

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Radium-223-dichlorid (Ra-223) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung von Ra-223 im neuen Anwendungsgebiet erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.04.2019 übermittelt.

Der pharmazeutischen Unternehmer (pU) hat am 13.12.2013 ein Dossier für Ra-223 zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen vorgelegt. Der G-BA hat am 01.11.2018 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst, da der Beschluss der EU-Kommission vom 28.09.2018 zu einer Zulassungseinschränkung führte.

#### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Radium-223-dichlorid (Ra-223) als Monotherapie oder in Kombination mit einem luteinisierenden-Hormon-freisetzenden Hormon (LHRH)-Analogon im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ra-223

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist	BSC <sup>b</sup>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und / oder Radionukliden).                      BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LHRH: luteinisierendes-hormonfreisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Ra-223: Radium-223-dichlorid</p>		

Der pU unterteilt das Anwendungsgebiet in die folgenden Patientengruppen:

- Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, und
- Patienten, für die keine andere verfügbare systemische Therapie zur Behandlung des mCRPC geeignet ist

Für die 1. Patientengruppe berücksichtigt der pU Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid als Vergleich und weicht damit von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab. Für die 2. Patientengruppe berücksichtigt der pU BSC als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für alle Patienten im Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie, also BSC, zugrunde gelegt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

### Ergebnisse

Der pU identifiziert keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkompator von Ra-223 vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie und auch nicht von Ra-223 vs. der zusätzlich von ihm berücksichtigten Vergleichstherapie (Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid). Daher zieht der pU eine retrospektive Datenanalyse aus der Datenbank Flatiron

Health sowie Daten aus den 1-armigen Studien mit Ra-223 PARABO und REASSURE heran. Außerdem berücksichtigt der pU die RCT ALSYMPCA, die im Jahr 2013 die Zulassung von Ra-223 für das mCRPC im ursprünglichen Anwendungsgebiet begründete.

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ra-223 vs. BSC im Anwendungsgebiet.

Die vom pU vorgelegten Daten aus der Datenbank Flatiron Health und die 1-armigen Studien PARABO und REASSURE enthalten keine Daten zur BSC. Darüber hinaus hat der pU keine systematische Informationsbeschaffung für die 1-armigen Studien durchgeführt.

Die Studie ALSYMPCA ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC mit Patienten mit einem CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Die Studie ALSYMPCA führte im ursprünglichen Anwendungsgebiet zu einem beträchtlichen Zusatznutzen von Ra-223 im Vergleich zu BSC. Mit dem neuen Anwendungsgebiet wurde die Indikation eingeschränkt auf Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist. Die in die Studie ALSYMPCA eingeschlossenen Patienten haben entweder eine Docetaxel-Vorbehandlung erhalten oder keine Vorbehandlung, sofern eine Docetaxel-Therapie nicht indiziert oder verfügbar war oder vom Patienten abgelehnt wurde. Nach dem Ende der Rekrutierung in der Studie ALSYMPCA sind neben Docetaxel weitere Wirkstoffe wie Abirateron, Cabazitaxel und Enzalutamid zugelassen worden. Durch die Zulassung dieser Wirkstoffe hat sich die Therapiesituation im Anwendungsgebiet grundlegend geändert. Damit sind Studienergebnisse unter den Bedingungen der damaligen Therapiesituation nicht auf die heutige Therapiesituation übertragbar. Die Daten der Studie ALSYMPCA sind daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ra-223 vs. BSC geeignet.

Für die Bewertung von Ra-223 liegen im Anwendungsgebiet aus den oben genannten Gründen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ra-223 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, BSC. Ein Zusatznutzen in damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ra-223.

Tabelle 3: Ra-223 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist</p>	<p>BSC<sup>b</sup></p>	<p>Zusatznutzen nicht belegt</p>
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten, Denosumab und / oder Radionukliden).  BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; LHRH: luteinisierendes-hormon-freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Ra-223: Radium-223-dichlorid</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.