteil Patienten mit erstem symptomatischen skelettalen Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC ...	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC (Studie BC1-06), Datenschnitt 15.07.2011	94
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve (Morbidität: Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC (Studie BC1-06), Datenschnitt 15.07.2011	95
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve (Morbidität: Zeit bis zum ersten Einsatz von externer Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC (Studie BC1-06), Datenschnitt 15.07.2011.	96

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BSC	best supportive care (bestmögliche unterstützende Behandlungsmaßnahmen)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
CRF	Case Report Form (Fallberichtbogen)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EOD	Extent of Disease (Ausmaß der Erkrankung)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FACT-P	Functional Assessment Cancer Therapy – Prostata (Funktionelles Assessment der Tumor Therapie – Prostata)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kBq	Kilo-Becquerel
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	Preferred Term (bevorzugte Benennung)
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System-Organ-Klasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
U/l	Unit pro Liter
vs.	versus
WHO	World Health Organization

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Radium-223-dichlorid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.12.2013 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur

frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Radium-223-dichlorid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 16.12.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Radium-223-dichlorid (im Weiteren als Radium-223 bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

Der G-BA hat für verschiedene Patientengruppen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Für Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.
- Für Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt: best supportive care (BSC, [insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder Radionukliden]).

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Gruppe der Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, auch aufgrund der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, primär gemeinsam betrachtet und im Folgenden als „BSC-Population“ bezeichnet. Die Gruppe der Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung wird im Folgenden als „Docetaxel-Population“ bezeichnet.

Für die Nutzenbewertung von Radium-223 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC konnten Studien berücksichtigt werden, die einen Vergleich von Radium-223 mit oder ohne BSC versus BSC untersuchten.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ging eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie ein.

Ergebnisse

Docetaxel-Population

Für den Vergleich von Radium-223 mit Docetaxel bei Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel infrage kommen und deren Therapieziel die Lebensverlängerung darstellt, lagen keine verwertbaren Daten vor. Der vom pU vorgelegte und als „qualitativer indirekter Vergleich“ bezeichnete Vergleich auf Basis von verschiedenen RCTs zu Docetaxel und einer RCT zu Radium-223 ist nicht geeignet, um einen Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel abzuleiten. Damit ist ein Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nicht belegt.

BSC-Population

In die Bewertung ging die Studie BC1-06 (ALSYMPCA), die Zulassungsstudie von Radium-223 ein.

Studiencharakteristika

Bei der eingeschlossenen Studie BC1-06 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase III Studie. In die Studie wurden Männer mit progressivem symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit ≥ 2 Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen eingeschlossen. Laut den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie hatten die Patienten entweder bereits eine Vorbehandlung mit Docetaxel erhalten oder waren nicht für eine erste Behandlung mit Docetaxel geeignet. Mögliche Gründe für Letzteres waren, dass die Patienten aufgrund ihres Gesundheitsstatus nicht für eine Docetaxel-Behandlung geeignet waren oder nicht bereit waren, sich mit Docetaxel behandeln zu lassen, oder aber Docetaxel in dem jeweiligen Land nicht verfügbar war. Für die Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung kann davon ausgegangen werden, dass sie im Wesentlichen für eine Docetaxel-Therapie nicht mehr geeignet waren. Docetaxel war im weitaus überwiegenden Teil der Länder, in denen die Studie BC1-06 durchgeführt wurde, verfügbar. Für die Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung wurde daher aufgrund der Anlage der Studie davon ausgegangen, dass sie Docetaxel, und damit eine potenziell lebensverlängernde, wenn auch mit schweren Nebenwirkungen verbundene Therapie, im Wesentlichen nicht aus medizinischen Gründen sondern aufgrund ihrer individuellen Entscheidung ablehnten. Die in der Studie BC1-06 untersuchte Patientenpopulation wurde deshalb als eine hinreichende Annäherung an die Populationen der Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt angesehen. Insgesamt wurden 921 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 614 Patienten in den Radium-223-Arm und 307 Patienten in den Placeboarm.

Die Studienbehandlung mit Radium-223 wurde zulassungsgemäß verabreicht. Die Patienten im Radium-223-Arm erhielten Radium-223 sechsmal im Abstand von jeweils 4 Wochen in einer Dosierung von 50 kBq/kg Körpergewicht als langsame intravenöse Injektion. Die Patienten im Placeboarm erhielten stattdessen Placebo. In beiden Behandlungsgruppen

erhielten die Patienten darüber hinaus BSC. Die Studie bestand aus einer Screeningphase, der Behandlungsphase (24 Wochen) und einer Nachbeobachtungsphase von bis zu 3 Jahren nach Einschluss.

Das Gesamtüberleben und skelettale Ereignisse wurden über den gesamten Studienverlauf nachbeobachtet. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 12 Wochen nach der letzten Injektion der Studienmedikation erhoben. Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in Woche 16 und 24 innerhalb der Behandlungsphase und einmal innerhalb der Nachbeobachtungsphase (Woche 44) erhoben. Primärer Endpunkt der Studie BC1-06 war das Gesamtüberleben.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotential der Studie BC1-06 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotential für den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis und für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig bewertet. Die auf naiven Proportionen basierenden Ergebnisse zu den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4), Abbruch wegen UE, sowie Diarrhö wurden als potenziell hoch verzerrt bewertet. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem Instrument Functional Assessment Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) wurde als hoch eingestuft. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) lagen keine verwertbaren Daten vor.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Die Behandlung mit Radium-223 + BSC ergab für die Gesamtpopulation der Studie BC1-06 eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für beide Altersgruppen ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Radium-223 + BSC für das Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, allerdings unterschiedlichen Ausmaßes.

Morbidität (Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis)

Die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis war unter der Behandlung mit Radium-223 + BSC statistisch signifikant länger als unter einer Behandlung mit Placebo + BSC. Zusätzlich zeigte sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Begleittherapie mit Bisphosphonaten zu Studienbeginn. Für Patienten mit begleitender Therapie mit Bisphosphonaten ergibt sich ein Hinweis auf, für Patienten ohne begleitende Therapie mit Bisphosphonaten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignis.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen im Dossier keine verwertbaren Daten vor. Für die Auswertung des Anteils der Patienten mit Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-P, waren jedoch Sensitivitätsanalysen auf Basis eigener Berechnungen möglich. Hier zeigten sich nicht robuste Ergebnisse. Ein Zusatznutzen von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC ist für diesen Endpunkt damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Im Dossier lagen verschiedene Auswertungen zu den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) und Abbruch wegen UE vor. Neben Auswertungen auf Basis aller in der Studie im Verlaufe der Behandlung inklusive der Nachbeobachtung von 12 Wochen aufgetretenen Ereignisse lagen im Dossier auch solche vor, in denen Ereignisse, die im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis standen und gleichzeitig erfasst wurden, ausgeschlossen wurden. Da skelettale Ereignisse in der vorliegenden Nutzenbewertung als separater Endpunkt berücksichtigt wurden, wurden diese Auswertungen in der vorliegenden Nutzenbewertung primär herangezogen.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich in der Studie BC1-06 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Radium-223 + BSC. Dieser Unterschied kommt vermutlich durch SUE zustande, die auf einen vermehrten Einsatz von Arzneimitteln (z. B. Schmerzmittel) in der Placebo + BSC-Gruppe zurückzuführen sind. Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Opiattherapie zu Studienbeginn. Für Patienten, die zu Studienbeginn noch nicht mit Opiaten behandelt worden waren, ergibt sich ein Hinweis auf, für Patienten, die zu Studienbeginn bereits mit Opiaten behandelt wurden, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich für diesen Endpunkt jedoch jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Opiattherapie zu Studienbeginn sowie Vorbehandlung mit Docetaxel. Für Patienten, die zu Studienbeginn noch nicht mit Opiaten behandelt worden waren, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung ergibt sich ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für Patienten, die zu Studienbeginn bereits mit Opiaten behandelt wurden, sowie für Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung ist ein größerer oder geringerer Schaden von Radium-223 nicht belegt.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt Diarrhö zeigte sich in der Studie BC1-06 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Radium-223 + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Zusätzlich ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Docetaxel-Vorbehandlung. Für Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC hinsichtlich Diarrhöen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Radium-223 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Docetaxel-Population

Da für die Fragestellung Radium-223 im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit dem Therapieziel Lebensverlängerung keine relevanten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

BSC-Population

Positive Effekte zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, die jeweils von verschiedenen Subgruppenmerkmalen abhängig sind. Der negative Effekt liegt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen und lediglich in der Subgruppe der Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung vor.

Die Abwägung der positiven und negativen Effekte wird im Folgenden getrennt für die beiden betrachteten Altersgruppen vorgenommen.

Subgruppenmerkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)

Bei Patienten < 65 Jahre gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist zunächst maßgebend für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen. In den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ergeben sich ebenfalls maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen, deren Ausmaß ebenfalls maximal erheblich ist. Durch diese Effekte ändert sich die Gesamtaussage nicht. Dem gegenüber steht zwar ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich größeren Schaden von Radium-223 + BSC. Vor dem Hintergrund, dass sich dieser Effekt lediglich in einer Subgruppe zeigt und die aufgetretenen Diarrhöen nahezu ausschließlich nicht schwer waren, wird die Gesamtaussage insgesamt nicht infrage gestellt.

Bei Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus gibt es zusätzlich einen positiven Effekt für den Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis. Dieser Effekt ist

abhängig von dem Vorliegen einer begleitenden Therapie mit Bisphosphonaten zu Studienbeginn. Für Patienten, die begleitend Bisphosphonate erhalten, gibt es für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Somit ist dieser Effekt für diese Patienten zunächst maßgebend für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Für Patienten, die nicht begleitend Bisphosphonate erhalten, gibt es für den Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen. Aufgrund der höheren Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben verbleibt für diese Patienten in der Gesamtschau zunächst ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie schwerwiegende /-schwere Nebenwirkungen ergeben sich ebenfalls maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen, deren Ausmaß maximal gering ist. Dadurch ändert sich die jeweilige Gesamtaussage nicht. Dem jeweils gegenüber steht zwar ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich größeren Schaden von Radium-223 + BSC. Vor dem Hintergrund, dass sich dieser Effekt lediglich in einer Subgruppe zeigt und die aufgetretenen Diarrhöen nahezu ausschließlich nicht schwer waren, wird die Gesamtaussage insgesamt nicht infrage gestellt.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten < 65 Jahre sowie für Patienten \geq 65 Jahre mit Bisphosphonat-Begleittherapie jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für Patienten \geq 65 Jahre ohne Bisphosphonat-Begleittherapie ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Radium-223 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 2: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Radium-223 bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung (Docetaxel-Population)	Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	-	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht in Frage kommt (BSC-Population)	BSC ^b	Alter < 65 Jahre	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 65 Jahre, Bisphosphonat-Begleittherapie	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 65 Jahre, keine Bisphosphonat-Begleittherapie	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: best supportive care</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichtes war die Bewertung des Zusatznutzens von Radium-223-dichlorid (im Weiteren als Radium-223 bezeichnet) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

Der G-BA hat für verschiedene Patientengruppen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Für Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.
- Für Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt: BSC (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder Radionukliden).

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

Aus der Festlegung des G-BA lassen sich somit 3 Patientengruppen ableiten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Gruppe der Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, auch aufgrund der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapie, primär gemeinsam betrachtet und im Folgenden als „BSC-Population“ bezeichnet. Die Gruppe der Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung wird im Folgenden als „Docetaxel-Population“ bezeichnet.

Der pU folgt im Grundsatz der Festlegung des G-BA, weicht jedoch in der Definition der Patientengruppen vom G-BA ab (siehe Abschnitt 2.7.1 und 2.7.2.1). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Für die Nutzenbewertung von Radium-223 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC konnten Studien berücksichtigt werden, die einen Vergleich von Radium-223 mit oder ohne BSC versus BSC untersuchten.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte anhand direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Radium-223 (bis zum 29.10.2013 abgeschlossene Studien)
- Suche in Studienregistern zu Radium-223 (letzte Suche am 29.10.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 23.07.2013)

Eigene Recherche zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Suche in Studienregistern zu Radium-223 (letzte Suche am 20.01.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2, 4.2.3, 4.2.5.6 und 4.3.2 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Docetaxel-Population

Für den Vergleich von Radium-223 mit Docetaxel bei Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel infrage kommen und deren Therapieziel die Lebensverlängerung darstellt (Docetaxel-Population), wurden aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung keine Studien identifiziert, aus denen sich ein Zusatznutzen von Radium-223 ableiten ließe. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser hat zwar ebenfalls keine RCT identifiziert, die sich für einen direkten oder adjustierten indirekten Vergleich eignen würden, er legt jedoch einen von ihm sogenannten „qualitativen indirekten Vergleich“ auf Basis von verschiedenen RCTs zu Docetaxel und einer RCT zu Radium-223 vor. Der pU betrachtet in diesem Vergleich den Endpunkt Gesamtüberleben (vom pU als Wirksamkeit bezeichnet) sowie Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UE) (vom pU als Verträglichkeit bezeichnet). Er geht dabei jeweils unterschiedlich vor. Im Folgenden wird begründet, warum dieser Vergleich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel geeignet ist.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zieht der pU sowohl auf der Radium-223-Seite als auch auf der Docetaxel-Seite des indirekten Vergleiches jeweils eine RCT heran. Dabei handelt es sich zum einen um die Studie BC1-06, eine RCT zum Vergleich von Radium-223 + BSC gegenüber Placebo + BSC (siehe Abschnitt 2.3.2) sowie um die dreiarmlige Studie TAX-327 [3], in der 2 Behandlungsschemata von Docetaxel (wöchentlich bzw. dreiwöchentlich) und Mitoxantron miteinander verglichen wurden. Der pU stellt die Behandlungseffekte der Studien zum Gesamtüberleben qualitativ gegenüber.

Für die Endpunkte zu UE führt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich durch, indem er die Ergebnisse zu UE, schwerwiegenden UE (SUE), Abbruch wegen UE und schweren UE (Common Toxicity Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grade 3 und 4) sowie spezifische UE aus den Docetaxelarmen mehrerer RCTs [3-12] denjenigen aus dem Radium-223-Arm der Studie BC1-06 deskriptiv ohne Effektschätzer gegenüberstellt.

Eine einfache Gegenüberstellung von Effektschätzern, wie der pU sie für das Gesamtüberleben vorlegt, erlaubt jedoch keine validen Schlussfolgerungen. Auch die für die Endpunkte zu UE durchgeführten nicht adjustierten indirekten Vergleiche unter Betrachtung der Ereignishäufigkeiten in einzelnen Studienarmen aus verschiedenen Studien, stellen keine valide Analysemethoden dar, da zwischen den einzelnen Studienarmen keine Randomisierung erfolgt und die Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen damit nicht sichergestellt ist [13-15]. Evidenzbasierte Aussagen zum Zusatznutzen lassen sich aus einem nicht adjustierten Vergleich allenfalls bei Vorliegen sehr großer Unterschiede ableiten, bei denen ausgeschlossen werden kann, dass sie allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen sind. Der pU beschreibt kein methodisches Vorgehen, ob und wie ggf. vorliegende sehr große Effekte identifiziert oder interpretiert werden sollen. Solche Effekte lassen sich für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung aus dem vom pU vorgelegten Vergleich auch weder für das Gesamtüberleben noch für die Endpunkte zu UE ableiten. Für den Endpunkt Gesamtüberleben entspricht diese Einschätzung der des pU, der aus dem von ihm vorgelegten Vergleich selbst lediglich schlussfolgert, dass Radium-223 der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nicht unterlegen sei, sondern numerisch tendenziell besser erscheine. Dennoch leitet der pU für das Gesamtüberleben auf Basis dieser Gegenüberstellung einen Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel ab. Darüber hinaus beschreibt der pU einen Vorteil von Radium-223 auf Basis der Daten zu UE. Er begründet dies mit aus seiner Sicht konsistenten und deutlichen Unterschieden zugunsten von Radium-223 für die betrachteten UE-Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2). Dem wird nicht gefolgt. Für die Endpunkte zu UE zeigte sich vielmehr ein sehr heterogenes Bild. Deshalb sind auch die vom pU vorgelegten Daten zu UE nicht geeignet, einen größeren oder geringeren Schaden von Radium-223 abzuleiten. Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Daten zu UE einen geringeren Schaden von Radium-223 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel ableitet.

Weitere Punkte, die teilweise die Unsicherheit weiter erhöhen, für die abschließende Einschätzung jedoch nicht entscheidend sind, sind in Abschnitt 2.7.2.3.2 kommentiert.

Insgesamt ist der vom pU vorgelegte Vergleich nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel zu treffen. Eine Beschreibung der Studiencharakteristika und der Patientenpopulation entfällt daher.

2.3.2 BSC-Population

2.3.2.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 3 aufgelistete Studie BC1-06 (ALSYMPCA) eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
BC01-06 (ALSYMPCA)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Pool der eingeschlossenen Studien für die BSC-Population weicht von demjenigen des pU ab, der zusätzlich die Studie BC1-02 in die Bewertung einschließt und unter Verwendung der Daten beider Studie eine Meta-Analyse durchführt.

Die Studie BC1-02 wurde entgegen der Einschätzung des pU nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. In dieser Studie wurde Radium-223 lediglich viermal im Abstand von jeweils 4 Wochen gegeben. Gemäß Fachinformation ist für Radium-223 jedoch ausschließlich die sechsmalige Gabe zugelassen [16]. Dies wurde auf eine Anfrage hin durch die zuständige Zulassungsbehörde bestätigt und ergibt sich auch aus dem Zulassungsunterlagen, aus denen hervorgeht, dass insbesondere für die Bewertung der klinischen Sicherheit ausschließlich die sechsmalige Gabe von Radium-223 berücksichtigt wurde [17].

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie BC1-06, die zur Nutzenbewertung herangezogen wurde.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BC1-06 (ALSYMPCA)	RCT, placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel, Phase III	Erwachsene Männer mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	1. Radium-223 + BSC (N = 614) 2. Placebo + BSC (N = 307)	Behandlung: erste Injektion bis 4 Wochen nach der letzten Injektion (insgesamt 6 Injektionen, 24 Wochen) Nachbeobachtung: 3 Jahre für Gesamtüberleben und skelettale Ereignisse Bis zur 12 Wochen nach der letzten Injektion für unerwünschte Ereignisse (zweimonatliche Nachverfolgung von der vierten Woche bis zur 52. Woche nach der letzten Injektion; viermonatliche Nachverfolgung von der 53. Woche bis 3 Jahre nach Einschluss)	173 Zentren in 19 Ländern (Rekrutierung aus 136 Zentren) Laufende Studie Erster eingeschlossener Patient: 06/2008; letzter eingeschlossener Patient: 02/2011 Stichtag für 1. Interimanalyse: 14.10.2010 Stichtag für 2. Interimanalyse: 15.07.2011	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis, gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P, EQ-5D), Nebenwirkungen
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>BSC: best supportive care; CRPC: kastrationsresistentes Prostatakarzinom; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
BC01-06 (ALSYMPCA)	Radium-223 50 kBq/kg Körpergewicht i. v. sechsmal im Abstand von jeweils 4 Wochen + BSC,	Placebo i. v. sechsmal im Abstand von jeweils 4 Wochen + BSC	<ul style="list-style-type: none"> ▪ BSC war definiert als die Standardbehandlung in jedem Zentrum, z. B.: externe Strahlentherapie, Kortikosteroide, Östrogene (Stilboestrol), Antiandrogene, Estramustin oder Ketokonazol. Jegliche medizinische Behandlung, die entweder dem klinischen Nutzen oder der unterstützenden Behandlung des Patienten diene, konnte nach Einschätzung des Prüfarztes gegeben werden. ▪ Analgetika (inclusive Opioide) ▪ Behandlung des CRPC: LHRH-Agonisten oder Polyestradiol ▪ Bisphosphonate
BSC: best supportive care; CRPC: kastrationsresistentes Prostatakarzinom; i. v. : intravenös; LHRH: Luteinisierungs-Hormon-Releasing-Hormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Bei der eingeschlossenen Studie BC1-06 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie, die Zulassungsstudie für Radium-223. Sie war multizentrisch angelegt und wurde in 173 Zentren in Australien, Europa, Israel, Nord- und Südamerika sowie Singapur und Honkong durchgeführt. In lediglich 136 dieser Studienzentren wurden Patienten in die Studie eingeschlossen. In die Studie wurden Männer mit progressivem symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit ≥ 2 Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen eingeschlossen. Vom Vorliegen einer Symptomatik wurde dabei ausgegangen, wenn ein Patient eine regelmäßige (nicht nur gelegentliche) Therapie mit Schmerzmedikamenten (mindestens WHO-Stufe 1) oder eine Behandlung mit externer Strahlentherapie aufgrund von Knochenschmerzen erhielt, wobei diese innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung erfolgt sein sollte. Die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Radium-223 wurden insgesamt als erfüllt angesehen.

Laut den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie hatten die Patienten entweder bereits eine Vorbehandlung mit Docetaxel erhalten oder waren nicht für eine erste Behandlung mit Docetaxel geeignet. Mögliche Gründe für Letzteres waren, dass die Patienten aufgrund ihres Gesundheitsstatus nicht für eine Docetaxel-Behandlung geeignet waren oder nicht bereit waren, sich mit Docetaxel behandeln zu lassen, oder aber Docetaxel in dem jeweiligen Land nicht verfügbar war. Für die Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung kann davon ausgegangen werden, dass sie im Wesentlichen für eine Docetaxel-Therapie nicht mehr geeignet waren (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Für die übrigen Patienten war dies den verfügbaren Informationen nicht abschließend zu entnehmen. Da Docetaxel im weitaus überwiegenden Teil der Länder, in denen die Studie BC1-06 durchgeführt wurde, verfügbar war, traf dieses Kriterium für eine Nichteignung für Docetaxel allenfalls für sehr

wenige Patienten zu. Für die Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung wurde daher aufgrund der Anlage der Studie davon ausgegangen, dass sie Docetaxel, und damit eine potenziell lebensverlängernde, wenn auch mit schweren Nebenwirkungen verbundene Therapie, im Wesentlichen nicht aus medizinischen Gründen sondern aufgrund ihrer individuellen Entscheidung ablehnten (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Die in der Studie BC1-06 untersuchte Patientenpopulation wurde deshalb als eine hinreichende Annäherung an die Population der Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt ist, angesehen. Die gesamte Population der Studie BC1-06 ist deshalb für die vorliegende Nutzenbewertung für den Vergleich von Radium-223 und BSC relevant. Um dennoch zu untersuchen, ob die fehlende Eignung für Docetaxel einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat, wurde die Docetaxel-Vorbehandlung als Subgruppenmerkmal gesondert betrachtet. Hier zeigten sich nur vereinzelt Hinweise auf eine Effektmodifikation (siehe Anhang C). Aus diesem Grund wurde die gesamte Studienpopulation der Studie BC1-06 zusammenfassend bewertet. Die beobachteten Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Docetaxel-Vorbehandlung wurden bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt.

Insgesamt wurden 921 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert, 614 Patienten in den Radium-223-Arm und 307 Patienten in den Placeboarm. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Alkalische Phosphatase gesamt ($< 220 / \geq 220$ U/l), begleitende Therapie mit Bisphosphonaten (ja / nein) und Docetaxel-Vorbehandlung (ja / nein).

Die Studienbehandlung mit Radium-223 wurde gemäß eines Therapieregimes verabreicht, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht [16]. Die Patienten im Radium-223-Arm erhielten Radium-223 sechsmal im Abstand von jeweils 4 Wochen in einer Dosierung von 50 kBq/kg Körpergewicht als langsame intravenöse Injektion. Die Patienten im Placeboarm erhielten stattdessen Placebo in Form einer physiologischen Natriumchlorid-Lösung. In beiden Behandlungsgruppen erhielten die Patienten darüber hinaus BSC. Als BSC wurde im Studienprotokoll die jeweilige routinemäßige Standardbehandlung im einzelnen Studienzentrum definiert, zum Beispiel lokale externe Strahlentherapie, Kortikosteroide, Antiandrogene, Östrogene (z. B. Stilboestrol), Estramustine oder Ketoconazol. Jegliche medizinische Behandlung, die entweder dem klinischen Nutzen oder der unterstützenden Behandlung des Patienten diene, konnte nach Einschätzung des Prüfarztes gegeben werden. Während der Studie gestattete Begleittherapien waren Schmerzmittel (inklusive Opiode) sowie Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon(LHRH)-Agonisten oder Polyestradiol zur Therapie von Patienten die sich keiner bilateralen Orchiektomie unterzogen hatten. Bei Patienten, die bereits vor der Randomisierung Bisphosphonate erhalten hatten, konnte diese Behandlung während aller Perioden in der Studie weitergeführt werden. Wurden zytotoxische Chemotherapien, andere systemische Radioisotope, eine externe Halbkörper-Bestrahlung oder andere experimentelle Therapien während der Behandlungsphase als BSC angesehen, sollte die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen werden. Insgesamt 387 (42,0 %) der

921 randomisierten Patienten in der Studie BC1-06 brachen die Therapie vorzeitig ab, 216 (23,5 %) aufgrund von UE oder Tod. Aus den Studienunterlagen ging nicht hervor, wie viele der übrigen Patienten die Behandlung wegen der Notwendigkeit einer solchen Behandlung als BSC die Studienmedikation abbrachen. Dennoch wurde die Studie BC1-06 als relevant für die Fragestellung Radium-223 + BSC vs. BSC angesehen.

Die Studie bestand aus einer Screeningphase, der Behandlungsphase und einer Nachbeobachtungsphase von bis zu 3 Jahren nach Einschluss. Die Behandlungsphase war dabei definiert als Zeitraum von der ersten Injektion der Studienmedikation bis 4 Wochen nach der letzten Injektion der Studienmedikation. Aufgrund des oben beschriebenen Behandlungsschemas betrug der Behandlungszeitraum somit 24 Wochen. Die Nachbeobachtung erfolgte zweimonatlich von der 4. Woche bis zur 52. Woche nach der letzten Injektion und viermonatlich von der 53. Woche bis 3 Jahre nach Einschluss.

Das Gesamtüberleben und skelettale Ereignisse wurden über den gesamten Studienverlauf nachbeobachtet. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 12 Wochen nach der letzten Injektion der Studienmedikation erhoben. Ausschließlich solche unerwünschten Ereignisse mit einem vermuteten Zusammenhang mit der Studienmedikation wurden auch in der gesamten Nachbeobachtungsperiode erhoben, diese waren für die vorliegende Bewertung jedoch nicht relevant. Die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in Woche 16 und 24 innerhalb der Behandlungsphase und einmal innerhalb der Nachbeobachtungsphase (Woche 44) erhoben. Primärer Endpunkt der Studie BC1-06 war das Gesamtüberleben.

Eine Interimsanalyse war per Protokoll geplant, nachdem etwa 320 Todesfälle aufgetreten waren. Diese wurde durchgeführt, nachdem 314 Todesfälle aufgetreten waren. Der Datenschnitt für diese Interimsanalyse war der 14.10.2010. Eine zweite Analyse wurde zum Datenschnitt vom 15.07.2011 durchgeführt, welche die erfassten Daten von allen 921 randomisierten Patienten zu diesem Zeitpunkt enthielt. Der Grund für den zweiten Datenschnitt war die Empfehlung des unabhängigen Datenkontrollkomitee (Independent Data Monitoring Committee [IDMC]) zur Beendigung der Studie BC1-06, da der Effekt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben in der Interimsanalyse die präspezifizierten Grenzen überschritten hatte. Der Empfehlung zur Beendigung der Studie folgte die Entscheidung zur Entblindung der Studie. Die Datenbank der Interimsanalyse wurde am 30.06.2011 gesperrt und die Studie am 01.07.2011 entblindet. Mit einem Amendement des Studienprotokolls wurde den Prüfern gestattet denjenigen Patienten aus dem Placeboarm, die nach wie vor an der Studie teilnahmen und die im Amendement definierten Einschlusskriterien erfüllen, eine zulassungskonforme Behandlung mit Radium-223 anzubieten. Bis zum Datum des zweiten Datenschnittes am 15.07.2011 wurde kein Patient aus dem Placeboarm mit Radium-223 behandelt. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der Datenschnitt vom 15.07.2011 maßgeblich, da er den größtmöglichen Beobachtungszeitraum abdeckt. Dies entspricht dem Vorgehen des pU, der zwar für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis zusätzlich die Ergebnisse zum ersten Datenschnitt

darstellt, aber für die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt heranzieht.

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Radium-223 + BSC	Placebo + BSC
Charakteristik	N^a = 614	N^a = 307
Kategorie		
BC01-06 (ALSYMPCA)		
Alter [Jahre], MW (SD)	70 (8)	71 (8)
ECOG-PS zum Therapiebeginn, n (%)		
0	165 (26,9)	78 (25,5)
1	371 (60,5)	187 (61,1)
2	76 (12,4)	40 (13,1)
3 ^b	1 (0,2)	1 (0,3)
Angabe fehlt	1 (0,2)	1 (0,3)
Ausmaß der Erkrankung [EOD], n (%)		
EOD 1 (< 6 Metastasen)	100 (16,4)	38 (12,4)
EOD 2 (6-20 Metastasen)	262 (42,9)	147 (48,0)
EOD 3 (> 20 Metastasen, kein Superscan ^c)	195 (31,9)	91 (29,7)
EOD 4 (Superscan ^c)	54 (8,8)	30 (9,8)
Angabe fehlt	3 (0,5) ^d	1 (0,3) ^d
Schmerzmittelgabe [nach WHO-Stufenschema], n (%)		
0	12 (2,0)	2 (0,7)
1	257 (41,9)	137 (44,6)
2	151 (24,6)	78 (25,4)
3	194 (31,6)	90 (29,3)
Externe Strahlentherapie innerhalb von 12 Wochen vor der Screeningvisite, n (%)	99 (16,1)	48 (15,6)
Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung, n (%)	352 (57,3)	174 (56,7)
Patienten mit begleitender Bisphosphonat-Therapie zu Studienbeginn, n (%)	250 (40,7)	124 (40,4)
Zeit seit Diagnose des Prostatakarzinoms [Monate], Median (Min-Max) ^e	58,8 (7,6-312,5)	52,0 (1,2-347,2)
Zeit seit Diagnose der Knochenmetastasen [Monate], Median (Min-Max) ^f	24,8 (0-254,2)	22,0 (0,2-183,2)
Studienabbrecher ^g	370 (60,3)	212 (69,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte kennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b: 5 Patienten in der Radium-223-Gruppe und 1 Patient in der BSC-Gruppe mit ECOG-PS zwischen 0 und 2 bei der Screening-Visite haben sich bei der Baseline Visite auf Grad 3 verschlechtert. Diese wurden mit dem Screening-Wert erfasst.</p> <p>c: Superscan war definiert als diffuse intensive skelettale Aufnahme des Markierungsstoffs (Tracer) ohne renale oder Hintergrundaktivität.</p> <p>d: Prozentwerte: eigene Berechnung.</p> <p>e: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl Patienten mit vorhandenen Angaben zur Diagnose (Radium-223-Gruppe: N = 543; Placebogruppe: N = 271).</p> <p>f: Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl Patienten mit vorhandenen Angaben zur Diagnose (Radium-223-Gruppe: N = 526; Placebogruppe: N = 258).</p> <p>g: Während Behandlung und Nachbeobachtung (inklusive Todesfälle: 242 in der Radium-Gruppe und 142 in der Placebo-Gruppe).</p> <p>BSC: best supportive care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EOD: Ausmaß der Erkrankung (Extent of Disease); MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; WHO: Weltgesundheitsorganisation.</p>
--

Die Patientencharakteristika waren in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Studienpopulation war im Mittel zwischen 70 und 71 Jahren alt. Der Anteil der mit Docetaxel vorbehandelten Patienten betrug ca. 57 %, ca. 40 % hatten eine begleitende Therapie mit Bisphosphonaten. Etwas über die Hälfte der Patienten erhielt zu Studienbeginn bereits Opiate (WHO-Stufe 2 oder 3). Der weitaus überwiegende Teil der Patienten (ca. 85 %) hatte mindestens 6 Knochenmetastasen. Etwa 87 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten jedoch einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 zu Therapiebeginn und nur ca. 13 % hatten einen ECOG-PS von 2. Die Zeit seit der Diagnose des Prostatakarzinoms betrug im Median etwa 4,5 Jahre, die Zeit seit der Diagnose der Knochenmetastasen etwa 2 Jahre.

Tabelle 7 zeigt Angaben zum Studienverlauf.

Tabelle 7: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Radium-223 + BSC N ^a = 597	Placebo + BSC N ^a = 301
BC01-06 (ALSYMPCA)		
Behandlungsdauer [Tage]; Median (Min-Max)	141 (1-195)	128 (1-190)
Beobachtungsdauer Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a: Anzahl beobachteter Patienten in der Sicherheitspopulation. BSC: best supportive care; k. A.: keine Angaben		

Die mediane Behandlungsdauer betrug 141 Tage für den Radium-223-Arm und 128 Tage für den Placeboarm und unterschied sich somit nur unwesentlich zwischen den Behandlungsgruppen. Zur tatsächlichen Nachbeobachtungszeit für die einzelnen Endpunkte einschließlich denjenigen zum Komplex Nebenwirkungen (Nachbeobachtung bis zu 12 Wochen nach Ende der Behandlung) standen keine Angaben zur Verfügung.

Tabelle 8 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 8: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich:
Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung				Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung			
BC1-06 (ALSYMPCA)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig	
BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Docetaxel-Population

Für die Fragestellung zum Zusatznutzen von Radium-223 im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie geeignet sind und deren Therapieziel die Lebensverlängerung darstellt, liegen keine Daten vor, die für die Ableitung eines Zusatznutzens geeignet sind. Damit ist ein Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.4.2 BSC-Population

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Radium-223 + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Functional Assessment Cancer Therapy – Prostata (FACT-P)
 - European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4)
 - Abbruch wegen UE
 - Diarrhö

Bei dem Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der aus den Komponenten externe Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome, neue symptomatische pathologische Knochenfrakturen (vertebral oder nicht-vertebral), Rückenmarkskompression und tumorbedingte orthopädische Operation besteht. Alle Komponenten wurden als patientenrelevant und von ähnlicher Schwere erachtet. Die Auswahl der spezifischen Nebenwirkungen Diarrhö erfolgte auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie BC1-06 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 9 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 9: Matrix der Endpunkte –RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Diarrhö
BC1-06 (ALSYMPCA)	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	ja	ja
a: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; RCT: randomisierte kontrollierte Studie								

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Tabelle 10 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossen Endpunkte.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	Diarrhö
BC1-06 (ALSYMPCA)	N	N	N	H ^a	^{-b}	H	H	H	H

a: In der vom pU vorgelegten Analyse wurde ein hoher Anteil der Patienten (> 30 %) nicht in der Auswertung berücksichtigt, sodass diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar war. Die eigenen Analysen auf Basis aller randomisierten Patienten haben ein hohes Verzerrungspotenzial, weil diese auf nicht überprüfbaren Annahmen zum Anteil der Responder unter den nicht beobachteten Patienten beruhen.

b: keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)

BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses und für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig angesehen, was mit der Einschätzung des pU übereinstimmt. Die auf naiven Proportionen basierenden Ergebnisse zu den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4), Abbruch wegen UE, sowie Diarrhö wurden entgegen der Einschätzung des pU als potenziell hoch verzerrt bewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem Instrument Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) wurde als hoch eingestuft. Dies stimmt grundsätzlich mit der Einschätzung des pU überein, der diesen Endpunkt jedoch auf Basis einer abweichenden Operationalisierung einschließt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zur Bewertung des Endpunkts wurden eigene Analysen erstellt, die jedoch aufgrund der getroffenen Annahmen ebenfalls hoch verzerrt sein können. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem European Quality of Life-5

Dimensions (EQ-5D) liegen keine verwertbaren Daten vor. Das widerspricht der Einschätzung des pU.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials wird in Abschnitt 2.7.2.4.2 begründet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2, sowie 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13 fassen die Ergebnisse zum Vergleich Radium-223 + BSC mit Placebo + BSC bei Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie bei Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt („BSC-Population“), zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben, zu dem kombinierten Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis sowie zur Einzelkomponente Zeit bis zum ersten Einsatz von externer Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome finden sich in Anhang B. Die Ergebnisse zu den Ereignisraten für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis sind in Tabelle 29 (Anhang D) dargestellt.

In den folgenden Beschreibungen der Ergebnisse wird nur in den Fällen auf Ergebnisse aus Subgruppenanalysen eingegangen, wenn diese für die Ableitung der Aussagen zum Zusatznutzen für den jeweiligen Endpunkt von Bedeutung sind. Für eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen siehe Abschnitt 2.4.2.4.

Tabelle 11: Ergebnisse (Überlebenszeit) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223+ BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^{a,b}
BC1-06 (ALSYMPCA)^c						
Mortalität						
Gesamtüberleben	614	14,9 [13,9; 16,1]	307	11,3 [10,4; 12,8]	0,70 [0,58; 0,83]	< 0,001
Morbidität						
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis						
	614	15,6 [13,5; 18,0]	307	9,8 [7,3; 23,7]	0,66 [0,52; 0,83]	< 0,001
Zeit bis zur ersten externen Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome						
	614	17,1 [14,1; 19,8]	307	17,5 [7,9; 29,0]	0,67 [0,53; 0,85]	0,001
Zeit bis zur ersten neuen symptomatischen pathologischen Fraktur						
	614	n. e.	307	n. e.	0,62 [0,35; 1,09]	0,095
Zeit bis zur ersten tumorbedingten orthopädischen Operation						
	614	n. e.	307	n. e.	0,72 [0,28; 1,82]	0,479
Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression						
	614	n. e.	307	n. e.	0,52 [0,29; 0,93]	0,025
a: Analysen adjustiert für Gesamt-ALP, Gabe von Bisphosphonaten und Docetaxel Therapie.						
b: Log-rank-Test						
c: Datenschnitt 15.07.2011						
ALP: Alkalische Phosphatase; BSC: best supportive care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 12: Ergebnisse gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
BC1-06 (ALSYMPCA)^a					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Anteil Patienten mit Verbesserung ^b (FACT-P)					
Szenario 1 ^c	614 ^d	106 ^e (17,3)	307 ^d	30 ^e (9,8)	1,77 [1,09; 2,86] ^f ; p = 0,023 ^f
Szenario 2 ^g	614 ^d	136 ^e (22,1)	307 ^d	50 ^e (16,3)	1,37 [0,94; 1,99] ^f ; p = 0,099 ^f
EQ-5D		Keine verwertbaren Ergebnisse			
a: Ergebnisse beruhen auf dem Datenschnitt vom 15.07.2011.					
b: Patienten mit einer Verbesserung im FACT-P-Total Score um ≥ 10 Punkte wurden als Responder angesehen.					
c: Alle Patienten mit fehlenden Werten wurden als Nonresponder (keine Verbesserung) gewertet.					
d: Anzahl randomisierter Patienten. In der im Dossier vorliegenden Auswertung sind nur Patienten mit Erhebung zu Studienbeginn und in der Woche 16 oder 24 berücksichtigt (Radium-223: N = 431; Placebo; N = 186).					
e: eigene Berechnung.					
f: eigene Berechnung mit Varianzkorrektur gemäß data set re-sizing approach [18]					
g: Patienten mit fehlenden Werten wurden in beiden Behandlungsgruppen zu einem Anteil als Responder gewertet, der dem Anteil der Responder in der Kontrollgruppe aus der Analyse der verfügbaren (nicht fehlenden) Daten entspricht. Die übrigen Patienten wurden als Nonresponder gewertet.					
BSC: best supportive care; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung					

Tabelle 13: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
BC1-06 (ALSYMPCA)^c					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse ^d	600	556 (92,7)	301	285 (94,7)	
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse ^d	600	271 (45,2)	301	162 (53,8)	0,84 [0,73; 0,96]; p = 0,014
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^d	600	96 (16,0)	301	58 (19,3)	0,83 [0,62; 1,12]; p = 0,238
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4) ^d	600	324 (54,0)	301	178 (59,1)	0,91 [0,81; 1,03]; p = 0,146
Diarrhö ^e	600	151 ^f (25,2)	301	45 (15,0)	1,68 [1,24; 2,28]; p < 0,001
a: Eigene Berechnung, asymptotisch b: Eigene Berechnung; Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19]) c: Datenschnitt 15.07.2011 d: Alle Ereignisse, die im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis standen und zum gleichen Zeitpunkt berichtet wurden, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. e: Ergebnisse beruhen auf Preferred Term Diarrhea f: Widersprüchliche Angaben in Modul 4, hier werden 150 Patienten mit Ereignis berichtet. BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: System-Organ Klasse					

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Radium-223 + BSC ergab für die Gesamtpopulation der Studie BC1-06 eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC.

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,116$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse für Patienten < 65 Jahre und für Patienten

≥ 65 Jahre notwendig. Für beide Altersgruppen ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Radium-223 + BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC, allerdings unterschiedlichen Ausmaßes (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06 einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht und die Subgruppen nicht berücksichtigt.

Morbidität

Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis

Die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis war unter der Behandlung mit Radium-223 + BSC statistisch signifikant länger als unter einer Behandlung mit Placebo + BSC. Das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt beruht dabei maßgeblich auf der Komponente externe Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome (siehe auch Tabelle 29 in Anhang D und Abbildung 3 in Anhang B).

Zusätzlich zeigte sich für diesen kombinierten Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Begleittherapie mit Bisphosphonaten. Daraus ergibt sich für Patienten mit begleitender Therapie mit Bisphosphonaten ein Hinweis auf, für Patienten ohne begleitende Therapie mit Bisphosphonaten ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignis (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Diese Einschätzungen weichen von denjenigen des pU ab, der auf Basis der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06 einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht und die Subgruppen nicht berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate (FACT-P)

Im Dossier lagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-P keine verwertbaren Daten vor, weil jeweils ein Anteil von > 30 % der Patienten aufgrund fehlender Werte nicht in der Auswertung berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für die Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit relevanter Verbesserung waren jedoch unter bestimmten Annahmen eigene Berechnungen auf Basis aller randomisierten Patienten möglich. Es wurden 2 konservative Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen Patienten, die aufgrund fehlender Werte nicht in die Analyse des pU eingingen (Radium-223-Guppe: 181 Patienten, Placebogruppe: 121 Patienten), folgendermaßen berücksichtigt wurden:

- 1) Alle in der Analyse des pU nicht berücksichtigten Patienten gingen als Nonresponder (Patienten ohne Verbesserung) ein.

- 2) Die in der Analyse des pU nicht berücksichtigten Patienten gingen in beiden Behandlungsgruppen jeweils zu einem Anteil von 16,1 % als Responder, die übrigen als Nonresponder ein. Dieser Anteil entspricht der Rate der Responder in der Placebogruppe aus der Auswertung ohne fehlende Werte (30 Responder unter 186 Patienten mit Werten zu Studienbeginn und Woche 16 oder 24).

Die zusätzliche Berücksichtigung der in der Analyse des pU ausgeschlossenen Patienten führt bei einfacher Addition in die Vierfeldertafeln zu einer höheren Präzision des Effektschätzers, die im Widerspruch zu der durch die getroffenen Annahmen bestehenden Unsicherheit steht. Um diese verfahrensbedingt erhöhte Präzision zu korrigieren wurden die Konfidenzintervalle mit einer von Higgins 2008 [18] vorgeschlagenen Varianzkorrektur (Data-set Re-sizing Approach) berechnet.

Während sich in der ersten Sensitivitätsanalyse (Szenario 1 in Tabelle 12) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Radium-223 + BSC zeigte, war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der zweiten Sensitivitätsanalyse (Szenario 2 in Tabelle 12) nicht statistisch signifikant. Es ist unklar, welche der beiden Sensitivitätsanalysen das realistischere Szenario abbildet. Aufgrund dieses nicht robusten Ergebnisses und des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ist ein Zusatznutzen von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem FACT-P, insgesamt nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Ergebnisse zum FACT-P einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

EQ-5D

Im Dossier des pU liegen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem EQ-5D vor. Ein Zusatznutzen von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse zum EQ-5D einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beansprucht.

Nebenwirkungen

Im Dossier lagen verschiedene Auswertungen zu den Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) und Abbruch wegen UE vor. In der Studie BC1-06 a priori geplant waren Auswertungen auf Basis aller in der Studie im Verlaufe der Behandlung inklusive der Nachbeobachtung von 12 Wochen aufgetretenen Ereignisse. In der Studie wurden jedoch auch Ereignisse, die im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis standen, als unerwünschte Ereignisse erfasst. Im Dossier des pU liegen als Sensitivitätsanalysen zu den oben genannten Endpunkten zusätzliche Auswertungen vor, in denen alle Ereignisse, die im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis standen und zum gleichen Zeitpunkt berichtet wurden, ausgeschlossen wurden. Da skelettale Ereignisse in der vorliegenden

Nutzenbewertung als separater Endpunkt berücksichtigt wurden, wurde die vom pU als post hoc durchgeführte Sensitivitätsanalyse für die vorliegende Nutzenbewertung primär herangezogen. Die Ergebnisse zu den Auswertungen auf Basis aller Ereignisse sind in Anhang A dargestellt. Für keinen Endpunkt zeigte sich ein Unterschied zwischen den Auswertungen mit und ohne Ereignisse im Zusammenhang mit skelettalen Ereignissen hinsichtlich der statistischen Signifikanz.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit mindestens einem SUE zeigte sich in der Studie BC1-06 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Radium-223 + BSC. Dieser Unterschied kommt vermutlich durch UE zustande, die auf einen vermehrten Einsatz von Arzneimitteln (z. B. Schmerzmittel) in der Placebo + BSC-Gruppe zurückzuführen sind. Für den Endpunkt liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor bei jedoch bekannter Richtung der Verzerrung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Zusätzlich zeigte sich für den Endpunkt ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Opiattherapie zu Studienbeginn (Interaktionstest $p = 0,197$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse für Patienten mit und ohne Opiattherapie zu Studienbeginn notwendig. Für Patienten, die zu Studienbeginn noch nicht mit Opiaten behandelt worden waren, ergibt sich ein Hinweis auf, für Patienten, die zu Studienbeginn bereits mit Opiaten behandelt wurden, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Dies stimmt nicht mit der Einschätzung des pU überein, der aus der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06 einen Beleg für einen geringeren Schaden beansprucht und die Subgruppen nicht berücksichtigt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich für diesen Endpunkt jedoch jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Opiattherapie zu Studienbeginn (Interaktionstest $p = 0,112$) sowie Vorbehandlung mit Docetaxel (Interaktionstest $p = 0,124$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse für Patienten mit und ohne Opiattherapie zu Studienbeginn sowie für Patienten mit und ohne Docetaxel-Vorbehandlung notwendig.

Für Patienten, die zu Studienbeginn noch nicht mit Opiaten behandelt worden waren, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung ergibt sich ebenfalls ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Für Patienten, die zu Studienbeginn

bereits mit Opiaten behandelt wurden, sowie für Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung ist ein größerer oder geringerer Schaden von Radium-223 nicht belegt (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Dies stimmt nicht mit der Einschätzung des pU überein, der aus der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06 für Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung einen Beleg für einen geringeren Schaden für diesen Endpunkt ableitet und zudem das Subgruppenmerkmal Opiattherapie zu Studienbeginn nicht berücksichtigt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es zeigte sich jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest $p = 0,168$). Für keine der beiden Altersgruppen ist ein größerer oder geringerer Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC belegt (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Das entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis der Metaanalyse der Studien BC1-02 und BC1-06 ebenfalls weder einen geringeren noch größeren Schaden von Radium-223 für den Endpunkt Abbruch wegen UE ableitet.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö zeigte sich in der Studie BC1-06 ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Radium-223 + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Zusätzlich ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Docetaxel-Vorbehandlung (Interaktionstest $p = 0,152$). Deshalb war zusätzlich eine separate Betrachtung der Ergebnisse für Patienten mit und ohne Docetaxel-Vorbehandlung notwendig. Für Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung ergibt daraus sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC hinsichtlich Diarrhöen (siehe Abschnitt 2.4.2.4).

Diese Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06 einen Beleg für einen größeren Schaden beansprucht und die Subgruppen nicht berücksichtigt.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Um mögliche Effektunterschiede zwischen den Patientengruppen zu beschreiben, wurden folgende potenzielle Effektmodifikatoren untersucht:

- Alter ($< 65 / \geq 65$ Jahre)
- Docetaxel-Vorbehandlung (ja / nein)
- ECOG-PS zu Therapiebeginn (0 und 1 / ≥ 2)
- Ausmaß der Erkrankung anhand der Anzahl der Knochenmetastasen (EOD 1 bis EOD 4),

- Opiattherapie zu Studienbeginn nach WHO-Stufenschema (ja [WHO-Stufen 2 oder 3] / nein [WHO-Stufen 0 oder 1])
- Begleittherapie mit Bisphosphonaten (ja / nein)
- Ethnie (Kaukasier / andere).

Für den potenziellen Effektmodifikator Begleittherapie mit Bisphosphonaten ist zu beachten, dass das unterscheidende Merkmal der Patienten der Studie BC1-06 war, ob zu Studienbeginn eine Behandlung mit Bisphosphonaten bestand oder nicht. Die Bezeichnung Begleittherapie beruht darauf, dass eine zu Studienbeginn bestehende Behandlung mit Bisphosphonaten im Verlaufe der Studie begleitend weitergegeben werden konnte. Dieses Merkmal war auch Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung in der Studie BC1-06.

Außer für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (gemessen mit dem FACT-P) wurde eine mögliche Effektmodifikation für alle Endpunkte untersucht. Bis auf das Merkmal Alter waren alle betrachteten potenziellen Effektmodifikatoren in der Studie BC1-06 prädefiniert.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 liefert einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Tabelle 14 und Tabelle 15 zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Subgruppenmerkmale, für die sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ergab. Aus keiner der Subgruppenanalyse ergab sich ein Beleg ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation.

Tabelle 14: Subgruppen mit Hinweis auf Interaktion (Überlebenszeit): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
BC1-06 (ALSYMPCA)^b						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Alter						
< 65 Jahre	158	16,9 [14,8; 25,9]	73	11,4 [8,7; 14,8]	0,57 [0,39; 0,82]	0,003 ^{a, c}
≥ 65 Jahre	456	14,1 [12,5; 15,5]	234	11,3 [9,6; 12,9]	0,78 [0,63; 0,95]	0,014 ^{a, c}
					Interaktion:	0,116 ^d
Morbidität						
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis						
Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn ^e						
EOD 1-3 ^f	575	k. A.	276	k. A.	0,62 [0,48; 0,79]	p < 0,001
<i>EOD 1</i>	100	18,5 [10,5; n. e.]	38	17,5 [6,7; 29,0]	0,68 [0,39; 1,20]	0,184 ^{a, c}
<i>EOD 2</i>	262	17,1 [12,7; n. e.]	147	7,8 [6,2; 11,2]	0,52 [0,37; 0,72]	< 0,001 ^{a, c}
<i>EOD 3</i>	195	13,6 [9,7; 16,5]	91	9,0 [6,1; n. e.]	0,76 [0,50; 1,16]	0,200 ^{a, c}
EOD 4	54	17,0 [14,7; n. e.]	30	n. e.	2,03 [0,57; 7,21]	0,274 ^{a, c}
					Interaktion ^g :	0,074 ^d
Begleittherapie mit Bisphosphonaten ^h						
ja	250	19,6 [16,5; n. e.]	124	10,2 [7,8; 29,0]	0,49 [0,33; 0,74]	< 0,001 ^a
nein	364	11,8 [9,3; 13,6]	183	8,4 [6,4; 19,5]	0,77 [0,58; 1,02]	0,068 ^a
					Interaktion:	0,056
a: Analysen adjustiert für Gesamt-ALP und Gabe von Bisphosphonaten und Gabe von Docetaxel. Vermutlich auch adjustiert nach Alter, BMI, Gewicht, ECOG-Status zu Studienbeginn, EOD, Schmerzen zu Studienbeginn, Opiattherapie und ethnische Herkunft.						
b: Datenschnitt 15.07.2011						
c: Log-rank-Test						
d: Cochran's Q-Test						
e: Das Ausmaß der Erkrankung wird anhand der Anzahl der Knochenmetastasen bestimmt. Die Klassen sind dabei folgendermaßen definiert: EOD 1: < 6 Metastasen; EOD 2: 6 bis 20 Metastasen; EOD 3: > 20 Metastasen aber kein Superscan; EOD 4: Superscan. (Superscan war dabei definiert als diffuse intensive skelettale Aufnahme des Markierungsstoffs (Tracer) ohne renale oder Hintergrundaktivität.)						
f: Zusammenfassung der Gruppen EOD 1 bis EOD 3, da hier keine Heterogenität nachweisbar war (p = 0,352), siehe auch nachfolgender Text; alle Werte eigene Berechnung. Die ursprünglichen Subgruppen sind in kursiver Schrift dargestellt.						
g: Interaktionstest bezogen auf ursprüngliche Subgruppen						
h: erfasst durch das Vorliegen einer Behandlung mit Bisphosphonaten zu Studienbeginn						
ALP: Alkalische Phosphatase; BMI: Body Mass Index; BSC: best supportive care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EOD: Ausmaß der Erkrankung (Extent of Disease); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 15: Subgruppen mit Hinweis auf Interaktion (Nebenwirkungen): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert
BC1-06 (ALSYMPCA)						
Nebenwirkungen						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^a						
Opiattherapie zu Studienbeginn						
ja	337	168 (49,9)	163	90 (55,2)	0,90 [0,76; 1,08]	0,299 ^c
nein	236	103 (39,2)	138	72 (52,2)	0,75 [0,60; 0,93]	0,013 ^c
					Interaktion:	0,197 ^d
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse ^a						
Alter						
< 65 Jahre	153	25 (16,3)	71	9 (12,7)	1,29 [0,64; 2,62]	0,503 ^c
≥ 65 Jahre	447	71 (15,9)	230	49 (21,3)	0,75 [0,54; 1,03]	0,084 ^c
					Interaktion:	0,168 ^d
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4) ^a						
Opiattherapie zu Studienbeginn						
ja	337	195 (57,9)	163	95 (58,3)	0,99 [0,85; 1,16]	0,949 ^c
nein	263	129 (49,0)	138	83 (60,1)	0,82 [0,68; 0,98]	0,035 ^c
					Interaktion:	0,112 ^d
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja	347	192 (55,3)	171	112 (65,5)	0,84 [0,73; 0,98]	0,028 ^c
nein	253	132 (52,2)	130	66 (50,8)	1,03 [0,84; 1,26]	0,846 ^c
					Interaktion:	0,124 ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Subgruppen mit Hinweis auf Interaktion (Nebenwirkungen): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert
Diarrhö						
ECOG-PS zu Studienbeginn						
0-1	528	138 (26,1)	260	37 (14,2)	1,84 [1,32; 2,56]	< 0,001 ^c
≥ 2	72	12 (16,7)	40	8 (20,0)	0,83 [0,37; 1,87]	0,685 ^c
					Interaktion:	0,075 ^d
Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn ^e						
EOD 1	99	37 (37,4)	37	5 (13,5)	2,77 [1,18; 6,50]	0,011 ^c
EOD 2	256	65 (25,4)	145	19 (13,1)	1,94 [1,21; 3,10]	0,004 ^c
EOD 3	192	38 (19,8)	88	15 (17,0)	1,16 [0,68; 2,00]	0,726 ^c
EOD 4	51	9 (17,6)	30	6 (20,0)	0,88 [0,35; 2,23]	0,815 ^c
					Interaktion:	0,158 ^d
Opiattherapie zu Studienbeginn						
ja	337	80 (23,7)	163	18 (11,0)	2,15 [1,34; 3,46]	< 0,001 ^c
nein	263	70 (26,6)	138	27 (19,6)	1,36 [0,92; 2,02]	0,126 ^c
					Interaktion:	0,144 ^d
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja	347	85 (24,5)	171	30 (17,5)	1,40 [0,96; 2,03]	0,075 ^c
nein	253	65 (25,7)	130	15 (11,5)	2,23 [1,32; 3,75]	0,001 ^c
					Interaktion:	0,152 ^d
a: Alle Ereignisse, die im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis standen und zum gleichen Zeitpunkt berichtet wurden, wurden aus der Auswertung ausgeschlossen.						
b: Eigene Berechnung, asymptotisch						
c: Eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19])						
d: Eigene Berechnung: Cochrans Q-Test						
e: Das Ausmaß der Erkrankung wird anhand der Anzahl der Knochenmetastasen bestimmt. Die Klassen sind dabei folgendermaßen definiert: EOD 1: < 6 Metastasen; EOD 2: 6 bis 20 Metastasen; EOD 3: > 20 Metastasen aber kein Superscan; EOD 4: Superscan. (Superscan war definiert als diffuse intensive skelettale Aufnahme des Markierungsstoffs (Tracer) ohne renale oder Hintergrundaktivität.)						
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EOD: Ausmaß der Erkrankung; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre oder \geq 65 Jahre).

Für beide Altersgruppen ergab die Behandlung mit Radium-223 + BSC eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Für beide Altersgruppen ergibt sich daher jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Radium-223 + BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC allerdings unterschiedlichen Ausmaßes.

Diese Einschätzungen weichen von denjenigen des pU ab, der den Hinweis auf die Effektmodifikation durch das Alter bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt, da er den Beleg für einen Zusatznutzen ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation ableitet.

Morbidität

Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis

Für den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation der Erkrankung zu Studienbeginn (EOD 1 bis EOD 4) sowie durch das Merkmal Begleittherapie mit Bisphosphonaten (ja oder nein).

Merkmal Ausmaß der Erkrankung

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zu den einzelnen Subgruppen nach dem Merkmal Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn zeigte sich für die Subgruppen der Patienten mit EOD 1 bis EOD 3 ein homogenes Bild. Bei alleiniger Betrachtung dieser 3 Subgruppen lag weder ein Beleg noch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor (Interaktionstest $p = 0,352$). Die Effektmodifikation war somit allein durch die Subgruppe der Patienten mit EOD = 4 bedingt. Diese Subgruppe war mit lediglich ca. 9 % der Patienten die bei weitem kleinste Subgruppe. Die Schätzung des Behandlungseffektes war dementsprechend sehr unpräzise. Die Subgruppenanalyse wurde deshalb als insgesamt nicht interpretierbar angesehen und nicht weiter betrachtet.

Merkmal Begleittherapie mit Bisphosphonaten

Für Patienten mit begleitender Therapie mit Bisphosphonaten ergab die Behandlung mit Radium-223 + BSC eine statistisch signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für diese Patienten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC für den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten eines symptomatischen skelettalen Ereignis.

Für Patienten, die keine begleitenden Bisphosphonate erhalten hatten, zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da lediglich ein

Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Begleittherapie mit Bisphosphonaten vorliegt, ist das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Radium-223 + BSC in der Gesamtpopulation bei der Interpretation des Ergebnisses für diese Patienten zu berücksichtigen. Wegen des Fehlens eines statistisch signifikanten Effekts in der Subgruppe ergibt sich jedoch eine erhöhte Unsicherheit. Aus diesem Grund ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Patienten ohne begleitende Therapie mit Bisphosphonaten.

Dies stimmt nicht mit der Einschätzung des pU überein, der aus der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06 einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht und die Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt SUE ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Opiattherapie zu Studienbeginn (ja oder nein).

Für Patienten, die zu Studienbeginn noch nicht mit Opiaten behandelt worden waren, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Radium-223 + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für den Endpunkt liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Dieser Unterschied kommt vermutlich durch UE zustande, die auf einen vermehrten Einsatz von Arzneimitteln (z. B. Schmerzmittel) in der Placebo + BSC-Gruppe zurückzuführen sind. Aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung ergibt sich daraus für diese Patienten ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC hinsichtlich SUE.

Für Patienten, die zu Studienbeginn bereits mit Opiaten behandelt wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Da lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Opiattherapie zu Studienbeginn vorliegt, ist das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Radium-223 + BSC in der Gesamtpopulation bei der Interpretation des Ergebnisses für diese Patienten zu berücksichtigen. Wegen des Fehlens eines statistisch signifikanten Effekts in der Subgruppe ergibt sich jedoch eine erhöhte Unsicherheit. Aus diesem Grund ergibt sich für diese Patienten ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC hinsichtlich SUE.

Dies stimmt nicht mit der Einschätzung des pU überein, der aus der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06 einen Beleg für einen geringeren Schaden beansprucht und die Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Opiattherapie zu Studienbeginn (ja oder nein) sowie durch das Merkmal Docetaxel-Vorbehandlung (ja oder nein).

Für Patienten, die zu Studienbeginn noch nicht mit Opiaten behandelt worden waren, sowie für Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Radium-223 + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Dieser Unterschied kommt vermutlich durch UE zustande, die auf einen vermehrten Einsatz von Arzneimitteln (z. B. Schmerzmittel) in der Placebo + BSC-Gruppe zurückzuführen sind. Aufgrund dessen, dass sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte und lediglich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale Opiattherapie zu Studienbeginn und Docetaxel-Vorbehandlung vorliegt, sind die Ergebnisse mit einer erhöhten Unsicherheit behaftet. Insgesamt ergibt sich für diese Patienten jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC hinsichtlich schwerer UE.

Für Patienten, die zu Studienbeginn bereits mit Opiaten behandelt wurden, sowie für Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC ist für diese Patienten damit jeweils nicht belegt.

Dies stimmt nicht mit der Einschätzung des pU überein, der aus der Meta-Analyse der Studien BC1-02 und BC1-06 für Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung einen Beleg für einen geringeren Schaden für diesen Endpunkt ableitet und zudem das Subgruppenmerkmal Opiattherapie zu Studienbeginn nicht berücksichtigt.

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre oder \geq 65 Jahre).

Weder für die Gesamtpopulation noch für eine der Alterssubgruppen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein größerer oder geringerer Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC hinsichtlich des Endpunkt Abbruch wegen UE nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Diarrhö

Für den Endpunkt Diarrhö ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale ECOG-PS zu Studienbeginn (0 und 1 / \geq 2), Ausmaß der Erkrankung zu

Studienbeginn (EOD 1 bis EOD 4) und Opiattherapie zu Studienbeginn (ja / nein) sowie Docetaxel-Vorbehandlung (ja / nein).

Bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen zeigte sich ein uneinheitliches Bild. Die Subgruppenmerkmale ECOG-PS, Ausmaß der Erkrankung und Opiattherapie sind jeweils als Ausprägung des Schweregrads der Erkrankung bzw. des Krankheitsstadium anzusehen. Während sich bei den Merkmalen ECOG-PS zu Studienbeginn und Ausmaß der Erkrankung zu Studienbeginn jeweils lediglich bei den geringeren Schweregraden (ECOG-PS 0 oder 1 bzw. EOD 1 und EOD 2) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Radium-223 + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC zeigte, ist dies für das Merkmal Opiattherapie nur bei denjenigen Patienten der Fall, die zu Studienbeginn bereits Opiate zur Schmerztherapie erhalten hatten. Aufgrund dieser widersprüchlichen Ergebnisse wurden diese Subgruppenanalysen für den Endpunkt Diarrhö als nicht interpretierbar angesehen und nicht weiter betrachtet.

Das Merkmal Docetaxel-Vorbehandlung grenzt sich von den übrigen Merkmalen ab. Dieses Merkmal ist nicht ausschließlich als Ausprägung eines Krankheitsstadiums zu sehen, sondern es bildet zusätzlich die Vorbelastung der Patienten durch eine Behandlung mit Docetaxel ab. Für Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Radium-223 + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für den Endpunkt, der auf dem Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis beruht, liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da unklar ist, ob sich die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen relevant unterscheidet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Aufgrund des Effektes zuungunsten von Radium-223 + BSC bei gleichzeitig bekannter Richtung der Verzerrung in Richtung eines Effektes zuungunsten von Radium-223 + BSC kann nicht ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt allein auf systematischer Verzerrung beruht. Deshalb ergibt sich für diese Patienten insgesamt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC hinsichtlich Diarrhö. Für Patienten mit Docetaxel-Vorbehandlung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Deshalb und aufgrund der Unsicherheit, die sich durch das hohe Verzerrungspotenzial ergibt, ist ein größerer oder geringerer Schaden von Radium-223 + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC hinsichtlich Diarrhö bei diesen Patienten nicht belegt.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunkzebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens pro Teilpopulation auf Endpunkzebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [20].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Docetaxel-Population

Da für die Fragestellung Radium-223 im Vergleich zu Docetaxel bei Patienten mit dem Therapieziel Lebensverlängerung keine relevanten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Teilpopulation nicht belegt.

2.5.2 BSC-Population

2.5.2.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2 präsentierte Datenlage ergab Hinweise bzw. Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für UE-Endpunkte wurde sowohl ein größerer als auch ein geringerer Schaden von Radium-223 + BSC versus BSC beobachtet.

Darüber hinaus zeigten sich für die Subgruppenmerkmale Alter, Begleittherapie mit Bisphosphonaten, Opiattherapie zu Studienbeginn und Docetaxel-Vorbehandlung Hinweise auf Effektmodifikationen.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 16). In der Gesamtschau wurde dann geprüft, ob sich unterschiedliche Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen ergeben.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Radium-223 + BSC vs. BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Radium-223 + BSC vs. BSC Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 14,9 vs. 11,3 Monate HR: 0,70 [0,58; 0,83] p < 0,001	
Alter (Jahre) < 65	Median: 16,9 vs. 11,4 Monate HR: 0,57 [0,39; 0,82] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
≥ 65	Median: 14,1 vs. 11,3 Monate HR: 0,78 [0,63; 0,95] p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Überlebensdauer 0,95 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Morbidität		
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis	Median: 15,6 vs. 9,8 Monate HR: 0,66 [0,52; 0,83] p < 0,001	
Begleittherapie mit Bisphosphonaten ja	Median: 19,6 vs. 10,2 Monate HR: 0,49 [0,33; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75 Zusatznutzen, Ausmaß erheblich
nein	Median: 11,8 vs. 8,4 Monate HR: 0,77 [0,58; 1,02] p = 0,068 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Verbesserung (FACT-P)	Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen waren nicht robust.	Zusatznutzen nicht belegt
EQ-5D	Keine verwertbaren Ergebnisse verfügbar.	

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Radium-223 + BSC vs. BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Radium-223 + BSC vs. BSC Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen^e		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	45,2 % vs. 53,8 % RR: 0,84 [0,73; 0,96] p = 0,014	
Opiattherapie zu Studienbeginn ja	49,9 % vs. 55,2 % RR: 0,90 [0,76; 1,08] p = 0,299 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: gering
nein	39,2 % vs. 52,2 % RR: 0,75 [0,60; 0,93] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	16,0 % vs. 19,3 % RR: 0,83 [0,62; 1,12] p = 0,238	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere Unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)	54,0 % vs. 59,1 % RR: 0,91 [0,81; 1,03] p = 0,146	
Opiattherapie zu Studienbeginn ja	57,9 % vs. 58,3 % RR: 0,99 [0,85; 1,16] p = 0,949	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
nein	49,0 % vs. 60,1 % RR: 0,82 [0,68; 0,98] p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Vorbehandlung mit Docetaxel ja	55,3 % vs. 65,5 % RR: 0,84 [0,73; 0,98] p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
nein	52,2 % vs. 50,8 % RR: 1,03 [0,84; 1,26] p = 0,846	größerer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Radium-223 + BSC vs. BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Radium-223 + BSC vs. BSC Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil / Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
Diarrhö	25,2 % vs. 15,0 % RR: 1,68 [1,24; 2,28] RR ^c : 0,60 [0,44; 0,81] p < 0,001	
Vorbehandlung mit Docetaxel		
ja	24,5 % vs. 17,5 % RR: 1,40 [0,96; 2,03] p = 0,075	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
nein	25,7 % vs. 11,5 % RR: 2,23 [1,32; 3,75] RR ^c : 0,45 [0,27; 0,76] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ^f KI ₀ < 0,80 größerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>c: gepoolter Schätzer aus Meta-Analyse, eigene Berechnung</p> <p>d: umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Zusatznutzens zu ermöglichen</p> <p>e: Auswertung unter Ausschluss von Ereignissen, die im Zusammenhang mit skelettalen Ereignissen standen und zeitgleich berichtet wurden</p> <p>f: Einstufung in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen, da in der Studie BC1-06 fast ausschließlich nicht schwere Diarrhöen auftraten (von den 195 Patienten mit ≥ 1 Diarrhö hatten 138 [70,8 %] CTCAE-Grad 1 und 44 [22,6 %] CTCAE-Grad 2 als höchsten Schweregrad).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; FACT-P: Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.5.2.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Radium-223 + BSC im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (< 65 Jahre) Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich ▫ Alter (≥ 65 Jahre) Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: gering 	
schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis <ul style="list-style-type: none"> ▫ Begleittherapie mit Bisphosphonaten – ja Hinweis auf Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich ▫ Begleittherapie mit Bisphosphonaten – nein Anhaltspunkt für Zusatznutzen; Ausmaß: nicht quantifizierbar (maximal beträchtlich) 	
Schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwerwiegende UE <ul style="list-style-type: none"> ▫ Opiattherapie zu Studienbeginn – ja Anhaltspunkt für geringeren Schaden, Ausmaß: gering ▫ Opiattherapie zu Studienbeginn – nein Hinweis auf geringeren Schaden, Ausmaß: gering ▪ Schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Opiattherapie zu Studienbeginn – nein Anhaltspunkt für geringeren Schaden, Ausmaß: gering ▫ Vorbehandlung mit Docetaxel – ja Anhaltspunkt für geringeren Schaden, Ausmaß: gering 	Nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vorbehandlung mit Docetaxel – nein Anhaltspunkt für größeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau verbleiben positive Effekte und ein negativer Effekt. Positive Effekte zeigen sich in den Endpunktkategorien Mortalität, schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen, die jeweils von verschiedenen Subgruppenmerkmalen abhängig sind. Der negative Effekt liegt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen und lediglich in der Subgruppe der Patienten ohne Docetaxel-Vorbehandlung vor.

Die Abwägung der positiven und negativen Effekte wird im Folgenden getrennt für die beiden betrachteten Altersgruppen vorgenommen.

Patienten < 65 Jahre

Bei Patienten < 65 Jahre gibt es einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dieser Effekt ist zunächst maßgebend für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen. In den Endpunktkategorien schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen und schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ergeben sich ebenfalls maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen, deren Ausmaß ebenfalls maximal erheblich ist. Durch diese Effekte ändert sich die Gesamtaussage nicht. Dem gegenüber steht zwar ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich größeren Schaden von Radium-223 + BSC. Vor dem Hintergrund, dass sich dieser Effekt lediglich in einer Subgruppe zeigt und die aufgetretenen Diarrhöen nahezu ausschließlich nicht schwer waren, wird die Gesamtaussage insgesamt nicht infrage gestellt.

Patienten ≥ 65 Jahre

Bei Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus gibt es zusätzlich einen positiven Effekt für den Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis. Dieser Effekt ist abhängig von dem Vorliegen einer begleitenden Therapie mit Bisphosphonaten zu Studienbeginn. Für Patienten, die begleitend Bisphosphonate erhalten, gibt es für diesen Endpunkt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Somit ist dieser Effekt für diese Patienten zunächst maßgebend für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen. Für Patienten, die nicht begleitend Bisphosphonate erhalten, gibt es für den Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren (maximal beträchtlichen) Zusatznutzen. Aufgrund der höheren Ergebnissicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben verbleibt für diese Patienten in der Gesamtschau zunächst ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ergeben sich ebenfalls maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen, deren Ausmaß maximal gering ist. Dadurch ändert sich die jeweilige Gesamtaussage nicht. Dem jeweils gegenüber steht zwar ein Anhaltspunkt für einen beträchtlich größeren Schaden von Radium-223 + BSC. Vor dem Hintergrund, dass sich dieser Effekt lediglich in einer Subgruppe zeigt und die aufgetretenen Diarrhöen nahezu ausschließlich nicht schwer waren, wird die Gesamtaussage insgesamt nicht infrage gestellt.

Zusammenfassend ergibt sich für Patienten < 65 Jahre sowie für Patienten ≥ 65 Jahre mit Bisphosphonat-Begleittherapie jeweils ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für Patienten ≥ 65 Jahre ohne Bisphosphonat-Begleittherapie ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die Bewertung von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen ein Zusatznutzen wie in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Patientengruppen, zweckmäßige Vergleichstherapien und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Radium-223 bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung (Docetaxel-Population)	Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	-	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht in Frage kommt (BSC-Population)	BSC ^b	Alter < 65 Jahre	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 65 Jahre, Bisphosphonat-Begleittherapie	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 65 Jahre, keine Bisphosphonat-Begleittherapie	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: best supportive care</p>			

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von derjenigen des pU ab. Der pU beansprucht für die Gruppe der Patienten, die für eine Docetaxel Therapie nicht infrage kommen, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Für die Gruppe der Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie infrage kommen, beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

BC1-06 (ALSYMPCA)

M4A_BC1-06_Posthoc-Analysen_JUL2011.pdf [unveröffentlicht]. 2011.

M4A_BC1-06_Posthoc-Analysen_OKT2010.pdf [unveröffentlicht]. 2010.

M4A_BC1-06_Posthoc-Analysen_QoL.pdf [unveröffentlicht].

Algeta ASA. A double-blind, randomized, multiple dose, phase III, multicenter study of Alpharadin in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases: study BC1-06; clinical study report no A58799 [unveröffentlicht]. 2012.

Algeta ASA. A double-blind, randomized, multiple dose, phase III, multicenter study of Alpharadin in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases: study BC1-06; clinical study report no A58800 [unveröffentlicht]. 2012.

Bayer. A double-blind, randomised, multiple dose, phase III multicentre study of alpharadin in the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 15.04.2013 [Zugriff: 10.03.2014]. URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00699751>.

European Medicines Agency. Xofigo: radium-223 chloride; rapporteurs' day 128 joint response assessment report [unveröffentlicht]. 2013.

Oxford Outcomes. Quality of life analysis of castrate resistant prostate cancer patients in the placebo-controlled ALSYMPCA trial evaluating radium-223 [unveröffentlicht]. 2012.

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013; 369(3): 213-223.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms mit symptomatischen Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen mit dem vorrangigen Therapieziel

- der Lebensverlängerung: Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon;
- der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, sowie für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt: BSC

Unter BSC versteht der pU diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder β -Strahlen emittierenden Radionukliden).

Der pU folgt damit zunächst der Festlegung des G-BA. In der in Modul 3, Abschnitt 3.1.1 folgenden Definition der Patientenpopulationen weicht er hingegen von der Festlegung des G-BA ab (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der Festlegung des G-BA gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation zunächst der Zulassung von Radium-223. Bei der weiteren Aufteilung der Teilpopulationen weicht der pU jedoch von den Populationen, die der G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben hat (siehe Abschnitt 2.7.1) ab. Er berücksichtigt das mögliche Therapieziel nicht, ohne dafür eine Begründung zu nennen.

Der pU benennt die 2 Patientenpopulationen „Docetaxel-Population“ und „BSC-Population“. Während die Definition der „Docetaxel-Population“ in Modul 3, Abschnitt 3.1.1 derjenigen des G-BA entspricht, fasst der pU in der Fragestellung (Modul 4, Abschnitt 4.2.1) darunter alle Patienten zusammen, die für eine Therapie mit Docetaxel geeignet sind, unabhängig von dem vorrangigen Therapieziel. Eine Begründung für diese Abweichung nennt der pU nicht. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die „BSC-Population“ ist darüber hinaus allein über die Nicht-Eignung der Patienten für eine Docetaxel-Therapie definiert, das vorrangige

Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen benennt der pU nicht. Als mögliche Gründe dafür, weshalb Patienten für eine Therapie mit Docetaxel nicht infrage kommen könnten, nennt der pU die folgenden:

- Kontraindikationen für Docetaxel + Prednison bzw. Docetaxel + Prednisolon
- eine abgeschlossene Behandlung mit Docetaxel
- eine therapierefraktäre Behandlungssituation mit Docetaxel
- ein schlechter Allgemeinzustand

Da es sich dabei ausschließlich um medizinische Gründe handelt, ist zu vermuten, dass der pU eine mögliche individuelle Entscheidung eines Patienten gegen eine Therapie mit Docetaxel trotz medizinischer Eignung (z. B. aufgrund des individuellen Therapieziels) als Kriterium für die von ihm benannte „BSC-Population“ nicht in Betracht zieht. Der pU begründet diese Abweichungen nicht. Er beschreibt zwar weiter, dass unabhängig von der Eignung der Patienten für eine Docetaxel-Therapie bei Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie darstelle. Es ist jedoch unklar, in welchem Zusammenhang diese Aussage mit der von ihm definierten „BSC-Population“ steht.

Der pU definiert als Intervention (Einschlusskriterium E2) Radium-223 in einer Dosis von 50 kBq/kg Körpergewicht pro Injektion in vierwöchigen Abständen. Dies gibt die Angaben aus der Fachinformation nur unvollständig wieder, nach der das zugelassene Behandlungsschema 6 Injektionen umfasst [16]. Dies wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung bei der Überprüfung der Relevanz der vom pU eingeschlossenen Studien berücksichtigt.

Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU grundsätzlich der Festlegung des G-BA (siehe Abschnitt 2.7.1).

Als Endpunkte benennt der pU solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung zu entnehmen. Der Nachweis des Zusatznutzens soll laut dem pU auf der Basis von RCTs ohne Einschränkung der Studiendauer erfolgen. Dieses Vorgehen wird akzeptiert.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1, an die eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials) zu beurteilen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die vom pU berücksichtigten Patientencharakteristika reichen für eine adäquate Charakterisierung der Studienpopulation weitgehend aus. Die in Tabelle 6 dargestellten Patientencharakteristika weichen daher von denjenigen in Modul 4, Tabelle 4-16 nur geringfügig ab. Beispielsweise wurden Angaben zur Dauer der Erkrankung ergänzt.

Endpunkte

Im Rahmen der Darstellung der betrachteten Endpunkte beschreibt der pU für die meisten Endpunkte umfassend, warum sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Radium-223 relevanten einzelnen Endpunkte erfolgte unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Die im Dossier präsentierten Meta-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da im Gegensatz zum pU nur eine Studie eingeschlossen wurde. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Der pU führt Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben (vom pU als Sensitivitätsanalysen 1 und 2 bezeichnet) und die Endpunkte zu UE (vom pU als Sensitivitätsanalyse 3 bezeichnet) durch.

Die Sensitivitätsanalyse 1 (Prädiktion des Gesamtüberlebens durch Co-Faktoren) ist für die Nutzenbewertung nicht relevant. Diese adjustierten Analysen betrachten lediglich zusätzliche mögliche Kovariablen und stellen damit keine grundsätzlich andere Auswertung als die ursprüngliche geplante dar.

In der Sensitivitätsanalyse 2 (Gesamtüberleben nach Dosis pro Zyklus) stellt keine Untersuchung methodischer Faktoren dar. Hier werden vielmehr verschiedene Subgruppen von Patienten gegenübergestellt. Demnach wird ein potenzieller Effektmodifikator, der sich aus dem Körpergewicht und der verwendeten Dosierung ergibt untersucht. Dieser potenzielle Effektmodifikator ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Mit Sensitivitätsanalyse 3 legt der pU für die Endpunkte SUE, schwere UE und Abbruch wegen UE eine Auswertung vor, in der post hoc alle Ereignisse ausgeschlossen wurden, die im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis standen und zum gleichen Zeitpunkt berichtet wurden. Zur Erläuterung legt er in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.4 (Tabelle 4-8) eine Aufstellung der Ereignisse nach bevorzugter Bezeichnung (Preferred Term [PT]) vor, die aus seiner Sicht mit einem skelettalen Ereignis in Zusammenhang stehen, vor. Da skelettale Ereignisse bereits in dem Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), stellt diese Sensitivitätsanalyse die für die Bewertung der UE eigentlich relevante Analyse für die Nutzenbewertung dar. Die Analyse wurde zwar post hoc durchgeführt und für die in Modul 4, Tabelle 4-8 dargestellten Ereignisse ergibt sich der Zusammenhang zu einem skelettalen Ereignis nicht zwangsläufig (z. B. Myasthenia gravis). Ein Abgleich der in der Studie BC1-06 aufgetretenen UE ergab jedoch, dass eine maßgeblich Verzerrung der Ergebnisse durch den Ausschluss der Ergebnisse unwahrscheinlich ist. Aus diesem Grund wurden die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen in der vorliegenden Nutzenbewertung als maßgebliche Analysen berücksichtigt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d.h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Bis auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU Subgruppenanalysen zu allen Endpunkten vor. Er legt dazu neben Subgruppenanalysen zu in der Studie BC1-06 für den Endpunkt Gesamtüberleben a priori festgelegten Merkmalen post hoc definierte Subgruppenanalysen zu dem Merkmalen Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre), Gewicht

(< 80 / 80 bis < 100 / \geq 100 kg) und Body Mass Index (< 30 / \geq 30 kg/m²) vor. Insgesamt wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende Merkmale betrachtet:

- Alter (< 65 / \geq 65 Jahre)
- Docetaxel-Vorbehandlung (ja / nein)
- ECOG-PS zu Therapiebeginn (0 und 1 / \geq 2)
- Ausmaß der Erkrankung anhand der Anzahl der Knochenmetastasen (EOD 1 bis EOD 4),
- Opiattherapie zu Studienbeginn nach WHO-Stufenschema (ja [WHO-Stufen 2 oder 3] / nein [WHO-Stufen 0 oder 1])
- Begleittherapie mit Bisphosphonaten (ja / nein)
- Ethnie (Kaukasier / andere).

Die Wahl des Trennpunktes zur Kategorisierung für das quantitative Merkmale Alter war nicht prädefiniert. Gemäß § 139a Abs. 2 SGB V besteht aber die sozialrechtliche Notwendigkeit unter anderem altersspezifische Besonderheiten bei der Erstellung von wissenschaftlichen Stellungnahmen zu Fragen der Qualität und Wirtschaftlichkeit der im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbrachten Leistungen zu berücksichtigen. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Trennwert bei 65 Jahren um einen gängigen Trennwert.

Indirekte Vergleiche

Die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich sind nicht geeignet für die Bewertung des Zusatznutzens von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, die für eine Behandlung mit Docetaxel geeignet sind und deren Therapieziel die Lebensverlängerung ist (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.2.3.2). Deshalb wird die Methodik des indirekten Vergleichs nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.2.5.6, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-B bis 4-C, Anhang 1) des Dossiers.

Studien zum direkten Vergleich***Studienliste des pU***

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Radium-223 war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern durch.

Zusammenfassung

Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register, PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen und Bayer HealthCare Trial Finder durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Radium-223 identifiziert.

Studien zum indirekten Vergleich

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich hat der pU eine separate Recherche zu Docetaxel durchgeführt. Da gemäß Aussage des pU keine geeigneten Studien gefunden wurden, konnte kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden. Aus diesem Grund hat der pU einen „qualitativen“ indirekten Vergleich durchgeführt.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum indirekten Vergleich durch.

Die Recherche ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie in den Datenbanken der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat z. B. für die Einschränkung der Suche auf den Studientyp in allen Datenbanken keine validierten Studienfilter verwendet. Zudem ist die Verwendung eines Studienfilters in den Datenbanken

der Cochrane Library nicht sinnvoll, da die Besonderheiten dieser Datenbanken genau darin bestehen, dass bereits eine Qualitätsbewertung hinsichtlich bestimmter Studientypen (z. B. systematischer Übersichten oder kontrollierter klinischer Studien) stattgefunden hat.

Der pU hat darüber hinaus bei der Selektion relevanter Studien Referenzen, die vor 2003 publiziert worden sind, ohne weitere Begründung ausgeschlossen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass relevante Studien auch vor 2003 veröffentlicht wurden, da Docetaxel in anderen Indikationen bereits seit 1995 zugelassen ist. [21-23].

Der pU legt nicht die geforderte Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund vor. Somit kann die Selektion relevanter Studien nicht nachvollzogen werden.

Studienregister

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum indirekten Vergleich nicht durch.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum indirekten Vergleich ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die geforderte Suche in Studienregistern zum indirekten Vergleich führte der pU nicht durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde dennoch verzichtet, da keine relevante Studie vorlag.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Docetaxel-Population

Für den Vergleich von Radium-223 mit Docetaxel legt der pU einen indirekten Vergleich auf Basis von verschiedenen RCTs zu Docetaxel und der Studie BC1-06 zu Radium-223 vor. Der pU betrachtet in diesem Vergleich den Endpunkt Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (UE). Er geht dabei jeweils unterschiedlich vor.

Dieser indirekte Vergleich ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Begründung in Abschnitt 2.3.1). Im Folgenden werden weitere Punkte zu dem indirekten Vergleich kommentiert.

Endpunkt Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt der pU die Behandlungseffekte der Studie BC1-06 zum Vergleich Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC sowie der Studie TAX-327 zum Vergleich Docetaxel vs. Mitoxantron gegenüber. Einen adjustierten indirekten Vergleich führt der pU nicht durch. Er begründet dies mit dem Fehlen von Studien mit dem gleichen

Kontrollarm. Dies ist zunächst nachvollziehbar, allerdings begründet der pU nicht hinreichend, warum eine einfache, nicht adjustierte Gegenüberstellung von Effektschätzern aus Studien ohne gleichen Kontrollarm für die Ableitung eines Zusatznutzens dennoch geeignet ist.

Der pU argumentiert, dass bei dem Vergleich grundsätzlich von einer konservativen Annahme auszugehen sei. Hinsichtlich der verglichenen Patientenpopulationen aus den beiden Studien nennt der pU als Begründung, dass die Patienten in der Studie BC1-06 in einem weiter fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung seien. Vor dem Hintergrund, dass das mediane Überleben in der Studie BC1-06 geringer war (11,3 vs. 16,5 Monate in den Kontrollarmen der Studien BC1-06 und TAX-327) ist die Einschätzung des pU hinsichtlich des Krankheitsstadium zwar grundsätzlich nachvollziehbar. Daraus folgt aber nicht zwangsläufig, dass sich dies konservativ (im Sinne einer Verzerrung zuungunsten von Radium-223) auf den relativen Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der Studie BC1-06 im Vergleich zu demjenigen in der Studie TAX-327 auswirkt. Dies stellt vielmehr die grundsätzliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen und damit zusätzlich die Validität des vom pU vorgelegten Vergleiches infrage.

Dass im Gegensatz zur Studie BC1-06, in der Radium-223 mit BSC verglichen wurde, in der Studie TAX-327 die aktive Substanz Mitoxantron als Komparator eingesetzt wurde, sieht der pU nicht als verzerrenden Einfluss, da es keinen Nachweis für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Mitoxantron bei Patienten mit Prostatakarzinom gebe. Dem wird mit unter Berücksichtigung der Ergebnisse aus einer systematischen Übersicht gefolgt [24].

Unerwünschte Ereignisse

Für die Endpunkte zu UE führt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich durch, indem er die Ergebnisse UE, schwerwiegenden UE (SUE), Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grade 3 und 4) sowie spezifische UE aus den Docetaxelarmen mehrerer RCTs [3-12] denjenigen aus dem Radium-223-Arm der Studie BC1-06 deskriptiv ohne Effektschätzer gegenüberstellt.

Der pU leitet aus diesem nicht adjustierten indirekten Vergleich insgesamt einen Zusatznutzen von Radium im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel hinsichtlich des Endpunkts Verträglichkeit ab. Er begründet dies mit den über die betrachteten Endpunkte konsistenten und deutlichen Unterschieden zugunsten von Radium-223. Dem wird nicht gefolgt. Für die Endpunkte zu UE zeigte sich vielmehr ein sehr heterogenes Bild. Für einzelne spezifische, nicht schwere UE-Endpunkte zeigt sich eine größere Häufigkeit unter Docetaxel. Demgegenüber zeigen sich aber mehr SUE unter Radium-223.

Darüber hinaus zeigte sich bei vielen der betrachteten Endpunkte zu UE auf der Docetaxel-Seite des indirekten Vergleiches eine hohe Heterogenität zwischen den Studien. Allein bei den übergeordneten UE-Endpunkten SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE lag der p-Wert für den Heterogenitätstest laut Angaben in Modul 4 bei $p < 0,0001$.

Der pU berichtet zwar die Heterogenität, berücksichtigt sie jedoch nicht in der Interpretation der Ergebnisse.

Weiterhin sind die Angaben in den Tabellen zu den UE-Endpunkten teilweise nicht korrekt. Beispielsweise macht der pU keine Angaben zu Infektionen mit Grad 3 oder 4 unter Radium-223, was laut der Erläuterung der Tabelle bedeutet, dass Infektionen bei weniger als 5 % der Patienten im Radium-223-Arm der Studie BC1-06 aufgetreten sind. Aus dem Studienbericht der Studie BC1-06 geht hervor, dass insgesamt 47 von 600 Patienten (7,8 % der Patienten) in der Sicherheitspopulation des Radium-223-Arms solche Infektionen hatten. Damit lag der Anteil hier sogar höher als in den gepoolten Docetaxel-Armen.

BSC-Population

Der pU legt für den direkten Vergleich von Radium-223 + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC bei Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie nicht geeignet sind, 2 RCTs (Studien BC1-02 und BC1-06) vor.

Dem pU wird hinsichtlich der Relevanz der Studie BC1-06 grundsätzlich gefolgt. Die Studie wurde für die Beantwortung der Fragestellung des Zusatznutzens von Radium-223 bei Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie bei Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel nicht geeignet sind, herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Einzelne Aspekte zur Relevanz der Studie BC1-06 werden in Abschnitt 2.7.2.4.1 kommentiert.

Die Studie BC1-02 wurde entgegen der Einschätzung des pU nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. In dieser Studie wurde Radium-223 lediglich viermal im Abstand von jeweils 4 Wochen gegeben. Gemäß Fachinformation ist für Radium-223 jedoch ausschließlich die sechsmalige Gabe zugelassen [16]. Dies wurde nach Anfrage durch die zuständige Zulassungsbehörde bestätigt und ergibt sich aus dem Zulassungsunterlagen, aus denen hervorgeht, dass insbesondere für die Bewertung der klinischen Sicherheit ausschließlich die sechsmalige Gabe von Radium-223 berücksichtigt wurde [17].

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie BC1-06 mit dem zu bewertenden Arzneimittel sind für die Teilpopulationen der Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie der Patienten die für eine Behandlung mit Docetaxel nicht geeignet sind (BSC-Population), relevant.

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU zum Studiendesign und zur Population sind teilweise nur unzureichend. Insbesondere fehlen Angaben zur BSC in der Studie BC1-06. Der pU beschreibt zwar, dass Patienten eine BSC erhalten hatten, jedoch nicht, wie diese in der Studie umgesetzt wurde bzw. welche Maßnahmen diese umfasste. Darüber hinaus geht aus den Angaben der pU nicht hervor, wie lange die unterschiedlichen Endpunkte nachbeobachtet werden sollten. Die notwendigen Angaben wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzt.

Darüber hinaus ergeben sich aus den Angaben offene Punkte zur Patientenpopulation der Studie BC1-06, die im Folgenden kommentiert werden.

Patientenpopulation der Studie

Der pU erklärt in Modul 4 mehrfach, dass Patienten, die für eine Docetaxel-Therapie infrage kommen, aus der Studie BC1-06 per Ausschlusskriterium ausgeschlossen wurden. Dies ist den Informationen zu der Studie aber nicht direkt zu entnehmen.

Im Studienprotokoll der Studie BC1-06 ist die Studienpopulation in Bezug auf eine mögliche Docetaxel-Behandlung anhand der folgenden Kriterien charakterisiert:

- Patienten, die bereits eine Behandlung mit Docetaxel erhalten haben
- Patienten, die aufgrund ihres Gesundheitszustands keine Behandlung mit Docetaxel erhalten können
- Patienten, die eine Behandlung mit Docetaxel ablehnten
- Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel aus anderen Gründen nicht verfügbar war.

Aus den Angaben des pU geht hervor, dass 57 % der Patienten bereits eine Vorbehandlung mit Docetaxel erhalten hatten. Für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom nach einer Behandlung mit Docetaxel wird angenommen, dass nur ein geringer Teil der Patienten für eine erneute Therapie mit Docetaxel infrage kommt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Teilpopulation der Studie BC1-06 mit vorheriger Docetaxel-Behandlung die in der Fragestellung genannte Population der Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommen, hinreichend abbildet.

Die übrigen 43 % der Patienten der Studie BC1-06 hatten noch keine vorherige Docetaxel-Behandlung erhalten und müssen somit eines der übrigen der oben genannten Kriterien erfüllen. Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind Patienten ausgeschlossen, die für eine erstmalige Behandlung mit Docetaxel geeignet sind, d.h. Patienten, deren Gesundheitszustand eine Docetaxel-Behandlung erlaubt, die eine solche Behandlung akzeptieren und die in Ländern leben, in denen Docetaxel verfügbar ist.

Der pU beschreibt nicht, welche dieser Gründe für wie viele der Patienten zutreffen. Auch in den Studienunterlagen fanden sich keine entsprechenden Angaben. Eine Überprüfung des

Fallberichtsboogens (case report form [CRF]) der Studie ergab, dass der genaue Grund für die Nichteignung für Docetaxel nicht systematisch erhoben wurde. Dieser Punkt wurde auch im Zulassungsverfahren kritisiert. Der pU konnte dort keine Daten nachliefern, die die fehlende Docetaxel-Eignung der Patienten, die noch keine Vorbehandlung erhalten hatten, nachweisen würde [25]. Aus diesen Unterlagen geht hervor, dass die Einschätzung, ob ein Patient für Docetaxel geeignet war, vom Prüfarzt getroffen wurde.

Der pU macht keine Angaben dazu, auf Basis welcher Kriterien Patienten als „nicht fit genug“ (gemäß Studienprotokoll „not fit enough“) für eine Behandlung mit Docetaxel definiert wurde. Auch in den Studienunterlagen findet sich keine nähere Erläuterung. Grundsätzlich wäre denkbar, dies anhand des Allgemeinzustands der Patienten, z. B. gemessen mit dem ECOG-PS, festzumachen. In Leitlinien wird eine Behandlung mit Docetaxel bei einem guten Allgemeinzustand empfohlen, wobei dieser als ECOG-PS von 0 bis 2 definiert wird [26]. In die Studie wurden insgesamt lediglich 2 (0,2 %) Patienten mit einem ECOG-PS von mehr als 2 eingeschlossen. Selbst wenn ein ECOG-PS von 2 als schlechter Allgemeinzustand gewertet würde, würde dies nur insgesamt 12,8 % aller Patienten der Studie BC1-06 betreffen.

Zusätzlich wird aus Modul 4 und den Studienunterlagen nicht klar, in welchen Ländern Docetaxel nicht verfügbar war. Anhand der Länder, in denen die Studie BC1-06 durchgeführt wurde, ist zu erkennen, dass die eingeschlossenen Patienten zumindest zum weitaus überwiegenden Teil in Ländern lebten, in denen Docetaxel zugelassen und damit grundsätzlich verfügbar war.

Weiterhin ist aus dem Studienbericht zu ersehen, dass im Zeitraum von der ersten Injektion bis 12 Wochen nach der letzten Injektion insgesamt 52 (5,6 %) Patienten und von Woche 12 nach der letzten Injektion bis zum Studienende insgesamt 91 Patienten eine nachfolgende Chemotherapie mit Docetaxel erhalten hatten. Somit muss davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Patienten der Studie BC1-06 prinzipiell grundsätzlich für eine Chemotherapie mit Docetaxel geeignet gewesen sein könnte.

Zusammenfassend ist für die Patienten der Studie BC1-06, die noch keine vorherige Docetaxel-Therapie erhalten hatten, zu vermuten, dass sie zu einem geringeren Teil aus medizinischen Gründen nicht für eine Docetaxel-Therapie geeignet waren. Vielmehr wurde für die vorliegende Nutzenbewertung angenommen, dass diese Patienten eine Behandlung mit Docetaxel, also eine potenziell lebensverlängernde, aber auch mit schweren Nebenwirkungen verbundene Behandlung, aufgrund ihrer individuellen Entscheidung ablehnten. Diese Annahme beruht auf der Bereitschaft der Patienten, an einer Studie im Vergleich zu BSC teilzunehmen. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten vor Studieneinschluss über die möglichen Therapiealternativen (also auch Docetaxel) aufgeklärt wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die Teilpopulation der Patienten der Studie BC1-06 ohne vorherige Docetaxel-Behandlung daher als hinreichende Annäherung an die in der Fragestellung

genannte Population der Patienten mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen angesehen.

Die Studie BC1-06 bildet somit 2 der für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Teilpopulationen ab. Um zu überprüfen, ob die fehlende Eignung für Docetaxel einen Einfluss auf den Behandlungseffekt hat, wurde als Annäherung das Subgruppenmerkmal vorherige Docetaxel-Behandlung besonders betrachtet. Da sich lediglich in 2 der berücksichtigten Endpunkte ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal zeigte (siehe Anhang B), wurde nicht von grundsätzlich unterschiedlichen Effekten ausgegangen. Die Studie BC1-06 wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung daher als Ganzes bewertet.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte vollständig und im Wesentlichen nachvollziehbar beschrieben. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig zu bewerten, womit der Bewertung der pU gefolgt wird.

Da nicht alle vom pU betrachteten Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, erfolgt ausschließlich eine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene für die eingeschlossenen Endpunkte.

Bis auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewertet der pU das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht in allen Punkten gefolgt. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen als niedrig. Unerwünschte Ereignisse wurden nach dem Ende der Behandlung bis zu 12 Wochen nachbeobachtet. Damit liegt ein großer Teil (bis zu 33 %) der gesamten Beobachtungsdauer für UE von maximal 36 Wochen nach der Behandlungsphase. Es liegen keine Informationen zur mittleren Beobachtungsdauer für UE in der Studie BC1-06 vor. Auch wenn die mediane Behandlungsdauer sich zwischen den Gruppen der Studie BC1-06 nicht wesentlich unterscheidet, ist vor dem Hintergrund, dass die Überlebenszeiten zwischen den Gruppen verschieden sind, denkbar, dass sich die Beobachtungsdauer für UE deutlich unterscheidet. Aus diesem Grund ist das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu UE als hoch anzusehen. Aufgrund der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist dennoch eher von einer Verzerrung in Richtung eines größeren Schadens von Radium-223 auszugehen. Bei Vorliegen eines statistisch signifikanten Effektes zugunsten von Radium-223 + BSC wurde die Wahrscheinlichkeit deshalb trotz des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials nicht herabgesetzt (z. B. von Hinweis auf Anhaltspunkt). Außerdem bewertet der pU das

Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) gemeinsam. Dies ist nicht adäquat, weil für diese Endpunkte grundsätzlich verschiedene Ursachen für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vorliegen können. Jedoch führt eine getrennte Bewertung dieser Endpunkte für die Studie BC1-06 jeweils wegen desselben oben genannten Grundes zu der Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in den Abschnitten 2.7.2.1 und 2.7.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob der Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Mortalität

Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben, der den primären Endpunkt der Studie BC1-06 darstellt, wurde in der Studie gemessen als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aufgrund jedweder Ursache. Das Gesamtüberleben stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Morbidität

Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis: eingeschlossen

Die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis im Studienverlauf ist ein kombinierter Endpunkt, der aus den folgenden Komponenten besteht:

- Zeit bis zur ersten externen Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome
- Zeit bis zum ersten Auftreten neuer symptomatischer, pathologischer Knochenfrakturen (vertebral oder nicht-vertebral),
- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression
- Zeit bis zur ersten tumorbedingten orthopädischen Operation

Der kombinierte Endpunkt wurde gemessen als Zeit vom der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines skelettalen Ereignisses. Alle Komponenten werden als patientenrelevant erachtet. Der pU berichtet in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.10 lediglich die Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt selbst. Hinsichtlich der einzelnen Komponenten des kombinierten Endpunkts liegen in Modul 4 Ergebnisse nur für die Zeit bis zur ersten externen Strahlentherapie vor, weil der pU diese als separaten Endpunkt betrachtet. Für die übrigen Komponenten liegen die Ergebnisse im Studienbericht der Studie BC1-06 vor, diese werden

in der vorliegenden Nutzenbewertung zur Erläuterung des Effekts auf den kombinierten Endpunkt ergänzt.

In den Studienunterlagen ist der Endpunkt lediglich als Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis bezeichnet. In Modul 4 nennt der pU den Endpunkt hingegen Zeit bis zum ersten *symptomatischen* skelettalen Ereignis. Auch vor dem Hintergrund, dass in der Studie BC1-06 keine bildgebenden Verfahren angewendet wurden, ist davon auszugehen, dass die oben genannten Komponenten des kombinierten Endpunkts mit Symptomen verbunden sind. Daher wird dem pU in der Benennung des Endpunkts gefolgt.

Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumorthherapie: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumorthherapie stellt aus Sicht des pU einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der pU begründet dies vor allem damit, dass solche Therapien, zu denen er insbesondere eine zytotoxische Chemotherapie zählt, eine erhebliche Belastung für die Patienten seien und mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergehen. Die Verzögerung des Beginns einer solchen Therapie stelle deshalb einen patientenrelevanten Nutzen dar.

Dass der Beginn einer Chemotherapie für die Patienten eine große Belastung bedeutet, wird nicht bestritten. Der pU beschreibt in Modul 4 jedoch nicht, welche Therapien im Sinne dieses Endpunkts als nachfolgende Tumorthherapie anzusehen sind. Aus dem Studienprotokoll der Studie BC1-06 geht lediglich hervor, dass darunter unter anderem Chemotherapien und Hormontherapien zu verstehen sind. Es findet sich jedoch keine Aufstellung, wie viele Patienten aufgrund welcher nachfolgenden Therapien in die Auswertung eingingen. Somit ist unklar, ob dies maßgeblich zytotoxische Chemotherapien waren. Der pU macht darüber hinaus keine Angaben dazu, welche Kriterien für die Einleitung einer nachfolgenden Tumorthherapie zugrunde liegen. Die Entscheidung, beispielsweise eine zytotoxische Chemotherapie zu beginnen, erfolgt häufig aufgrund von Biomarkern wie dem des Anstiegs des PSA-Werts oder anhand bildgebender Verfahren, also aufgrund vom Patienten nicht direkt wahrnehmbarer Kriterien, wobei Letztere im Studienverlauf der Studie BC1-06 nicht durchgeführt wurden. Die Kriterien sind in den Studienunterlagen ebenfalls nicht eindeutig beschrieben. Es wird lediglich beschrieben, dass diese auch während der Behandlungsphase begonnen werden konnten, falls eine solche Behandlung als BSC angesehen wurde. Daher ist davon auszugehen, dass diese Entscheidung durch den Prüfarzt getroffen wurde. Es bleibt jedoch unklar, wie viele Patienten eine nachfolgende Therapie aufgrund von Biomarkern erhielten. Aus diesem Grund stellt der Endpunkt allenfalls einen Surrogatendpunkt dar. Die Validität dieses Surrogates wird vom pU jedoch nicht begründet.

Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS stellt aus Sicht des pU einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Den ECOG-PS sieht der pU als valides Messinstrument dar, dass in klinischen Studien zur Messung für die Lebensqualität eingesetzt wird. Ein Anstieg des ECOG-PS um ≥ 2 Punkte wurde dabei als Verschlechterung gewertet.

Dies sei aus Sicht des pU mit einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität gleichzusetzen.

Der ECOG-PS ist eine unspezifische Skala, die kein Messinstrument mit definierten Fragen darstellt. Zudem wird sie durch den behandelnden Arzt beurteilt. Sie wird nicht als adäquates Messinstrument für einen patientenrelevanten Endpunkt angesehen. Dass der ECOG-PS als Messinstrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt wird, ist der vom pU zitierten Literatur nicht zu entnehmen. In diesen Arbeiten wird der ECOG-PS als ein Maß zur Einschätzung des funktionellen Status beschrieben und dessen Validität als prognostischer Faktor untersucht [27,28]. Der pU macht somit keine hinreichenden Angaben zur Validität des ECOG-PS als Messinstrument eines patientenrelevanten Endpunkts.

Eine Verschlechterung des ECOG-PS um 2 Schweregrade im Studienverlauf könnte dennoch als eine für den Patienten spürbare Beeinträchtigung gewertet werden. Für Patienten, die zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 (uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung) haben, bedeutet eine Verschlechterung um 2 Punkte beispielsweise, dass sie zwar gehfähig und auch in der Lage sind, sich selbst zu versorgen, aber nicht mehr arbeitsfähig sind.

In der Studie BC1-06 wurde jede Verschlechterung um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn als Ereignis gewertet. Dadurch, dass auch der Tod (ECOG-PS von 5) als Ereignis gewertet wurde, ist unklar, inwiefern der Endpunkt bereits durch den Endpunkt Gesamtüberleben abgedeckt ist. Denn vor dem Hintergrund, dass alle Patienten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 0 bis 3 hatten (siehe Tabelle 6), ist durch die Definition eines Ereignisses für diesen Endpunkt zu erwarten, dass für jeden in der Studie verstorbenen Patienten auch das Kriterium Verschlechterung des ECOG-PS um ≥ 2 Punkte erfüllt ist.

Ein Vergleich der Ereignisraten der beiden Endpunkte zeigt jedoch ein anderes Bild. Während in der Studie BC1-06 333 Patienten im Radium-223-Arm und 195 Patienten im Placeboarm verstorben waren, hatten nur 168 (Radium-223-Arm) und 101 Patienten (Placeboarm) ein Ereignis hinsichtlich der Verschlechterung des ECOG-PS. Somit ist unklar, welche Patienten tatsächlich als Ereignis für diesen Endpunkt gewertet wurden. Den Studienunterlagen der Studie BC1-06 ist zu entnehmen, dass der ECOG-PS ebenso wie das Gesamtüberleben über den gesamten Studienverlauf erhoben wurde, sodass diese Unklarheit nicht durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer für verschiedene Endpunkte zu erklären ist. Aufgrund dieser Unklarheiten wird der Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des ECOG-PS nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS: nicht eingeschlossen

Neben der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (siehe oben) zieht der pU den Endpunkt Zeit bis zur ersten Änderung des ECOG-PS heran. Dabei wurde jede Änderung des Performance Status um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Studienbeginn als Ereignis gezählt, also sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung. Aus Sicht des pU messe der

Endpunkt demzufolge die Zeit einer gleichbleibenden Lebensqualität und eines unveränderten Allgemeinzustands der Patienten und sei deshalb als patientenrelevant anzusehen.

Dem wird nicht gefolgt. Eine Verbesserung und eine Verschlechterung haben für einen Patienten eine unterschiedliche Qualität und können daher nicht als gleichwertig betrachtet werden. Aufgrund dessen ist der Endpunkt nicht sinnvoll interpretierbar. Darüber hinaus macht der pU, wie oben beschrieben, keine Angaben zur Validität des ECOG-PS als Messinstrument für einen patientenrelevanten Endpunkt. Ebenso begründet der pU nicht die Validität des eingesetzten Responsekriteriums von 1 Punkt. Vielmehr beschreibt der pU selbst, dass durch den Schwellenwert auch kurzfristige Änderungen wie therapiebedingte Nebenwirkungen miterfasst werden.

Zeit bis zum ersten Einsatz einer externen Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome: nicht eingeschlossen

Den Endpunkte Zeit bis zum ersten Einsatz von einer externen Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome ist eine Teilkomponente des kombinierten Endpunktes Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis und daher bereits hinreichend in dem kombinierten Endpunkt abgebildet. Dieser Endpunkt geht daher nicht separat in die vorliegende Nutzenbewertung ein. Die Ergebnisse werden jedoch im Zusammenhang mit dem kombinierten Endpunkt dargestellt.

Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zum Beginn einer Opiattherapie stellt aus Sicht des pU einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar. Der pU begründet die Patientenrelevanz damit, dass eine Verzögerung einer Opiattherapie als unmittelbarer Ausdruck der Wirksamkeit gegen tumorbedingte Schmerzen oder gegen Metastasen, die später Schmerzen auslösen, zu werten sei. Dem pU wird dahingehend gefolgt, dass der Beginn einer Opiattherapie als Messinstrument für das Auftreten eines schweren Schmerzes herangezogen werden kann. Die Einleitung einer Opiattherapie erfolgt, wenn sich die Schmerzen des Patienten so sehr verschlimmern, dass eine Behandlung mit einem nicht opiathaltigen Medikament nicht mehr ausreichend ist für eine adäquate Schmerzkontrolle und ist somit, im Gegensatz zum oben genannten Endpunkt Zeit bis zum Start einer ersten nachfolgenden Tumortherapie, immer an ein direkt patientenrelevantes Symptom gekoppelt.

Damit ein Endpunkt jedoch für eine betrachtete Population relevant ist, muss für den weitaus überwiegenden Teil der Patienten dieser Population die Möglichkeit bestehen, das gemessene Ereignis zu erreichen. Dies ist für diesen Endpunkt jedoch nicht gegeben. In der Studie BC1-06 hatten zu Studieneinschluss jedoch bereits ca. 44 % der Patienten eine Opiattherapie erhalten. Somit flossen nur ca. 55 % der Patienten in die Auswertung des Endpunkts ein. Daher ist der Endpunkt nicht geeignet den das patientenrelevante Symptom Schmerz in der Gesamtpopulation der Studie BC1-06 adäquat abzubilden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird dieser Endpunkt als Messinstrument für das Auftreten eines schweren Schmerzes daher nicht herangezogen.

Schmerz gemessen mit dem FACT-P Schmerzscore: nicht eingeschlossen

Als zusätzlichen Endpunkt zum Schmerz legt der pU in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.8 (Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität) Ergebnisse zur FACT-P Schmerzskala vor. Diese wird gebildet aus 4 schmerzbezogenen Fragen der prostatakrebspezifischen Subskala (PCS) des FACT-P.

Der pU macht im Dossier keine Angaben zur Validität der FACT-P Schmerzskala. Diese wurde zwar in der Literatur vorgeschlagen [29], es handelt es sich jedoch um eine nicht validierte Skala. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität*FACT-P: eingeschlossen auf Basis einer abweichenden Operationalisierung*

Der FACT-P ist ein krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom. Er besteht aus 5 Subskalen mit insgesamt 39 Items. In der Studie BC1-06 wird die 4. Version des FACT-P eingesetzt, die als validiert angesehen werden kann [30,31]. Für den FACT-P existiert ein Gesamtscore, wobei höhere Werte eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität bedeuten. Der FACT-P wurde in der Studie BC1-06 zu Studienbeginn, zweimal während der Behandlungsphase (Woche 16 und Woche 24) sowie einmal in der anschließenden Nachbeobachtungsphase (Woche 44) erhoben. Für die Studie BC1-06 war lediglich eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse zum FACT-P geplant.

Der pU legt in Modul 4 eine post hoc durchgeführte Auswertung der mittleren Änderung im Studienverlauf zum FACT-P-Gesamtscore vor, wobei lediglich der Zeitraum der Behandlungsphase (bis 24 Wochen) berücksichtigt wurde. In der den Studienunterlagen beiliegenden Zusatzauswertung zu den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag darüber hinaus eine Auswertung über den Zeitraum einschließlich der letzten Erhebung zu Woche 44 vor, sodass diese primär relevant wäre. In allen verfügbaren Analysen zur mittleren Änderung des FACT-P war der Anteil der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden, jedoch unterhalb von 70 %. Die Ergebnisse zur mittleren Änderung im Studienverlauf waren damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar.

In den Zusatzauswertungen lag zusätzlich eine Responderanalyse zum FACT-P vor, wobei der Anteil der Patienten miteinander verglichen wurde, die im Behandlungsverlauf eine Verbesserung im Gesamtscore um mindestens 10 Punkte erreicht hatten. Dieses Responsekriterium wurde für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert [29]. Ein Patient wurde als Responder gewertet, wenn für ihn zum Zeitpunkt nach 16 Wochen und / oder nach 24 Wochen eine Verbesserung gemessen wurde. Für diese Analyse gingen jedoch ebenfalls weniger als 70 % der randomisierten Patienten in die Auswertung ein. Diese war somit in der Form nicht verwertbar. Um die Ergebnisse zu der Responderanalyse dennoch in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigen zu können, wurden eigene Auswertungen auf

Basis aller randomisierten Patienten durchgeführt. Es wurden 2 konservative Sensitivitätsanalysen durchgeführt, in denen Patienten, die aufgrund fehlender Werte nicht in die Analyse des pU eingingen (Radium-223-Guppe: 181 Patienten, Placebogruppe: 121 Patienten), unterschiedlich berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 2.4.2.3). Zu beachten ist für diesen Endpunkt jedoch, dass sich der Beobachtungszeitraum lediglich auf den Behandlungszeitraum in der Studie (also bis zu Woche 24) bezieht und somit den Zeitraum der Nachbeobachtung nicht berücksichtigt. Darüber hinaus bildet er lediglich einen Teil der relevanten Information zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab, da der Anteil der Patienten mit relevanter Verbesserung gemessen wurde. In der für die Bewertung relevanten Population ist aber aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung vielmehr eine Verschlechterung zu erwarten. Dies zeigt sich auch in der Studie BC1-06, da sich der FACT-P-Gesamtscore in beiden Behandlungsgruppen zu jedem Beobachtungszeitpunkt im Mittel verschlechtert. Eine Möglichkeit, auch die Verschlechterung abzubilden, wäre, den Anteil der Patienten zu vergleichen, die sich im Studienverlauf relevant verschlechtert haben. Um auch diejenigen Patienten mit fehlenden Werten berücksichtigen zu können, wäre denkbar, diese auf geeignete Weise in der Auswertung zu ersetzen.

EQ-5D: eingeschlossen, es liegen aber keine verwertbaren Daten vor

Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht aus 5 Einzeldomänen und einer visuellen Analogskala (VAS), die den globalen Gesundheitszustand abfragt. Der pU legt eine Auswertung zur mittleren Änderung für den Summenscore auf Basis aller 5 Domänen des EQ-5D und der VAS vor. Eine derartige Auswertung des EQ-5D Summenscores kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als Nutzenparameter interpretiert werden. Der VAS des EQ-5D beruht auf einer einzigen Frage und ist alleine nicht geeignet, das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Die Ergebnisse zum EQ-5D wurden deshalb nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liefert der pU folgende Operationalisierungen:

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4): eingeschlossen
- UE, die zum Studienabbruch geführt haben: eingeschlossen
- UE von speziellem Interesse bzw. signifikante UE: teilweise eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 Ergebnisse zu UE, die aus seiner Sicht von speziellem Interesse (in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.9, Tabelle 4-55 als signifikante UE bezeichnet) sind, dar. Darunter fallen skelettale Ereignisse, Knochenschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Dehydrierung, Muskelschwäche, pathologische Frakturen, periphere motorische Neuropathie und Rückenmarkskompression. Der pU begründet die Auswahl der Einzelereignisse nicht. Auch aus den Studienunterlagen der Studie BC1-06 geht nicht hervor, dass diese Ereignisse, die zum Teil auch schon durch den kombinierten Endpunkt zu skelettalen Ereignissen berücksichtigt sind, in der Studie gesondert betrachtet wurden oder werden sollten. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden auf Basis der Häufigkeit und der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie BC1-06 sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz lediglich Diarrhöen berücksichtigt.

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU stellt für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt (15.07.2011) dar. Für die Endpunkte Gesamtüberleben und Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis stellt er zusätzlich die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt (14.10.2010) dar. In die vom pU durchgeführten Meta-Analysen der Studie BC1-06 mit der für die vorliegende Bewertung nicht relevanten Studie BC1-02 gehen ausschließlich die Ergebnisse des 2. Datenschnitts ein. Auch die Aussagen des pU zum Zusatznutzen beruhen ausschließlich auf diesen Ergebnissen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3). Dem pU wird hinsichtlich der Auswahl des zweiten Datenschnittes gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen, da diese aufgrund der längeren Beobachtungsdauer mehr Information enthalten.

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) und Abbruch wegen UE stellt der pU 2 verschiedene Auswertungen dar. Zum einen handelt es sich um solche, in die alle in der Studie BC1-06 aufgetretenen Ereignisse eingeschlossen wurden. In einer Sensitivitätsanalyse schließt der pU diejenigen Ereignisse aus, die im Zusammenhang zu einem skelettalen Ereignis standen und zeitgleich aufgetreten waren. Diese Sensitivitätsanalysen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung als maßgebliche Auswertung betrachtet (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Für die binären Endpunkte zu UE stellt der pU als Effektmaß für die Einzelstudien teilweise ausschließlich das Odds Ratio dar. Da die Methodik zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf dem Relativen Risiko beruht [20], wurden diese für die vorliegende Nutzenbewertung neu berechnet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen einschließlich der Interaktionstermen der Studie BC1-06 in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.10 des Dossiers bis auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität für alle Endpunkte nahezu umfassend dar. Wo notwendig, wurden die Berechnungen des pU durch eigene Berechnungen ergänzt.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Radium-223 herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Radium-223 herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU legt für die Fragestellung des Zusatznutzens von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel bei Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel geeignet sind, als weitere Untersuchung einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vor. Dieser ist nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Radium-223 abzuleiten. Eine ausführliche Begründung findet sich in den Abschnitten 2.3.1 und 2.7.2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [20]

Docetaxel-Population

Da direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche nicht durchgeführt wurden, führt der pU einen von ihm sogenannten qualitativen Vergleich von Radium-223 gegenüber Docetaxel durch. Dazu zieht er auf der Radium-223-Seite des Vergleiches die Studie BC1-06 heran, in die ausschließlich Patienten eingeschlossen wurden, die der pU als nicht für Docetaxel geeignet beschreibt.

Der pU macht in Modul 4, Abschnitt 4.4.1 keine Angaben zur Aussagekraft der Nachweise für den von ihm vorgelegten Vergleich. Er beschreibt lediglich, dass er auf Basis dieses Vergleiches die Ergebnissicherheit Anhaltspunkt annimmt. Dem wird nicht gefolgt. Wie in Abschnitt 2.3.2 begründet, ist der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht verwertbar.

BSC-Population

Der pU betrachtet in seiner Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise die von ihm in einer Meta-Analyse zusammengefassten Studien BC1-02 und BC1-06 gemeinsam. Für die vorliegende Nutzenbewertung war jedoch nur die Studie BC1-06 relevant. Die Angaben des pU zur Studie BC1-02 werden daher nicht kommentiert. Der pU ordnet die Studie BC1-06 der Evidenzklasse 1b zu. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Der pU sieht die Ergebnissicherheit aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials der Studie und dem patientenrelevanten primären Endpunkt Gesamtüberleben, der zudem subjektiven Einflüssen entzogen sei, schätzt der pU als hoch ein. Der Einschätzung des pU hinsichtlich des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird gefolgt.

Auf Endpunkteben sieht der pU das Verzerrungspotenzial für die von ihm herangezogenen Endpunkte zur Mortalität und Morbidität sowie zu dem von ihm als „Verträglichkeit“ bezeichneten Schadensendpunkt als niedrig an. Lediglich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität schätzt der pU das Verzerrungspotenzial als hoch ein. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis sowie für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird dem pU hinsichtlich der Einschätzung des Verzerrungspotenzials gefolgt. Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4), Abbruch wegen UE und Diarrhö wurde das Verzerrungspotenzial allerdings als hoch bewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Aus Sicht des pU sind durch die Verfügbarkeit zweier RCTs für den Nachweis des Zusatznutzens die Kriterien für die Ergebnissicherheit „Beleg“ erfüllt. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt. Die Studie BC1-02 eignet sich auf Grund ihres nicht zulassungskonformen Applikationsschema nicht zur Nutzenbewertung und wurde daher nicht eingeschlossen. Auf Basis der Studie BC1-06 ist daher maximal die Ableitung eines Hinweises auf einen Zusatznutzen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Docetaxel-Population

Für Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommen, leitet der pU auf Basis des von ihm durchgeführten indirekten Vergleichs von Radium-223 mit Docetaxel sowohl für das Gesamtüberleben (vom pU als Wirksamkeit bezeichnet) als auch für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (vom pU als Toxizitäten bezeichnet) einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Insgesamt beansprucht der pU für diese Patienten

einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Radium-223 im Vergleich zu Docetaxel.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich wurde weder für das Gesamtüberleben noch für die Schadensendpunkte als geeignet angesehen, um einen Zusatznutzen von Radium-223 im Vergleich zu Docetaxel abzuleiten (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.2.3.2). Ein Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber Docetaxel ist für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, die für eine Behandlung mit Docetaxel geeignet sind und das vorrangige Therapieziel der Lebensverlängerung haben, nicht belegt.

BSC-Population

Der pU beansprucht für Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für Radium-223 + BSC im Vergleich zur BSC.

Dabei beruht der beanspruchte Zusatznutzen maßgeblich auf den Ergebnissen der Metaanalyse der Studien BC1-02 und BC1-06 zum Gesamtüberleben. Diese werden aus Sicht des pU gestützt von den Ergebnissen zu den übrigen von ihm berücksichtigten Endpunkten sowohl auf Nutzen- als auch auf Schadensseite. Dem gegenüber sieht der pU für das spezifische UE Diarrhö einen größeren Schaden geringen Ausmaßes.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU.

Insbesondere ist unklar, inwiefern der pU Ergebnisse aus Subgruppenanalysen in der Bewertung berücksichtigt. Im Ergebnisteil von Modul 4 stellt er Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zwar umfassend dar, er beschreibt jedoch nur die Ergebnisse, in denen sich ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte. In Modul 4, Abschnitt 4.4.2 berücksichtigt er jedoch nur ein Ergebnis aus einer einzelnen Subgruppenanalyse, und zwar bei dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grade 3 oder 4) nach dem Merkmal Docetaxel-Vorbehandlung. Bei dieser Subgruppenanalyse ergab sich lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation. Der pU begründet nicht, warum er diese, nicht jedoch die übrigen Subgruppenanalysen berücksichtigt.

Darüber hinaus wurde die Studie BC1-02 in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), sodass keine Meta-Analyse durchgeführt wurde. Daraus folgt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung allenfalls ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitbar war.

Aus den vorangehenden Abschnitten und Kommentaren zum Dossier ergeben sich darüber hinaus weitere Konsequenzen und Abweichungen in der Einschätzung zum Zusatznutzen, welche hier jedoch nicht erneut aufgeführt und begründet werden.

Die Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Radium-223 + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Radium-223 eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU legt zwar in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.3) als weitere Untersuchungen einen nicht adjustierten indirekten Vergleich sowie eine Gegenüberstellung von Effektschätzern zum Vergleich von Radium-223 gegenüber Docetaxel vor, er begründet dies jedoch nicht.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung nachvollziehbar. Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation berücksichtigt der pU die Fachinformation von Radium-223 [16].

Laut Fachinformation besteht die Zielpopulation aus erwachsenen Patienten „mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen“.

Nach Beschluss des G-BA zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich diese Zielpopulation in die folgenden 2 Gruppen: 1) Patienten mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung, 2) Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, sowie Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht infrage kommen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass Radium-223 das bisher einzige Arzneimittel sei, das neben einer Überlebenszeitverlängerung eine spezifische Wirkung auf Knochenmetastasen habe. Diese Wirkung ermögliche eine Verringerung der Symptome und eine Vermeidung von patientenrelevanten Folgen, z. B. Frakturen, durch Knochenmetastasen. Außerdem verbessere die Substanz die Lebensqualität.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Als Ausgangswert für seine Berechnung ermittelt der pU die 10-Jahres-Prävalenz des Prostatakarzinoms für das Jahr 2013 (525 586). Er berechnet dies anhand der altersspezifischen Inzidenzraten aus dem Jahr 2008, der Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamts und einer 10-Jahres-Überlebensrate publiziert von Gondos et al. 2007 [32-34]. Anschließend grenzt er die Anzahl der Prostatakarzinom-Patienten über 5 Rechenschritte auf die Zielpopulation ein [16] :

Der pU ermittelt zunächst den Anteil der Patienten mit Prostatakarzinom und Kastrationsresistenz (12 %). Anschließend bestimmt er die Teilmenge von Personen mit Knochenmetastasen (88 %). Davon ermittelt er den Anteil der Patienten, deren Knochenmetastasen Symptome verursachen (57 %). Im Folgenden grenzt er diese Patienten

auf solche ohne viszerale Metastasen ein (81 %). Der pU schätzt den GKV-Anteil auf 88,35 %. Damit ergeben sich 22 640 GKV-Versicherte in der Zielpopulation.

Im Anschluss unterteilt der pU die Population anhand des Kriteriums, ob sie eine Docetaxel-Therapie erhalten (22 %) oder nicht erhalten (78 %) haben.

Bewertung des Instituts

Die Darstellungen sind nachvollziehbar; der pU würdigt seine Ergebnisse kritisch und ist sich der Limitationen seines Vorgehens bewusst. Auf einige Punkte wird im Folgenden hingewiesen.

Der pU beachtet bei der 10-Jahres-Prävalenz nicht die Patienten, die länger als 10 Jahre an Prostatakrebs erkrankt sind. Das Institut schätzt unter Berücksichtigung dessen die Prävalenz des Prostatakarzinoms für 2013 auf ca. 713 133 bis 814 637. Dies ergibt sich in Anlehnung an die frühe Nutzenbewertung von Abirateronacetat aus dem Jahr 2013 [35]. An dieser Stelle gibt es eine Abweichung von ca. 35 %.

Zur Berechnung der Anteile der Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom unterschieden nach Knochenmetastasen und viszeralen Metastasen zieht der pU verschiedene randomisierte kontrollierte Studien heran. Daraus ergibt sich Unsicherheit:

Erstens können epidemiologischen Daten aus dieser Studienart nur bedingt herangezogen werden. Ein- und Ausschlusskriterien können so gesteuert sein, dass eine Selektion der Patienten stattfindet und eine Generalisierbarkeit fraglich ist. Aufgrund mangelnder Datenlage und der konsistenten Ergebnisse der Studien finden sie in dieser Nutzenbewertung für die weitere Berechnung dennoch Berücksichtigung.

Zweitens kommt es bei der Bestimmung der Patienten mit Knochenmetastasen und der Patienten ohne viszerale Metastasen zu Überschneidungen. Der Grad der Überschneidung ist jedoch nicht ersichtlich. Im Extremfall können die Werte der Zielpopulation um 3 % unterhalb und bis zu 14 % oberhalb der errechneten Anzahl liegen. Dennoch wird der Anteilsberechnung des pU gefolgt.

Der Anteilswert der Prostatakarzinom-Patienten mit Kastrationsresistenz scheint in seiner Größenordnung plausibel. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die Studien aus der Übersichtsarbeit von Kirby [36] Zeiträume von mehreren Jahren betrachten, in denen Prostatakarzinom-Patienten eine Kastrationsresistenz entwickeln. Dies entspricht nicht der Prävalenz. Daher können die Anteilswerte niedriger ausfallen.

Der pU ermittelt die Anzahl der Patienten, ob sie eine Docetaxel-Therapie erhalten haben mithilfe von 2 internationalen Publikationen [37,38]. Hierbei nimmt der pU implizit an, dass alle Patienten, die eine Docetaxel-Therapie erhalten haben, für Docetaxel infrage kommen und gleichzeitig mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung therapiert werden (Docetaxel-

Population). Durch diese Annahme sind sowohl Patienten mit einer abgeschlossenen Behandlung mit Docetaxel als auch Patienten mit einer therapierefraktären Behandlungssituation unter Docetaxel in dieser Population erfasst. Laut Beratungsgespräch mit dem G-BA sind diese Patienten jedoch der BSC-Population zuzurechnen [39]. Außerdem ist die Übertragbarkeit durch das Hinzuziehen internationaler Daten nicht vollständig gewährleistet. Daher sind die Anteilswerte mit großer Unsicherheit behaftet.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht aufgrund des demographischen Wandels von einer leicht steigenden Inzidenz und einer steigenden Prävalenz innerhalb der nächsten 5 Jahre aus.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Angaben zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Radium-223 sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen für die BSC-Population. In der Nutzenbewertung identifiziert das Institut jedoch Subgruppen in dieser Population mit einem unterschiedlichen Ausmaß des Zusatznutzens. Dadurch werden die Patienten der BSC-Population nach ihrem Alter (Patienten < 65 Jahre und Patienten \geq 65 Jahre) unterteilt. Zusätzlich gliedern sich die Patienten, die 65 Jahre und älter sind, danach, ob sie eine Bisphosphonat-Begleittherapie erhalten.

Zur Anzahl dieser Subgruppen liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor. Das Institut ermittelt ein Verhältnis zwischen den 2 Altersgruppen auf Grundlage der Nutzenbewertung von Cabazitaxel [40]. Die Daten des Krebsregisters Schleswig-Holstein [41], des GKR [42] und des Zentrums für Krebsregisterdaten [32] zum Prostatakarzinom geben einen Hinweis auf die Altersverteilung der BSC-Population. Circa 1/4 dieser Patienten sind jünger als 65 Jahre und circa 3/4 sind 65 Jahre und älter. Dadurch, dass bei der Anteilsberechnung Inzidenzen zum Prostatakarzinom berücksichtigt sind, die GKV-Zielpopulation aber Patienten in einem fortgeschrittenem Stadium des Prostatakarzinoms umfasst, kann der Anteil der älteren Subpopulation höher sein.

Es liegen keine aussagekräftigen Angaben zu den Patientenzahlen mit einer Bisphosphonat-Begleittherapie vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar. Für Radium-223 entspricht die Behandlungsdauer der Fach- und Gebrauchsinformation [16]. Demnach wird Radium-223 in 4-wöchigem Abstand 6-mal injiziert. Da für Docetaxel mit Prednisolon/Prednison keine Begrenzung der Behandlungsdauer aus der Fach- und Gebrauchsinformation zu entnehmen ist, geht der pU richtigerweise von einer einjährigen Behandlungsdauer aus [43]. Docetaxel wird in 3-wöchigem Abstand 17-mal per annum verabreicht.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch sowohl für Radium-223 als auch für Docetaxel mit Prednisolon/Prednison ist größenordnungsmäßig richtig.

Die empfohlene Dosierung für Radium-223 richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU beruft sich dabei auf das durchschnittliche Körpergewicht für Männer des Mikrozensus 2009 des statistischen Bundesamtes [44].

Die empfohlene Dosierung für Docetaxel richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU gibt einen Verbrauch von 17 Packungen Docetaxel zu je 160 mg pro Jahr an. Er begründet dies nicht. Jedoch bestätigt eine Berechnung mittels der Du Bois Formel basierend auf den Körpermaßen des Mikrozensus 2009 des statistischen Bundesamtes seine Angaben.

3.2.3 Kosten

Zur Berechnung der Kosten von Radium-223 entnimmt der pU den Preis der Lauer-Taxe. Dort ist das Arzneimittel seit dem 01.01.2014 mit einem Klinik-Einkaufspreis gelistet. Weitere Preise sind nicht angegeben. Der pU ermittelt die Kosten, indem er die Mehrwertsteuer aufschlägt. Weitere Aufschläge oder Rabatte berücksichtigt er nicht.

Weiterhin ist Radium-223 nicht wie andere Radionuklide im EBM-Katalog aufgenommen.

Die Preise für die Docetaxel-Therapie in Kombination mit Prednisolon/Prednison entnimmt der pU der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.09.2013. Seine Angaben sind korrekt.

Der pU erläutert, dass die Kosten der BSC-Therapie patientenindividuell zu bestimmen sind und dass eine Quantifizierung schwierig ist. Dennoch versucht er über eine Expertenbefragung, die Kosten der BSC-Therapie näherungsweise zu bestimmen. Die Expertenbefragung wurde mit 7 Experten anhand eines Fragebogens durchgeführt. Aus den Antworten ermittelt der pU das Minimum und das Maximum für die Behandlungsdauer (siehe Tabelle 3-29 auf Seite 67 Modul 3A) und den Anteil der Patienten, die BSC erhalten (siehe Tabelle 3-32 auf Seite 70 ff. Modul 3A).

Dadurch, dass nur 7 Experten befragt wurden, entsteht eine große Spanne bei den Antworten. Es ist kritisch anzusehen, dass bestimmte Arzneimittelgruppen wie Antiemetika und Opioide nicht in die Kostenberechnung eingegangen sind.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU gibt die Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen anhand der Fachinformationen ausführlich an [16,43]. Auf einige Unklarheiten sei hingewiesen:

Für Docetaxel setzt der pU Onkologie-Pauschalen gemäß der Onkologie-Vereinbarung der kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe an [45]. Diese Leistungen sind aus Sicht des Instituts nicht durch die Fach -und Gebrauchsinformation getrieben. Außerdem setzt der pU keine Kosten für die Kontrolle des großen Blutbildes im Rahmen der Docetaxel-Therapie in Kombination mit Prednisolon/Prednison an, welche die Fachinformation vorsieht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für Radium-223 und Docetaxel mit Prednisolon/Prednison sind in einem plausiblen Umfang dargestellt. Die Kosten der BSC-Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass er bedingt durch einen geringen Anstieg der Erkrankten in den nächsten Jahren nicht mit einer signifikanten Marktausweitung rechnet. Radium-223 könne jedoch in den nächsten Jahren Versorgungsanteile anderer Therapien übernehmen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch kann die GKV-Zielpopulation angesichts der oben kritisch gewürdigten Punkte sowohl niedriger als auch höher ausfallen. Insgesamt wird man aber aufgrund der wahrscheinlich größeren Ausgangspopulation mit Prostatakarzinom eher von einer Unterschätzung ausgehen müssen, die bis zu 35 % betragen kann.

Die Jahrestherapiekosten für Radium-223 und Docetaxel mit Prednisolon/Prednison sind in einem plausiblen Umfang dargestellt. Die Kosten der BSC-Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Modul 2, Abschnitt 2.1.2 des Dossiers macht der pU Angaben zum Wirkmechanismus von Radium-223 und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Modul 2, Abschnitt 2.2 des Dossiers stellt der pU den in Deutschland gültigen Zulassungsstatus sowie den Zulassungsstatus international hinreichend dar. Es liegt keine Zulassung vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurde.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) weitgehend umfassend. In Modul 3, Abschnitt 3.4.1 fehlt die Angabe zu Anweisungen zur Zubereitung von radioaktiven Arzneimitteln (Abschnitt 12 der Fachinformation).

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Radium-223 wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Radium-223 sind je nach Patientengruppe und ggf. Subgruppe unterschiedlich.

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Radium-223 – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Patientengruppe	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Patienten mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung (Docetaxel-Population)	Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon	-	Zusatznutzen nicht belegt
Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht in Frage kommt (BSC-Population)	BSC ^b	Alter < 65 Jahre	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 65 Jahre, Bisphosphonat-Begleittherapie	Hinweis auf erheblichen Zusatznutzen
		Alter ≥ 65 Jahre, keine Bisphosphonat-Begleittherapie	Hinweis auf geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie b: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: best supportive care			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Radium-223	Erwachsene Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, davon:	22 640 ^a	Die Anzahl der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel, aber mit Unsicherheit behaftet. Die Anteile der Patientenpopulationen (Docetaxel- bzw. BSC-Population) sind mit großer Unsicherheit behaftet. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung machen eine Aufteilung der Zielpopulation in Subgruppen notwendig. Es liegen keine aussagekräftigen Angaben zu den Patientenzahlen (≥ 65 Jahre) mit einer Bisphosphonat-Begleittherapie vor.
	Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, sowie für Patienten, die für eine Therapie mit Docetaxel nicht in Frage kommt (BSC-Population), davon:	ca. 17 659 ^a	
	Alter < 65 Jahre	ca. 1/4 ^b	
	Alter ≥ 65 Jahre	ca. 3/4 ^b	
	Bisphosphonat-Begleittherapie	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier	
keine Bisphosphonat-Begleittherapie	keine aussagekräftigen Angaben im Dossier		
Patienten mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung (Docetaxel-Population)	ca. 4981 ^a		
<p>a: Angabe des pU b: Es liegen keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor. Das Verhältnis zwischen den 2 Altersgruppen basiert auf Daten der Nutzenbewertung von Cabazitaxel [40], des Krebsregisters Schleswig-Holstein [41], des GKR [42] und des Zentrums für Krebsregisterdaten [32]. BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapie- kosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Radium-223 + BSC	Erwachsene Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen	Radium-223: 39 409–39 411 ^a BSC: 1198–34 345 ^a	Die Jahrestherapiekosten für Radium-223 und Docetaxel mit Prednisolon/Prednison sind in einem plausiblen Umfang dargestellt. Die Kosten der BSC-Therapie sind, wie der pU ebenfalls ausführt, patientenindividuell unterschiedlich.
BSC	Erwachsene Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen und mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen, sowie für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht infrage kommt	1198–34 345 ^a	
Docetaxel mit Prednisolon/Prednison + BSC	Erwachsene Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen und mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung	Docetaxel mit Prednisolon/Prednison: 23 476 ^a BSC: Nicht quantifizierbar ^b	

a: Angabe des pU
b: Der pU erwartet zusätzliche BSC-Kosten aufgrund des starken Nebenwirkungsspektrums von Docetaxel.
BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Xofigo® darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich und nach der Beurteilung des Patienten durch einen qualifizierten Arzt angewendet werden. Der Empfang, die Lagerung, Anwendung, Transfer und Entsorgung unterliegen den strahlenschutzrechtlichen Bestimmungen und der Aufsicht der örtlich zuständigen Aufsichtsbehörde und/oder entsprechenden Genehmigungen (vgl. Abschnitt 4.2 und 6.6 der Fachinformation). Neben den routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung (Kennzeichnung in Fachinformation und Gebrauchsinformation) sind keine weiteren Maßnahmen vorgesehen.

Das Behandlungsschema für Xofigo® umfasst eine Aktivität von 50 kBq pro kg Körpergewicht, die in 4-wöchigem Abstand sechsmal injiziert werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo® bei Anwendung von mehr als 6 Injektionen wurden nicht untersucht.

Es sind keine Kontraindikationen zur Anwendung von Xofigo® bekannt.

Aufgrund des Wirkmechanismus und der Pharmakologie der Substanz wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da Wechselwirkungen mit Calcium und Phosphat nicht ausgeschlossen werden können, sollte eine zusätzliche Zufuhr dieser Substanzen und/oder von Vitamin D einige Tage vor Beginn der Behandlung mit Xofigo® unterbrochen werden. Eine begleitende Chemotherapie zusammen mit Xofigo® kann die Knochenmarksuppression verstärken. Die Sicherheit und Wirksamkeit einer begleitenden Chemotherapie zusammen mit Xofigo® ist nicht erwiesen.

Bedingungen oder Einschränkungen

Der Zulassungsinhaber muss die im Risk Management Plan beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten durchführen. Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung sind nicht vorgesehen.

Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP)

Wie bei jedem Arzneimittel erfordern die identifizierten und potenziellen Risiken von Xofigo® eine sorgfältige Abwägung von Risiko und Nutzen bei jedem einzelnen Patienten. Die Informationen über Xofigo® in der Fachinformation und die entsprechenden nationalen Angaben wie Indikationen, Dosierungsempfehlungen, Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen bilden eine solide Basis für eine individuelle Abwägung von Risiko und Nutzen durch medizinisches Fachpersonal und Patienten. Auf

diese Weise tragen sie zur Minimierung des Risikos durch die Anwendung von Xofigo® bei.

Die im RMP genannten wichtigsten identifizierten Risiken sind die folgenden:

- *Myelotoxizität mit der Folge einer Verminderung der geformten Bestandteile des Blutes*
- *Spät auftretende Myelotoxizität*
- *Myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie*
- *Knochensarkom*
- *Sekundäre Malignome (außer Knochensarkom und myelodysplastisches Syndrom, akute myeloische Leukämie)*
- *Kieferosteonekrose*
- *Off-Label-Use bei Frauen und Kindern*
- *Off-Label-Use mit wiederholten Behandlungsfolgen oder sonstiger Anwendung höherer Dosen als in der Produktinformation empfohlen*

Es wurden für Xofigo® keine Sicherheitsprobleme erkannt, die über die vorliegenden Informationen in der vorgeschlagenen Fach- und Patienteninformation für medizinisches Fachpersonal und Patienten hinaus zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erfordern.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 07.08.2013 [Zugriff: 05.02.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 26.11.2013 [Zugriff: 12.12.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-803/VerfO_2013-04-18_2013-11-26.pdf.
3. Tannock IF, De 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* 2004; 351(15): 1502-1512.
4. 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): 1080-1085.
5. 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): 4247-4254.
6. 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): 1740-1747.
7. 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): 117-124.
8. 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): 1534-1540.
9. Machiels JP, Mazzeo F, Clause 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): 5261-5268.
10. 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): 2191-2198.
11. 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. *Lancet Oncol* 2013; 14(8): 760-768.

12. 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): 953-956.
13. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 30.05.2012]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
14. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-134, iii-iv.
15. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.
16. Bayer. Xofigo 1000 kBq/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2013 [Zugriff: 20.12.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. European Medicines Agency. Xofigo: European public assessment report [online]. 19.09.2013 [Zugriff: 03.01.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf.
18. Higgins JP, White IR, Wood AM. Imputation methods for missing outcome data in meta-analysis of clinical trials. *Clin Trials* 2008; 5(3): 225-239.
19. Martín Andrés AM, Silva Mato AM. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
21. Sanofi. Taxotere 20mg/1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2013 [Zugriff: 02.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Sanofi. Taxotere 160 mg/8 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 02.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Sanofi. Taxotere 80 mg/4 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 02.01.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
24. Winquist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer* 2006; 6: 112.

25. European Medicines Agency. Xofigo: radium-223 chloride; rapporteurs' day 128 joint response assessment report [unveröffentlicht]. 2013.
26. Deutsche Gesellschaft für Urologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Version 2.0 [online]. 2011 [Zugriff: 10.03.2014]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL1_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf.
27. Suh SY, Leblanc TW, Shelby RA, Samsa GP, Abernethy AP. Longitudinal patient-reported performance status assessment in the cancer clinic is feasible and prognostic. *J Oncol Pract* 2012; 7(6): 374-381.
28. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-655.
29. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health* 2008; 12(1): 124-129.
30. Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D. The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: validation of version 4 the core questionnaire. *Qual Life Res* 1999; 8(7): 604.
31. Esper P, Mo F, Chodak G, Sinner M, Cella D, Pienta KJ. Measuring quality of life in men with prostate cancer using the functional assessment of cancer therapy-prostate instrument. *Urology* 1998; 50(6): 920-928.
32. Zentrum für Krebsregisterdaten. ICD-10 C61 (Prostata): Neuerkrankungen; Inzidenzraten; Sterbefälle; Sterberaten [online]. 06.03.2012 [Zugriff: 06.03.2014]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Home/Datenbankabfrage/c61_prostata.xls? blob=publicationFile.
33. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung; Tabellenband [online]. 18.11.2009 [Zugriff: 11.03.2014]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202099005.xls? blob=publicationFile.
34. Gondos A, Arndt V, Holleczeck B, Stegmaier C, Ziegler H, Brenner H. Cancer survival in Germany and the United States at the beginning of the 21st century: an up-to-date comparison by period analysis. *Int J Cancer* 2007; 121(2): 395-400.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-06 [online]. 11.04.2013 [Zugriff: 12.03.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 160). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-06_Abirateronacetat_neues_Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
36. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011; 65(11): 1180-1192.
37. Harris V, Lloyd K, Forsey S, Rogers P, Roche M, Parker C. A population-based study of prostate cancer chemotherapy. *Clin Oncol* 2011; 23(10): 706-708.
38. Perltroth DJ, Thompson SF, Mozaffari E, Luna Y, Goldman DP, Lakdawalla DN. Treating people right: who goes untreated with systemic therapy for metastatic prostate cancer (mPC)? [online]. In: 2012 Genitourinary Cancers Symposium; 02.-04.02.2012; San Francisco, USA. [Zugriff: 12.03.2014]. URL: <http://cdn.f1000.com/posters/docs/249544357>.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV: Beratungsanforderung 2012-B-070, Radium-223 Dichlorid [unveröffentlicht]. 2013.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cabazitaxel: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-24 [online]. 12.01.2012 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 114). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-24_Cabazitaxel_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
41. Pritzkleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck: Schmidt-Römhild. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 9). URL: <http://www.cancer-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.
42. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005 und 2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregister: Jahresbericht; Anhang [online]. [Zugriff: 06.03.2014]. URL: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/anhang_jb2005_06.pdf?start&ts=1268648448&file=anhang_jb2005_06.pdf.
43. Bendalis. Bendadocel 20 mg/ml: Fachinformation [online]. 06.2011. URL: <http://www.fachinfo.de>.
44. Statistisches Bundesamt. Gesundheitsrelevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen; Ergebnisse des Mikrozensus 2009 [online]. [Zugriff: 11.03.2014]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>.

45. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. Ergänzungsvereinbarung zur Vereinbarung über die qualifizierte Versorgung krebskranker Patienten „Onkologie-Vereinbarung“ (Anlage 7 BMV) [online]. 04.08.2010 [Zugriff: 11.03.2014]. URL: https://www.kvwl.de/arzt/recht/kvwl/onkologie/onkologie_ergaenzung.pdf.

Anhang A – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 22: Häufige UE (≥ 10 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Radium-223 + BSC N = 600	Placebo + BSC N = 301
SOC		
PT		
BC1-06		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis ^a	558 (93,0)	290 (96,3)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	232 (38,7)	106 (35,2)
Anämie	187 (31,2)	92 (30,6)
Thrombozytopenie	69 (11,5)	17 (5,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	380 (63,3)	174 (57,8)
Obstipation	108 (18,0)	64 (21,3)
Diarrhö	151 (25,2)	45 (15,0)
Übelkeit	213 (35,5)	104 (34,6)
Erbrechen	111 (18,5)	41 (13,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	280 (46,7)	142 (47,2)
Ermüdung	154 (25,7)	77 (25,6)
Peripheres Ödem	76 (12,7)	30 (10,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	183 (30,5)	98 (32,6)
Untersuchungen	100 (16,7)	67 (22,3)
Gewicht erniedrigt	69 (11,5)	44 (14,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	182 (30,3)	92 (30,6)
Anorexie	102 (17,0)	55 (18,3)
Skellett-, Binde- und Knochenerkrankungen	349 (58,2)	209 (69,4)
Knochenschmerzen	300 (50,0)	187 (62,1)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	100 (16,7)	58 (19,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	77 (12,8)	44 (14,6)
Erkrankungen des Nervensystems	170 (28,3)	115 (38,2)
Psychiatrische Erkrankungen	87 (14,5)	55 (18,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	108 (18,0)	60 (19,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	118 (19,7)	58 (19,3)
a: Gesamtzahl UE inklusive der skelettalen Ereignisse		
BSC: best supportive care; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 23: Häufige SUE (≥ 2 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Radium-223 + BSC N = 600	Placebo + BSC N = 301
SOC		
PT		
BC01-06		
Patienten mit mindestens einem SUE ^a	281 (46,8)	181 (60,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62 (10,3)	29 (9,6)
Anämie	49 (8,2)	26 (8,6)
Thrombozytopenie	14 (2,3)	3 (1,0)
Herzerkrankungen	18 (3,0)	18 (6,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (6,5)	23 (7,6)
Erbrechen	11 (1,8)	7 (2,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	40 (6,7)	27 (9,0)
Ermüdung	6 (1,0)	9 (3,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	14 (2,3)	7 (2,3)
Fieber	6 (1,0)	6 (2,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	57 (9,5)	31 (10,3)
Pneumonie	15 (2,5)	7 (2,3)
Harnwegsinfektion	4 (0,7)	6 (2,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	22 (3,7)	6 (2,0)
Dehydratation	12 (2,0)	3 (1,0)
Skellett-, Binde- und Knochenerkrankungen	81 (13,5)	64 (21,3)
Knochenschmerzen	60 (10,0)	49 (16,3)
Pathologische Fraktur	14 (2,3)	11 (3,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	76 (12,7)	43 (14,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	66 (11,0)	36 (12,0)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (7,3)	35 (11,6)
Rückenmarkskompression	21 (3,5)	16 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	38 (6,3)	20 (6,6)
Hämaturie	11 (1,8)	7 (2,3)
Harnretention	10 (1,7)	9 (3,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (2,7)	20 (6,6)
Lungenembolie	6 (1,0)	6 (2,0)
a: Auswertung auf Basis aller in der Studie aufgetretenen Ereignisse zu diesem Endpunkt		
BSC: best supportive care; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 24: Häufige UE, die zum Therapieabbruch geführt haben (≥ 1 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Radium-223 + BSC N = 600	Placebo + BSC N = 301
SOC PT		
BC1-06		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch geführt hat ^a	99 (16,5)	62 (20,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	26 (4,3)	6 (2,0)
Anämie	14 (2,3)	3 (1,0)
Thrombozytopenie	10 (1,7)	4 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (3,3)	13 (4,3)
Ermüdung	5 (0,8)	6 (2,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	10 (1,7)	2 (0,7)
Fieber	0	3 (1,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (1,5)	8 (2,7)
Knochenschmerzen	5 (0,8)	7 (2,3)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	26 (4,3)	13 (4,3)
Progression eines malignen Neoplasmas	23 (3,8)	12 (4,0)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (2,0)	9 (3,0)
Rückenmarkskompression	8 (1,3)	4 (1,3)
a: Auswertung auf Basis aller in der Studie aufgetretenen Ereignisse zu diesem Endpunkt BSC: best supportive care; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC Systemorganklasse		

Tabelle 25: Häufige UE mit CTCAE-Grade 3 oder 4 (≥ 5 % Patienten mit ≥ 1 Ereignis in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich, Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
	Radium-223 + BSC N = 600	Placebo + BSC N = 301
SOC		
PT		
BC1-06		
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit CTCAE Grad 3 oder 4 ^a	339 (56,5)	188 (62,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	114 (19,0)	48 (15,9)
Anämie	77 (12,8)	39 (13,0)
Thrombozytopenie	38 (6,3)	6 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	54 (9,0)	38 (12,6)
Ermüdung	24 (4,0)	18 (6,0)
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	147 (24,5)	88 (29,2)
Knochenschmerzen	125 (20,8)	77 (25,6)
Erkrankungen des Nervensystems	46 (7,7)	40 (13,3)
Rückenmarkskompression	20 (3,3)	17 (5,6)
a: Auswertung auf Basis aller in der Studie aufgetretenen Ereignisse zu diesem Endpunkt BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term (Bevorzugte Benennung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse		

Tabelle 26: Ergebnisse (Nebenwirkungen) auf Basis aller in der Studie aufgetretenen Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	
BC1-06 (ALSYMPCA)^c					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse	600	558 (93,0)	301	290 (96,3)	
Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse	600	281 (46,8)	301	181 (60,1)	0,78 [0,69; 0,88]; p < 0,001
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse	600	99 (16,5)	301	62 (20,6)	0,80 [0,60; 1,07]; p = 0,134
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE- Grade 3 oder 4)	600	339 (56,5) ^d	301	188 (62,5) ^d	0,90 [0,81; 1,01]; p = 0,102
<p>a: Eigene Berechnung, asymptotisch b: Eigene Berechnung: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19]) c: Datenschnitt 15.07.2011 d: Widersprüchliche Angaben im Studienbericht zu denen in Modul 4 des Dossiers (dort 349 [58,2%] vs. 197 [65,4%]). e: Ergebnisse beruhen auf Preferred Term Diarrhea BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse</p>					

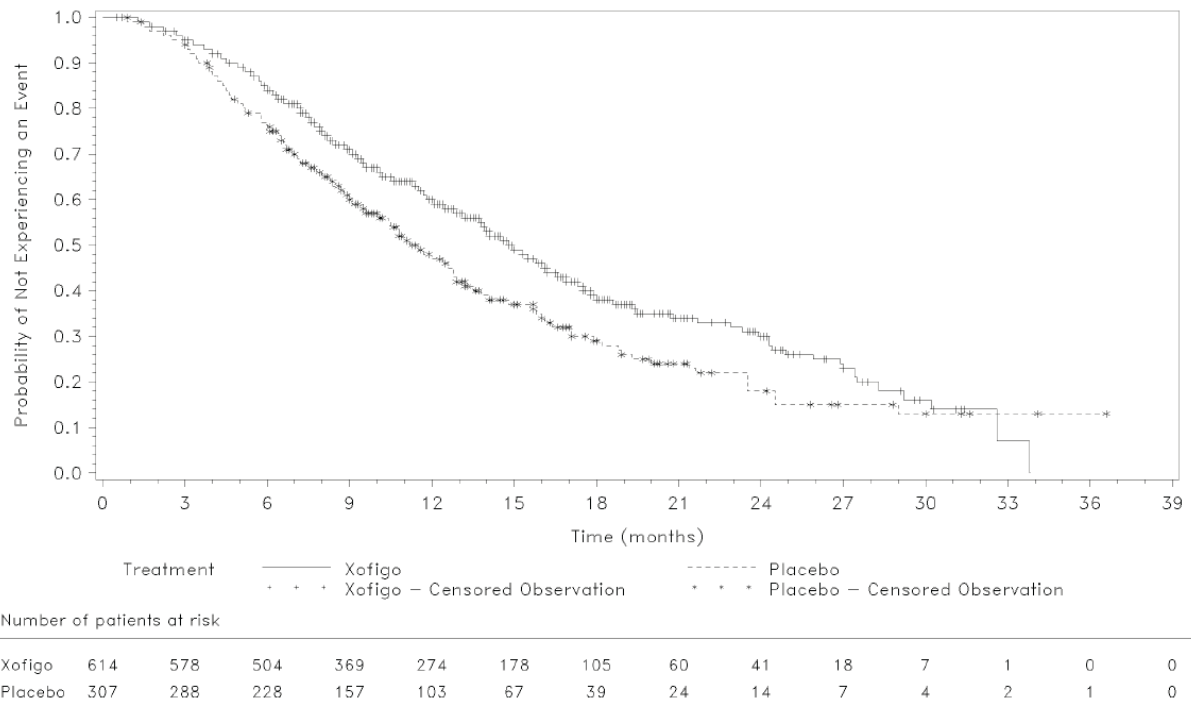
Anhang B - Abbildungen zu Überlebenszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

Abbildung 1: Überlebenszeitkurve (Mortalität: Gesamtüberleben) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC (Studie BC1-06), Datenschnitt 15.07.2011

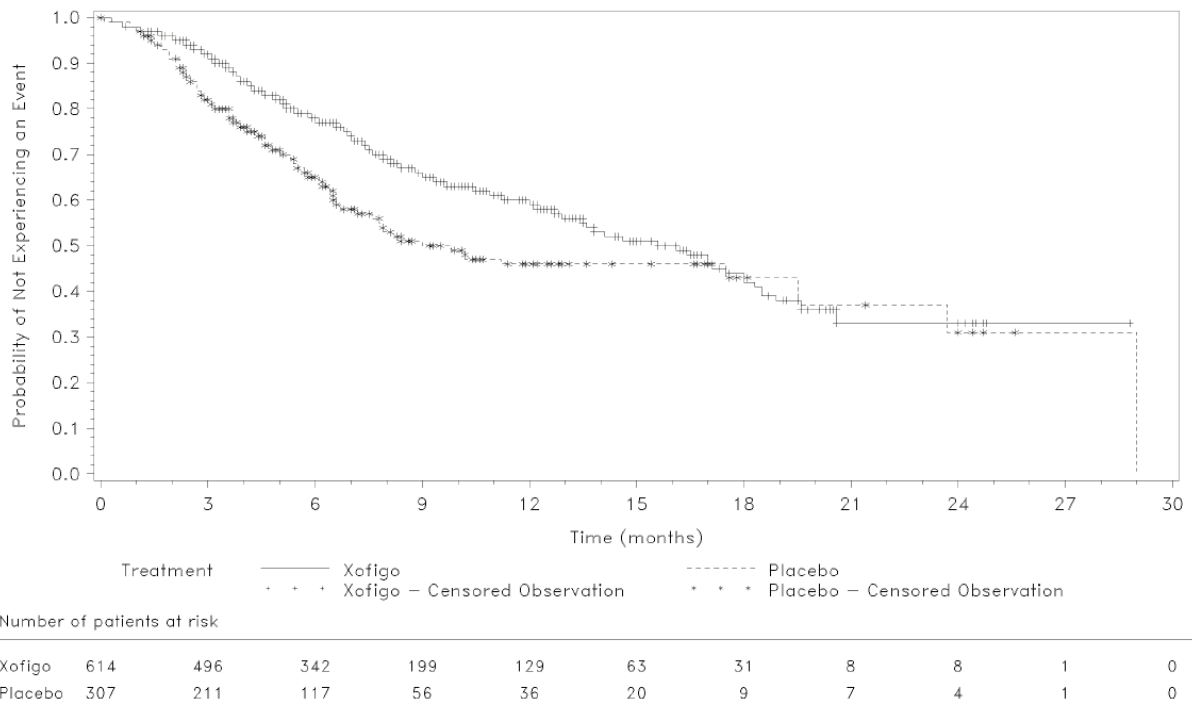


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve (Morbidity: Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC (Studie BC1-06), Datenschnitt 15.07.2011

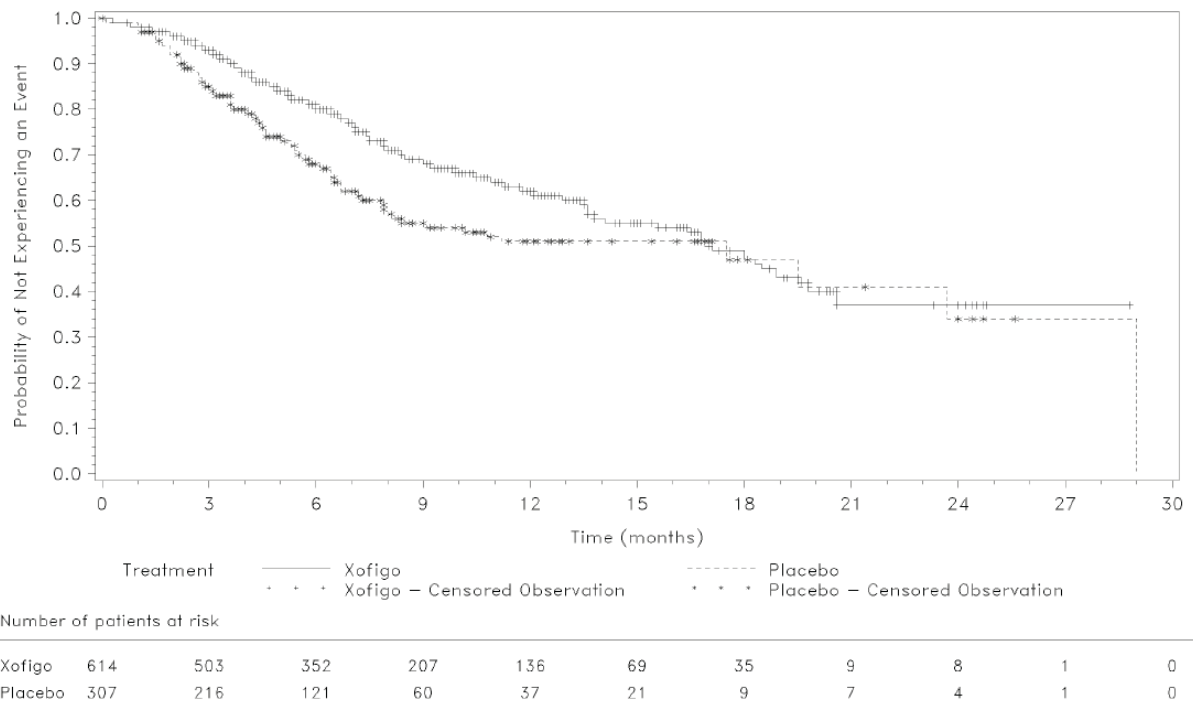


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve (Morbidity: Zeit bis zum ersten Einsatz von externer Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC (Studie BC1-06), Datenschnitt 15.07.2011.

Anhang C – Ergebnisse zu Subgruppen der Studie BC1-06 nach vorheriger Docetaxel-Therapie

Tabelle 27: Subgruppen nach Docetaxel-Vorbehandlung (Überlebenszeit): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
BC1-06 (ALSYMPCA)^b						
Mortalität						
Gesamtüberleben						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja	352	14,4 [12,5; 15,5]	174	11,3 [10,0; 12,9]	0,71 [0,57; 0,89]	0,003 ^c
nein	262	16,1 [13,9; 17,8]	133	11,5 [9,5; 14,1]	0,74 [0,56; 0,99]	0,040 ^c
					Interaktion:	0,891 ^d
Morbidität						
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja	352	13,5 [11,3; 18,9]	174	7,8 [6,2; 10,2]	0,62 [0,46; 0,82]	0,001 ^c
nein	262	17,0 [13,6; 18,3]	133	19,5 [7,9; 29,0]	0,74 [0,50; 1,09]	0,121 ^c
					Interaktion:	0,534 ^d
Zeit bis zum ersten Einsatz von externer Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja	352	16,5 [12,1; 19,6]	174	8,4 [6,5; 23,7]	0,65 [0,48; 0,88]	0,005 ^c
nein ^d	262	18,0 [14,7; n. e.]	133	19,5 [17,5; 29,0]	0,69 [0,46; 1,05]	0,082 ^c
					Interaktion:	0,846 ^e
Zeit bis zur neuen symptomatischen pathologischen Frakturen						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja		k. A.		k. A.		
nein		k. A.		k. A.		
					Interaktion:	k. A.
Zeit bis zur ersten tumorbedingten orthopädischen Operation						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja		k. A.		k. A.		
nein		k. A.		k. A.		
					Interaktion:	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Subgruppen nach Docetaxel-Vorbehandlung (Überlebenszeit): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert
Zeit bis zur ersten Rückenmarkskompression						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja		k. A.		k. A.		
nein		k. A.		k. A.		
					Interaktion:	k. A.
a: Analysen adjustiert für Gesamt-ALP und Gabe von Bisphosphonaten. b: Datenschnitt 15.07.2011 c: Log-rank-Test d: Da entsprechend wenige Patienten unter Risiko waren e: Eigene Berechnung: Cochran's Q Test ALP: Alkalische Phosphatase; BSC: best supportive care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 28: Subgruppen nach Docetaxel-Vorbehandlung (Nebenwirkungen): RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC		Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
BC1-06 (ALSYMPCA)						
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja	347	166 (47,8)	171	100 (58,5)	0,82 [0,69; 0,97]	0,023 ^b
nein	253	105 (41,5)	130	62 (47,7)	0,87 [0,69; 1,10]	0,311 ^b
					Interaktion:	0,671 ^c
Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja	347	63 (18,2)	171	37 (21,6)	0,84 [0,58; 1,21];	0,368 ^b
nein	253	33 (13,0)	130	21 (16,2)	0,81 [0,49; 1,34]	0,442 ^b
					Interaktion:	0,903 ^c
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3 oder 4)						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja	347	192 (55,3)	171	112 (65,5)	0,84 [0,73; 0,98];	0,028 ^b
nein	253	132 (52,2)	130	66 (50,8)	1,03 [0,84; 1,26]	0,846 ^b
					Interaktion:	0,124 ^c
Diarrhö						
Docetaxel-Vorbehandlung						
ja	347	85 (24,5)	171	30 (17,5)	1,40 [0,96; 2,03]	0,075 ^b
nein	253	65 (25,7)	130	15 (11,5)	2,23 [1,32; 3,75]	0,001 ^b
					Interaktion:	0,152 ^c
a: Eigene Berechnung, asymptotisch						
b: Eigene Berechnung: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [19])						
c: Eigene Berechnung: Cochrans Q Test						
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko						

Anhang D - Ereignisraten zum kombinierten Endpunkt symptomatische skelettale Ereignisse

Tabelle 29: Ergebnisse (Morbidität - Anteil Patienten mit erstem symptomatischen skelettalen Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Radium-223 + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt	Radium-223 + BSC		Placebo + BSC	
	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis ^a n (%)	N	Patienten mit mindestens einem Ereignis ^a n (%)
BC1-06 (ALSYMPCA)^c				
Morbidität				
Erstes symptomatisches skelettales Ereignis	614	202 (32,9)	307	116 (37,8)
Erste externe Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome ^b	614	164 (26,7) ^c	307	95 (30,9) ^c
Erste neue symptomatische pathologische Fraktur	614	25 (4,1) ^c	307	12 (3,9) ^c
Erste tumorbedingte orthopädische Operation	614	2 (0,3) ^c	307	0
Erste Rückenmarkskompression	614	16 (2,6) ^c	307	14 (4,6) ^c
<p>a: Berücksichtigt wurde für jeden Patienten das jeweils lediglich erste skelettale Ereignis. 5 Patienten im Radium-223-Arm und 5 Patienten im Placeboarm hatten ein Ereignis zu jeweils 2 Komponenten des kombinierten Endpunkts zum Zeitpunkt des Auftretens, daher ist die Summe der Häufigkeiten der Komponenten in beiden Behandlungsarmen jeweils um 5 höher als die des ersten symptomatischen skelettalen Ereignisses</p> <p>b: Darstellung in der Kaplan Meier Kurve (Abbildung 3) bezieht sich auf die Gesamtzahl aller Patienten, die externe Strahlentherapie zur Linderung skelettbezogener Symptome erhalten haben: Radium-223 + BSC n = 186 (30,3 %); Placebo + BSC n = 105 (34,2 %). Darunter sind auch Patienten, bei denen dieses Ereignis nicht als Ereignis in den kombinierten Endpunkt Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis einging.</p> <p>c: Prozentzahlen aus eigener Berechnung</p> <p>BSC: best supportive care; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Doehn, Christian	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	ja

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Runge, Hans-Joachim; Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?