

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.