



IQWiG-Berichte – Nr. 791

Radium-223-dichlorid (Prostatakarzinom) –

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(neue wissenschaftliche Erkenntnisse)**

Dossierbewertung

Auftrag: A19-32
Version: 1.0
Stand: 11.07.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Radium-223-dichlorid (Prostatakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

03.04.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-32

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Anne Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Marco Knelangen
- Regine Potthast
- Min Ripoll
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Radium-223, Prostata-Tumoren – Kastrationsresistente, Nutzenbewertung

Keywords: Radium-223, Prostatic Neoplasms – Castration-Resistant, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	13
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	14
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	15
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	15
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung	16
2.7.3.2 Studienpool	18
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	19
2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	19
2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	19
2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	19
2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	19
2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	19
2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20

2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	20
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	20
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	21
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	21
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	21
3	Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie	22
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	22
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	22
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	22
3.1.3	Patienten in der GKV-Zielpopulation	22
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	25
3.2.1	Behandlungsdauer	26
3.2.2	Verbrauch	26
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	26
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile	27
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	27
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
4.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet	28
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	29
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
5	Literatur	33
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ra-223	5
Tabelle 3: Ra-223 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ra-223	8
Tabelle 5: Ra-223 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
Tabelle 6: Ra-223 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	28
Tabelle 7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation	29
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	30

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LHRH	luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Ra-223	Radium-223-dichlorid
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
STROSA	standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
UE	unerwünschtes Ereignis

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 (Ra-223) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (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 pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für den Wirkstoff Ra-223 erstmalig zum 13.12.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der G-BA hat am 01.11.2018 eine erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse veranlasst [1], da der Beschluss der EU-Kommission vom 28.09.2018 zu einer Zulassungseinschränkung führte [2,3]. Das geänderte Anwendungsgebiet lautet: Ra-223 wird als „Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analagon (LHRH: luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, 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.“[4]

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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Die Bewertung wurde unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise 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 gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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 der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU 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 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 4 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 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)▪ Modul 4 A (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 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, 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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [5]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [6]).

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 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 ^a
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 ^b
<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 ^a	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^b</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.

2.2 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 kastrationsresistenten 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 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ra-223

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon 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 ^b
<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>		

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; dies sind laut pU Patienten, für die eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung infrage kommt, 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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Ra-223 (Stand zum 04.03.2019)
- bibliografische Recherche zu Ra-223 (letzte Suche am 09.01.2019)
- Suche in Studienregistern zu Ra-223 (letzte Suche am 08.01.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ra-223 (letzte Suche am 24.04.2019)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools ergab keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zum direkten Vergleich oder zum adjustierten indirekten Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator von Ra-223 vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU identifiziert ebenfalls keine RCTs für direkte Vergleiche oder adjustierte indirekte Vergleiche über einen gemeinsamen Brückenkomparator 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 [7] sowie Daten aus den 1-armigen Studien PARABO [8] und REASSURE [9] heran. Zum anderen berücksichtigt der pU die RCT ALSYMPCA [10], 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. Dies wird im Folgenden begründet. Dazu werden zunächst die vom pU berücksichtigten Daten und sein Vorgehen beschrieben. Danach wird erläutert, weshalb sich aus den vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ra-223 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten lassen.

Vom pU betrachtete Daten

Flatiron Health

Die Datenbank Flatiron Health [7] ist eine Längsschnittdatenbank, die Daten aus elektronischen Patientenakten von über 2 Millionen Krebspatienten aus über 265 onkologischen Kliniken (etwa 800 Standorte) in den USA enthält. Der pU extrahiert daraus Daten von Patienten mit mCRPC, die ab der 3. Therapielinie mit Ra-223 oder einen der Wirkstoffe der zusätzlich vom pU berücksichtigten Vergleichstherapien (Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid) oder eine Kombinationstherapie aus mindestens 2 der Wirkstoffe Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid, Ra-223 und Sipuleucel-T behandelt wurden. Der pU macht keine Angaben, ob alle in der Auswertung berücksichtigten Patienten symptomatische Knochenmetastasen hatten.

PARABO und REASSURE

Die Studien PARABO [8] und REASSURE [9] sind 1-armige nichtinterventionelle Kohortenstudien zu Ra-223. In die Studie PARABO wurden 346 erwachsene Patienten mit mCRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen eingeschlossen, von denen laut pU 42 Patienten relevant sind. In die Studie REASSURE wurden 1476 erwachsene Patienten mit mCRPC mit Knochenmetastasen eingeschlossen, von denen laut pU 348 Patienten relevant sind. Im Dossier stellt der pU die Daten derjenigen Patienten dar, die die Bedingungen laut Anwendungsgebiet erfüllen.

ALSYMPCA

Die Studie ALSYMPCA [10] ist die Zulassungsstudie für das ursprüngliche Anwendungsgebiet von Ra-223 und wird in der Erstbewertung (A14-02 [11]) ausführlich beschrieben. Sie ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden insgesamt 921 erwachsene Patienten mit einem mCRPC mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Laut Einschlusskriterien wurden Patienten mit und ohne Docetaxel-Vorbehandlung rekrutiert. Für die Patienten, die nicht mit Docetaxel vorbehandelt waren, sollte eine Therapie mit Docetaxel nicht indiziert oder verfügbar gewesen oder vom Patienten abgelehnt worden sein.

Der Anteil der Patienten mit einer Docetaxel-Vorbehandlung betrug 58 %; ob und gegebenenfalls wie viele Patienten weitere systemische Vorbehandlungen erhalten hatten, ist in den Quellen nicht angegeben [10-12].

Vorgehen des pU

Der pU zieht die retrospektive vergleichende Datenanalyse für die Patienten mit mCRPC und mindestens 2 systemischen Vortherapien aus der Datenbank Flatiron Health heran, um Daten zum Gesamtüberleben unter Ra-223 im Vergleich zur zusätzlich von ihm berücksichtigten Vergleichstherapie (Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid sowie eine Kombinationstherapie aus mindestens 2 der Wirkstoffe Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid, Ra-223 und Sipuleucel-T) zu erhalten.

Um für die Patienten der gesamten Zielpopulation Daten zu Ra-223 für weitere Endpunkte wie Schmerz, Frakturen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu erhalten, zieht der pU die beiden 1-armigen Studien PARABO und REASSURE heran, die er als beste verfügbare Evidenz für Patienten mit Ra-223 ab der 3. Therapielinie ansieht.

In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse (Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.4) stellt der pU den Daten aus oben genannten Quellen die Ergebnisse der Zulassungsstudie ALSYMPCA gegenüber. Der pU will damit zum einen die Ergebnisse einer Therapie mit Ra-223 aus dem Versorgungsalltag (retrospektive Analyse auf Basis der Datenbank Flatiron Health) mit denen unter randomisierten kontrollierten Bedingungen abgleichen. Zum anderen liefere die Studie für Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten unter einer Therapie mit Ra-223.

Der pU weist darauf hin, dass die Studie ALSYMPCA für die Primäranalyse von Juni 2008 bis Juli 2011 und somit in einem Zeitraum durchgeführt wurde, als die systemischen Therapien Cabazitaxel, Abirateron und Enzalutamid noch keine Zulassung besaßen. In die Studie sei daher eine Population eingeschlossen, die damals für keine andere systemische mCRPC-Therapie geeignet war. Rückwirkend sei es nicht möglich, Patienten abzugrenzen, für die eine systemische Therapie mit den heute verfügbaren Wirkstoffen in Frage gekommen wäre. Die Übertragbarkeit der Daten aus der Gesamtpopulation der ALSYMPCA-Studie auf Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, sei daher begrenzt möglich.

Auf Basis der oben genannten Daten gibt der pU an, dass für Patienten, für die weitere systemische Therapien infrage kommen, kein Zusatznutzen von Ra-223 im Vergleich zur zusätzlich von ihm berücksichtigten Vergleichstherapie belegbar ist. Für die Patienten, für die keine andere verfügbare systemische Therapie geeignet ist, leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zu BSC ab.

Vom pU vorgelegte Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzen geeignet

Der retrospektiven Datenanalyse aus der Datenbank Flatiron Health und den beiden 1-armigen Studien PARABO und REASSURE sind Daten zu Ra-223, nicht aber zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, BSC, zu entnehmen. Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ra-223 vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Darüber hinaus hat der pU keine systematische Informationsbeschaffung für die 1-armigen Studien durchgeführt.

In der Studie ALSYMPCA wird Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC verglichen. Die 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. Die Studie ALSYMPCA führte in der Erstbewertung zu einem beträchtlichen Zusatznutzen von Ra-223 im Vergleich zu BSC im ursprünglichen Anwendungsgebiet [13].

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. Nach dem Ende der Rekrutierung in der Studie ALSYMPCA sind neben Docetaxel weitere Wirkstoffe wie Abirateron [14], Cabazitaxel [15] und Enzalutamid [16] zugelassen worden. Durch die Zulassung dieser Wirkstoffe hat sich die Therapiesituation im Anwendungsgebiet grundlegend geändert. Dies führt dazu, dass für Patienten der Studie ALSYMPCA, für die damals eine Therapie mit Docetaxel nicht angezeigt war oder von den Patienten abgelehnt wurde, derzeit die oben genannten 3 Wirkstoffe als Behandlungsoption verfügbar sind. Darüber hinaus ist unbekannt, ob die Gabe der neuen Wirkstoffe als Vortherapie den Effekt ab der 3. Therapielinie beeinflusst und wie sich diese Beeinflussung gegebenenfalls auf den Vergleich von Ra-223 vs. BSC auswirkt. Damit sind Studienergebnisse unter den Bedingungen der damaligen Therapiesituation nicht auf die heutige Therapiesituation übertragbar. Schließlich bleibt unklar, wie viele Patienten in der Studie ALSYMPCA mindestens 2 systemische Vortherapien erhalten hatten. Aus diesen Gründen sind die Daten der Studie ALSYMPCA nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ra-223 vs. BSC geeignet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung von Ra-223 als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analoga 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, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ra-223 im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ra-223 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
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; Ra-223: Radium-223-dichlorid		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der die Zielpopulation unterteilt und für Patienten, deren Erkrankung nach mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, im Vergleich zu den zusätzlich von ihm als Vergleichstherapie berücksichtigten Wirkstoffen (Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid) angibt, dass kein Zusatznutzen belegbar ist. Für die Patienten, für die keine Indikation für eine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie besteht, leitet der pU im Vergleich zu BSC einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. Der pU trifft keine Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU unterteilt die Zulassungspopulation in 2 Teilpopulationen:

- Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet; dies sind laut pU Patienten, für die eine systemische Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung infrage kommt, und
- Patienten, für die keine andere verfügbare systemische Therapie zur Behandlung des mCRPC geeignet ist

Der pU berücksichtigt für die 1. Patientengruppe Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid und für die 2. Patientengruppe BSC als Vergleichstherapie. Der G-BA hat die Zielpopulation nicht unterteilt und für die gesamte Zielpopulation BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Somit weicht der pU für die 1. Patientengruppe von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab.

In seiner Argumentation beruft sich der pU auf das Vorliegen einer Zulassung der zusätzlich von ihm berücksichtigten Wirkstoffe und auf verschiedene nationale und internationale Leitlinien und die Richtlinien des NICE [17-22] sowie Studien und Übersichtsarbeiten [23-31]. Darüber hinaus legt er Versorgungsdaten auf Basis von Verordnungen [32-35] vor. Damit möchte der pU zeigen, dass die zusätzlich von ihm berücksichtigten Wirkstoffe ab der 3. Therapielinie zugelassen sind sowie empfohlen und im Versorgungsalltag eingesetzt werden.

Es ist richtig, dass Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen sind. Das Vorliegen einer Zulassung und die Anwendung der Wirkstoffe in der Versorgung reichen jedoch nicht aus, um einen Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass den vom pU genannten Leitlinien [18-22] keine Therapieempfehlungen für die Drittlinietherapie oder später zu entnehmen sind. In der EAU-Leitlinie [17] wird zwar darauf hingewiesen, dass nach einer Docetaxel-Therapie und einer Therapie mit einer Hormontherapie als weitere Optionen Enzalutamid, Abirateron oder Cabazitaxel möglich sind; in der Leitlinie wird jedoch angemerkt, dass dieser Empfehlung ein geringes Evidenzlevel zugrunde liegt.

Die vorliegende Nutzenbewertung für Ra-223 wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet gegenüber BSC durchgeführt.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 im Anwendungsgebiet. Dabei unterteilt er die Fragestellung in Patienten, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, und in Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist. Für die beiden Patientengruppen zieht der pU unterschiedliche Vergleichstherapien heran. Mangels RCTs bezieht der pU auch Register- und Kohortenstudien ein.

Die Unterteilung der Fragestellung durch den pU aufgrund der Vergleichstherapien ist nicht sachgerecht (siehe Abschnitt 2.7.1). Die vorliegende Nutzenbewertung für Ra-223 wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die gesamte Patientenpopulation im Anwendungsgebiet gegenüber BSC durchgeführt.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf folgende Punkte sachgerecht:

Vergleichstherapie

Die Einschlusskriterien des pU erlauben außer dem Einschluss von Studien zu Ra-223 vs. BSC auch den Einschluss von Studien zu Ra-223 vs. Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel oder Enzalutamid. Dies ist nicht sachgerecht, da diese Wirkstoffe nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind (siehe Abschnitt 2.7.1). In der vorliegenden Nutzenbewertung wird ausschließlich die zweckmäßige Vergleichstherapie, BSC, als Vergleichstherapie berücksichtigt.

Publikationstyp

Die Einschlusskriterien des pU beinhalten keine Einschränkungen hinsichtlich des Publikationstyps. Davon abweichend werden in der Dossierbewertung lediglich Studienberichte, Publikationen oder Quellen mit vergleichbaren Angaben (z. B. nach CONSORT) eingeschlossen.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Die Suchstrategien in MEDLINE, Embase sowie Central wurden nicht in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat die Suchen mit den Suchzeilen zum mCRPC stark eingeschränkt (z. B. Embase, Modul 4 A, Anhang 4-A1, S. 182, Suchzeilen 35-41), so berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für die Nutzenbewertung sind. Beispielsweise werden die Publikationen [36-38] zur gleichen Indikation nicht gefunden. Die Publikationen sind für die vorliegende Nutzenbewertung zwar nicht relevant, sie wurden aber in einer vorangegangenen Dossierbewertung [39] bzw. in einem vorangegangenen Dossier [12] zur gleichen Indikation eingeschlossen.

Der pU hat zudem bei den Recherchen in MEDLINE und Embase keine aktuellen bzw. validierten Studienfilter verwendet. Unter anderem schließt der pU in Embase innerhalb dieses nicht validierten Filters bestimmte Publikationstypen wie „Letter“ aus. Iansavichene 2008 weist darauf hin, dass einige RCTs als „Letter“ publiziert werden und „Letter“ daher nicht durch eine einfache NOT-Verknüpfung auszuschließen sind [40].

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Der pU hat für Ra-223 gemeinsame Recherchen für den direkten Vergleich auf Basis von RCTs und für nicht randomisierte vergleichende Studien durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für die Informationsbeschaffung nach nicht randomisierten vergleichenden Studien relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert. Für die bibliografische Recherche ist ergänzend zu den oben beschriebenen Mängeln darauf hinzuweisen, dass die verwendeten Studienfilter in MEDLINE und Embase für eine Recherche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien nicht angemessen sind. Diese Studienfilter wurden vorrangig für die Identifizierung von RCTs [41,42] erstellt.

Die Informationsbeschaffung des pU zu nicht randomisierten vergleichenden Studien ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten nicht randomisierten vergleichenden Studien nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Weitere Untersuchungen

In Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3) zu den weiteren Untersuchungen stellt der pU die 1-armigen Studien PARABO [8] und REASSURE [9] vor. Der pU hat für Ra-223 keine Informationsbeschaffung zu den weiteren Untersuchungen durchgeführt. Er gibt an, die Studien mit der Literaturrecherche zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs bzw. mit der zu nicht randomisierten vergleichenden Studien identifiziert zu haben. Die Informationsbeschaffung ist in Bezug auf 1-armige Studien nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Der pU führt keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durch. Somit umfasst der Studienpool des pU für weitere Untersuchungen keine Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, sondern ausschließlich 1-armige Studien zu Ra-223.

Die Informationsbeschaffung des pU zu den weiteren Untersuchungen ist daher unvollständig und nicht geeignet, einen Vergleich zwischen Ra-223 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu ermöglichen.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Zusätzlich berücksichtigte Evidenz des pU

Der pU berücksichtigt zusätzlich die Studie ALSYMPCA [10] und die RCTs AFFIRM (Enzalutamid, [43]), COU-AA-301 (Abirateron, [44]) und TROPIC (Cabazitaxel, [45]). Hierzu führt der pU keine Informationsbeschaffung durch.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit der zusätzlich vom pU berücksichtigten Studien wurde verzichtet, da die zusätzlich berücksichtigte Evidenz nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet ist.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält keine RCTs zum direkten Vergleich oder adjustierten indirekten Vergleich auf Basis eines gemeinsamen Brückenkomparators.

Da der pU auch keine nicht randomisierten vergleichenden Studien findet, hat er Daten aus der Datenbank Flatiron Health [7] vorgelegt. Die vorgelegten Daten enthalten jedoch keine Angaben zum Vergleich von Ra-223 vs. BSC (siehe Abschnitt 2.3).

Der Studienpool des pU für die weiteren Untersuchungen besteht aus den 1-armigen Studien PARABO [8] und REASSURE [9] zu Ra-223. Der pU adressiert nicht, ob dies alle 1-armigen Studien zu Ra-223 im Anwendungsgebiet sind. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet sind.

Darüber hinaus betrachtet der pU die Studie ALSYMPCA [10], die die Erstzulassung von Ra-223 begründet. Die Angaben zur Studie ALSYMPCA und ihrer Relevanz finden sich in Abschnitt 2.3.

Schließlich vergleicht der pU deskriptiv die Anzahl der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (UEs) (Common Toxicity Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) in den RCTs ALSYMPCA (Ra-223 + BSC vs. Placebo + BSC, [10]), AFFIRM (Enzalutamid + BSC vs. Placebo + BSC, [43]), COU-AA-301 (Abirateron + Prednison + BSC vs. Placebo + Prednison + BSC, [44]) und TROPIC (Cabazitaxel + Prednison + BSC vs. Mitoxantron + Prednison + BSC, [45]), obwohl diese Studien nicht in seinem Studienpool enthalten sind. Der pU bezieht sich auf die Studien AFFIRM, COU-AA-301 und TROPIC ausschließlich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2). Die vom pU vorgelegten Ergebnisse der Studien AFFIRM, COU-AA-301 und TROPIC sind für die Nutzenbewertung nicht relevant, da sie zum einen

nicht den Vergleich von Ra-223 vs. BSC beinhalten und zum anderen selektiv nur schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3) umfassen.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ra-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurden keine RCTs identifiziert (siehe Abschnitt 2.3).

Der pU gibt zwar an, keine RCT einzuschließen, er berücksichtigt dennoch die RCT ALSYMPCA. Wie in Abschnitt 2.3 gezeigt wurde, eignen sich die Daten aus dieser Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Ra-223 vs. BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ra-223 herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ra-223 vs. der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also BSC, herangezogen.

Der pU hat für die zusätzlich von ihm berücksichtigte Vergleichstherapie Ergebnisse zu Patienten mit mCRPC aus der Datenbank Flatiron Health vorgelegt. Diese Ergebnisse enthalten keine Angaben zum Vergleich von Ra-223 vs. BSC und eignen sich daher nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Ra-223 vs. BSC (siehe die Abschnitt 2.3).

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Der pU legt die 1-armigen Studien PARABO und REASSURE zu Ra-223 als weitere Untersuchungen vor. Daraus lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ra-223 vs. BSC ableiten (siehe Abschnitt 2.3). Daher wird auf eine Kommentierung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen verzichtet.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU beurteilt die Aussagekraft der Nachweise getrennt für die beiden von ihm definierten Teilpopulationen des Anwendungsgebiets.

Der pU beschreibt die Aussagekraft der Unterlagen, die er für Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Da die vom pU vorgelegten Daten für die Bewertung eines Zusatznutzens von Ra-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet sind, werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht kommentiert. Angaben zur Bewertung der Relevanz der Daten sind Abschnitt 2.3 zu entnehmen.

2.7.8.2 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 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet den Zusatznutzen getrennt für die beiden von ihm definierten Teilpopulationen des Anwendungsgebiets ab.

Für Patienten, deren Erkrankung nach mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, gibt der pU an, dass kein Zusatznutzen gegenüber den zusätzlich von ihm als Vergleichstherapie berücksichtigten Wirkstoffen (Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel oder Enzalutamid) belegbar ist. Für die Patientenpopulation, für die keine Indikation für eine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie besteht, leitet der pU einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber BSC ab. Eine Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nimmt der pU nicht vor. Die vom pU herangezogene Datengrundlage sowie die Bewertung der Relevanz dieser Daten ist Abschnitt 2.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Ra-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Ra-223 eingesetzt.

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

In Modul 4 A (Abschnitt 4.5.2) gibt der pU an, weshalb er nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen vorgelegt hat.

Der pU gibt an, dass die Europäische Kommission mit Datum vom 28.09.2018 die Zulassung von Ra-223 auf das jetzt gültige Anwendungsgebiet beschränkt hat. Aufgrund dieser Einschränkung umfasse die Zulassungspopulation nur noch eine Teilmenge der Zulassungspopulation gemäß der Erstzulassung im Jahre 2013. Der pU führt weiter aus, dass er am 01.11.2018 vom G-BA aufgefordert wurde, ein Dossier für das geänderte Anwendungsgebiet vorzulegen.

Der pU weist darauf hin, dass er keine RCTs für die relevante Patientenpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert hat. Er begründet dies mit dem kurzen Zeitraum zwischen der Änderung der Zulassung und der Aufforderung zur Vorlage eines neuen Dossiers, was auch dazu geführt habe, dass er keine RCT im neuen Anwendungsgebiet durchführen konnte. Da er auch keine nicht randomisierten vergleichenden Studien im Anwendungsgebiet gefunden habe, habe er eine retrospektive vergleichende Datenanalyse in einer geschlossenen Datenbank beauftragt und zudem Ergebnisse der 1-armigen Studien PARABO und REASSURE als beste verfügbare Evidenz vorgelegt, die er ergänzend den Daten der randomisierten Zulassungsstudie ALSYMPCA gegenübergestellt habe.

Auf eine weitere Kommentierung wird verzichtet, da auf Basis der vom pU vorgelegten Ergebnisse eine Ableitung eines Zusatznutzens nicht möglich ist (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.9.3 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.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

3 Anzahl der Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation besteht gemäß Fachinformation von Radium-223-dichlorid (Ra-223) aus erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, a) bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder b) für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist [4].

Der pU führt aus, dass die Zielpopulation Patienten ab der 3. Therapielinie umfasst. Dies trifft laut Anwendungsgebiet auf die Patientengruppe a) zu, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet. Für die Patientengruppe b), für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, besteht die Einschränkung der Anwendung ab der 3. Therapielinie laut Fachinformation nicht. Diese Patientengruppe umfasst Patienten unabhängig von deren Therapielinie.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass für die Patienten des Anwendungsgebiets von Ra-223 ein therapeutischer Bedarf hinsichtlich einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, Reduktion der Morbidität sowie der Verbesserung der Lebensqualität bestehe.

3.1.3 Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU leitet die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation in mehreren Schritten her:

Zunächst zieht der pU die Beschlüsse des G-BA zu Cabazitaxel und Abirateron jeweils aus dem Jahr 2012 sowie zu Enzalutamid aus dem Jahr 2014 heran [46-48]. Daraus entnimmt er die Anzahl von 6300 Patienten in der GKV-Zielpopulation. Die Zielpopulation schließt Patienten mit mCRPC ein, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist beziehungsweise Patienten mit mCRPC, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind. Diese Patienten stellen laut pU die Basispopulation für die Herleitung der Zielpopulation zum aktuellen Anwendungsgebiet dar. Er geht implizit davon aus, dass diese Patienten eine 2. Therapielinie mit einer systemischen Therapie erhalten.

Für die nächsten Berechnungsschritte stützt sich der pU auf eine kommerzielle Datenbank, die Verordnungsinformationen durch eingelöste Rezepte der GKV erhält [32]. Laut pU bildet die

Datenbank 67 % aller Verordnungen innerhalb der GKV in Deutschland ab. In einem Zeitraum von 06/2016 bis 12/2018 wurden für die nachfolgenden Auswertungen Patienten mit mindestens einer Verschreibung zur Behandlung des metastasierten Prostatakarzinoms und mindestens 3 bzw. 6 Monaten Beobachtungszeit nach der letzten Therapielinie eingeschlossen.

Die Patienten wurden den jeweiligen Therapielinien, die sie im Krankheitsverlauf durchliefen, zugeteilt. Dabei wurde gleichzeitig unterschieden, welche Therapie die Patienten in der jeweiligen Linie erhielten: systemische Therapie (Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel, Enzalutamid und Ra-223) oder Best supportive Care (BSC). Der pU erläutert, dass eine Therapie mit BSC vorlag, wenn ein Patient mindestens 3 Monate nach Ende seiner letzten systemischen Therapie nachbeobachtbar war. In einer zusätzlichen Auswertung betrug diese Nachbeobachtungszeit mindestens 6 Monate. Die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Therapielinien unterteilt nach systemischer Therapie oder BSC befindet sich auf S. 20 Modul 3 A Tabelle 3-1 und 3-2 des Dossiers.

a) Für die Ermittlung der Patienten, bei denen die Erkrankung laut Anwendungsgebiet nach Erhalt von mindestens 2 vorausgehenden systemischen Therapielinien fortschreitet, betrachtet der pU die Patienten mit systemischer Therapie ab der 3. Therapielinie. Dazu summiert er die Patienten ab der 3. Therapielinie und einer systemischen Therapie (5563 Patienten) und bezieht diese auf die Anzahl der Patienten mit einer 2. Therapielinie und einer systemischen Therapie (10 877 Patienten). Den errechneten Anteil von 51,46 % überträgt der pU auf die oben erwähnten 6300 Patienten der Basispopulation und erhält somit 3222 Patienten, die für eine systemische Therapie in einer 3. oder höheren Therapielinie infrage kommen.

Anschließend schränkt der pU diese Patienten auf diejenige mit symptomatischen Knochenmetastasen ein (88 %) und verweist dabei auf das Dossier zu Ra-223 aus dem Jahr 2014 [12]. Somit resultieren 2835 Patienten in der GKV in der betrachteten Patientengruppe.

b) Zur Ermittlung der Patienten, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, betrachtet der pU die Patienten mit einer BSC ebenfalls ab der 3. Therapielinie. Dazu ermittelt er einen Anteil von 26 % der Patienten mit BSC an allen Patienten (mit systemischer Therapie und BSC) ab der 3. Therapielinie bei einem 6-monatigen Beobachtungszeitraum nach der letzten systemischen Therapie und einen Anteil von 38 % für einen 3-monatigen Nachbeobachtungszeitraum.

Anschließend stellt der pU die ermittelten Prozentangaben in ein Verhältnis zu den Patienten aus Schritt a), indem er die dort errechneten 2835 Patienten mit 74 % (100 % minus 26 %) bzw. 62 % (100 % minus 38 %) festsetzt. Somit berechnet er nachfolgend 973 bis 1721 Patienten in der GKV mit symptomatischen Knochenmetastasen, die ab der 3. Therapielinie für eine BSC infrage kommen.

Bei einer Addition der Populationen aus den Herleitungsschritten a) und b) ergeben sich für das gesamte Anwendungsgebiet 3808 bis 4556 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Für die Herleitung betrachtet der pU ausschließlich Patienten ab der 3. Therapielinie. Dies führt insgesamt zu einer Unterschätzung der Anzahl der Patienten in der gesamten Zielpopulation, da laut Fachinformation für die Patientengruppe, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist, keine Einschränkung hinsichtlich ihrer Therapielinie besteht.

Zusätzlich ergeben sich Unsicherheiten in folgenden Punkten:

Die entsprechenden Dossierbewertungen, die für die Anzahl von 6300 Patienten der Basispopulation relevant sind, wiesen auf die Unsicherheit der Datenlage und auf eine Spanne hinsichtlich der Anzahl der Zielpopulation hin, die der pU in der vorliegenden Herleitung der Zielpopulation nicht angibt [49-51].

Der pU geht implizit davon aus, dass alle 6300 Patienten der Basispopulation für eine systemische Therapie geeignet sind und diese erhalten. Er berücksichtigt dabei nicht, dass ein Teil nicht für eine verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet sein könnte.

Bei den Auswertungen der kommerziellen Datenbank ergeben sich folgende Unklarheiten: Die systemischen Therapien Abirateron und Enzalutamid sind nicht nur für die relevanten Patienten mit mCRPC der Zielpopulation, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist, angezeigt. Die Wirkstoffe sind zudem auch bei Patienten mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf des mCRPC zugelassen. Es bleibt offen, ob beziehungsweise wie letztere Patientengruppe aus den Auswertungen und damit aus den Anteilsberechnungen in den Schritten a) und b) ausgeschlossen wurden. Es bleibt zudem unklar, wie der pU Patienten mit mCRPC und einer Therapie mit Docetaxel von den Patienten mit anderen Erkrankungen und einer Therapie mit Docetaxel abgrenzt, da die Datenbank laut pU auf Rezeptdaten beruht, die keine Diagnosedaten beinhalten.

Es bleibt offen, ob alle in die Auswertungen eingeschlossenen Patienten ab ihrer ersten bis letzten Therapie beobachtbar waren und wie die genaue Zuteilung zu den Therapielinien erfolgte. Insgesamt unterbleibt eine Beschreibung der eingeschlossenen Patienten, deren Repräsentativität als auch eine Diskussion der Ergebnisse. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards wie z. B. der Standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [52].

Es ist unklar, wieso der pU keine Einschränkung der Zielpopulation auf Patienten ohne bekannte viszerale Metastasen laut Anwendungsgebiet vornimmt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patienten

Der pU erläutert, dass kein eindeutiger Trend für die Entwicklung der Anzahl der Patienten mit Prostatakrebs für die nächsten Jahre aus den Daten des Robert Koch-Instituts ableitbar sei.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

BSC ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene 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.

Als BSC wird die 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 Radionuklidien).

Der pU unterteilt das Anwendungsgebiet und legt unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien für die daraus entstehenden Patientenpopulationen zugrunde:

- 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 mCRPC-Therapie geeignet ist

Für erstere Patienten wählt der pU Abirateron, Cabazitaxel, Docetaxel und Enzalutamid als Vergleich und weicht damit von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ab. Für letztere Patienten wählt der pU BSC als Vergleich und folgt damit der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Im Folgenden werden Angaben des pU für die abweichende zweckmäßige Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Radium-223 wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen angewendet. Es erfolgt eine Bewertung sowohl für Radium-223 als auch für die vom pU ausgewählten Kombinationspartner (Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin und Buserelin) der LHRH-Analoga.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [4,53-56]. Radium-223 wird in einem 4-wöchigen Abstand 6-mal injiziert. Bei den LHRH-Analoga geht der pU von einer kontinuierlichen Therapie aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [4,53-56].

Der Verbrauch von Radium-223 richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht für Männer gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [57]. Er berechnet den Verbrauch korrekt inklusive Verwurf.

Für Leuprorelin legt der pU für seine Berechnungen ein Präparat zugrunde, welches alle 6 Monate appliziert wird. Die Verwendung eines anderen Präparats mit demselben Wirkstoff, welches alle 3 Monate verabreicht wird, führt zu geringeren Jahrestherapiekosten.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zur Berechnung der Kosten entnimmt der pU die Preise der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.01.2019.

Radium-223 ist mit einem Herstellerabgabepreis in der Lauer-Taxe gelistet. Es ist kein Apothekenverkaufspreis angegeben. Der pU ermittelt die Kosten, indem er auf den Herstellerabgabepreis die Mehrwertsteuer aufschlägt. Weitere Aufschläge oder Rabatte können der Lauer-Taxe nicht entnommen werden und werden vom pU auch nicht berücksichtigt.

Für Triptorelin entnimmt der pU den Apothekeneinkaufspreis anstelle des Apothekenverkaufspreis. Daraus resultieren für diesen Wirkstoff zu geringe Arzneimittelkosten.

Die Angaben des pU zu den Kosten der anderen Wirkstoffe sind inklusive der berücksichtigten Rabatte korrekt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU führt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten, die den Arzneimittelkosten entsprechen, pro Patient mit 33 450,90 € für Radium-223. Diese Angabe ist für den zugrunde gelegten Preis plausibel.

Für die ausgewählten Kombinationspartner (Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin und Buserelin) der LHRH-Analoga liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1417,14 € bis 1939,48 € insgesamt in einer plausiblen Größenordnung. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten.

Der pU stellt die Kosten für BSC mithilfe der Tagespauschale (225 €) für eine vollständige spezialisierte ambulante palliative Versorgung der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein dar [58]. Die Jahrestherapiekosten weist er in Höhe von 82 125 € aus. Als weitere Option für BSC ermittelt der pU die Kosten für eine Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie. Dazu berechnet er über die diagnosebezogene Fallgruppe M10B Jahrestherapiekosten in Höhe von 24 684 € [59,60]. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU trifft keine quantitativen Aussagen zu einem Versorgungsanteil. Es weist auf das breite Spektrum von Therapielinien und auf Patienten mit sehr unterschiedlichen Charakteristika im Zulassungsgebiet hin.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist insgesamt unterschätzt, da der pU für die Patientengruppe, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, eine nicht erforderliche Einschränkung hinsichtlich ihrer Therapielinie vornimmt.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Radium sind für den zugrunde gelegten Preis plausibel. Für die ausgewählten Wirkstoffe der LHRH-Analoga liegen die Jahrestherapiekosten pro Patienten in einer plausiblen Größenordnung.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Ra-223 wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, 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.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ra-223 – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<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; Ra-223: Radium-223-dichlorid</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 7: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patienten ^a	Kommentar
Radium-223-dichlorid	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	3808 bis 4556 ^b	Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ist insgesamt unterschätzt., da der pU für die Patientengruppe, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC Therapie geeignet ist, eine nicht erforderliche Einschränkung hinsichtlich ihrer Therapielinie vornimmt.
<p>a: Angabe des pU b: eigene Berechnung durch Addition der Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: 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 Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Radium-223-dichlorid ggf. in Kombination mit einem LHRH-Analagon	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	33 450,90 ^b zuzüglich ggf. 1417,14 bis 1939,48 ^b	Die Jahrestherapiekosten für Radium-223-dichlorid sind für den zugrunde gelegten Preis plausibel. Für die ausgewählten Wirkstoffe der LHRH-Analoga liegen die Jahrestherapiekosten in einer plausiblen Größenordnung.
BSC ^c		24 684 beziehungsweise 82 125	Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

a: Angabe des pU
b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.
c: Der pU bestimmt die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC nur für die Patientengruppe mit mCRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen, für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.
BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; LHRH: luteinisierendes-Hormon-freisetzendes Hormon; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„In der aktuellen Fachinformation sind die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung genannt.“

In Anhang II-B der EU-Produktinformation zu den Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch wird auf die eingeschränkte ärztliche Verschreibungspflicht von Xofigo® hingewiesen. 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.

Anhang II-C der EU-Produktinformation gibt die sonstigen Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xofigo® wieder.

Die Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Xofigo® sind in Anhang II-D der EU-Produktinformation aufgeführt.

Ferner bestehen insbesondere die folgenden besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung im Rahmen der qualitätsgesicherten Anwendung (eine vollständige Übersicht ist Abschnitt 3.4 in Modul 3 zu entnehmen):

Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon oder mit anderen systemischen Tumortherapien außer LHRH-Analoga

Eine Zwischenanalyse einer klinischen Studie bei Chemotherapie-naiven Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und Krankheitsprogression mit Knochenmetastasen zeigte ein erhöhtes Risiko für Frakturen und einen Trend zu erhöhter Mortalität bei Patienten, die Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).

Daher ist Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Behandlung von Patienten mit asymptomatischen oder leicht symptomatischen Knochenmetastasen

Ein erhöhtes Sterbe- und Frakturrisiko wurde in einer klinischen Studie beobachtet, in der Xofigo zusätzlich zu Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon bei Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom angewendet wurde.

Der Nutzen einer Therapie mit Xofigo bei Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und nur asymptomatischen Knochenmetastasen wurde bisher nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Xofigo bei Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und nur asymptomatischen Knochenmetastasen wird daher nicht empfohlen. Bei Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom und leicht symptomatischen Knochenmetastasen ist der Therapienutzen sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen, da wahrscheinlich eine hohe osteoblastische Aktivität erforderlich ist, um einen Therapienutzen zu erzielen (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit einer geringen Anzahl von osteoblastischen Knochenmetastasen

In klinischen Studien zeigten Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen und hatten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Eine vorab geplante Subgruppenanalyse ergab außerdem, dass das Gesamtüberleben bei Patienten mit Gesamt-ALP < 220 U/l nicht signifikant verbessert war. Deshalb wird die Behandlung mit Radium-223 bei Patienten mit einer geringen Menge an osteoblastischen Knochenmetastasen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Knochenfrakturen

Xofigo erhöht das Risiko für Knochenfrakturen. In einer klinischen Studie bewirkte die Gabe von Xofigo zusätzlich zu Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon einen Anstieg der Inzidenz von Frakturen im Xofigo-Arm um etwa das Dreifache (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Ein erhöhtes Frakturrisiko wurde insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Osteoporose sowie bei Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen festgestellt. Xofigo akkumuliert vermutlich in Bereichen mit hohem Knochenumsatz, wie z. B. an Stellen einer degenerativen Knochenerkrankung (Osteoporose) oder kürzlich aufgetretener (Mikro-)Fraktur, und erhöht dadurch das Risiko für Knochenfrakturen. Weitere Faktoren wie z. B. die gleichzeitige Anwendung von Steroiden können das Frakturrisiko weiter erhöhen. Vor Behandlungsbeginn mit Radium-223 sind der Knochenstatus (z. B. mittels Szintigraphie, Knochendichtemessung) sowie das Frakturrisiko des Patienten (z. B. Osteoporose, weniger als 6 Knochenmetastasen, das Frakturrisiko erhöhende Medikation, niedriger Body-Mass-Index) sorgfältig zu untersuchen und für mindestens 24 Monate engmaschig zu beobachten. Präventive Maßnahmen wie die Anwendung von Bisphosphonaten oder Denosumab sind in Betracht zu ziehen, bevor eine Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Bei Patienten mit bereits hohem Frakturrisiko bei Behandlungsbeginn ist der Therapienutzen sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen. Bei Patienten mit Knochenfrakturen müssen die Frakturen orthopädisch stabilisiert werden, bevor die Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Veranlassung einer erneuten Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V i.V.m. § 3 Abs. 1 Nr. 4 AM-NutzenV und 5. Kapitel § 13 VerfO; Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Radium-223-dichlorid [online]. 01.11.2018 [Zugriff: 03.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3553/2018-11-01_AM-RL-XII_Radium-223-dichlorid_erneute-NB_D-094.pdf.
2. European Medicines Agency. Xofigo: European public assessment report; procedural steps taken and scientific information after the authorisation [online]. 11.10.2018 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/xofigo-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.
3. European Medicines Agency. Xofigo: European public assessment report; procedure under article 20 of regulation (EC) No 726/2004 resulting from pharmacovigilance data; variation EMEA/H/A-20/1459/C/002653/0028 [online]. 17.07.2018 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xofigo-h-20-1459-c-002653-0028-epar-assessment-report-article-20_en.pdf.
4. Bayer. Xofigo 1100 kBq/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 06.05.2019].
5. 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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
7. Flatiron Health. Flatiron Health database [online]. [Zugriff: 05.10.2018]. URL: <https://flatiron.com/real-world-evidence/>.
8. Bayer. Pain evaluation in radium-223 treated castration resistant prostate cancer patients with bone metastases (PARABO): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.12.2018 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02398526?term=NCT02398526&rank=1>.
9. Bayer. Observational study for the evaluation of long-term safety of radium-223 used for the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer (REASSURE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.12.2018 [Zugriff: 23.01.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02141438>.

10. 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.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Radium-223-dichlorid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-02 [online]. 28.03.2014 [Zugriff: 01.04.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 215). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
12. Bayer Vital. Radium-223-dichlorid (Xofigo): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 31.01.2014 [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/96/#tab/dossier>.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Radium-223-dichlorid [online]. 19.06.2014 [Zugriff: 24.04.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2007/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_BAnz.pdf.
14. Janssen-Cilag. Abirateronacetat (Zytiga): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.09.2011 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/19/#tab/dossier>.
15. Sanofi-Aventis Deutschland. Cabazitaxel (JEVTANA): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 16.09.2011 [Zugriff: 08.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/10/#tab/dossier>.
16. Astellas Pharma. Enzalutamid (Xtandi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 29.08.2013 [Zugriff: 07.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/76/#tab/dossier>.
17. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L, Cornford P et al. EAU - ESTRO - SIOG guidelines on prostate cancer. 2017; (26.02.2019): 1-146.
18. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018; 73(2): 178-211.
19. Leitlinienprogramm Onkologie. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms: Langversion 5.0; AWMF-Registernummer 043/022OL [online]. 04.2018 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostata_Langversion_5.0.pdf.

20. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26(Suppl 5): v69-v77.
21. National Institute for Health Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management [online]. 2014 [Zugriff: 30.08.2018]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-35109753913285>.
22. National Institute for Health Care Excellence. Prostate cancer: diagnosis and management. [London]: NICE; 2019. (NICE Guidelines; Band 131). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng131/resources/prostate-cancer-diagnosis-and-management-pdf-66141714312133>.
23. Alva A, Nordquist L, Daignault S, George S, Ramos J, Albany C et al. Clinical correlates of benefit from radium-223 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer. *Prostate* 2017; 77(5): 479-488.
24. Caffo O, Lunardi A, Trentin C, Maines F, Veccia A, Galligioni E. Optimal sequencing of new drugs in metastatic castration-resistant prostate cancer: dream or reality? *Curr Drug Targets* 2016; 17(11): 1301-1308.
25. Deshayes E, Roumiguie M, Thibault C, Beuzeboc P, Cachin F, Hennequin C et al. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2643-2651.
26. Kairemo K, Joensuu T. Radium-223-dichloride in castration resistant metastatic prostate cancer-preliminary results of the response evaluation using F-18-fluoride PET/CT. *Diagnostics (Basel)* 2015; 5(4): 413-427.
27. Kuronya Z, Sinkovics I, Agoston P, Biro K, Bodrogi I, Bode I et al. A retrospective analysis of the first 41 mCRPC patients with bone pain treated with radium-223 at the National Institute of Oncology in Hungary. *Pathol Oncol Res* 2017; 23(4): 777-783.
28. Maines F, Caffo O, Veccia A, Trentin C, Tortora G, Galligioni E et al. Sequencing new agents after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 96(3): 498-506.
29. McKay RR, Jacobus S, Fiorillo M, Ledet EM, Cotogna PM, Steinberger AE et al. Radium-223 use in clinical practice and variables associated with completion of therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(2): e289-e298.
30. Modi D, Hwang C, Mamdani H, Kim S, Gayar H, Vaishampayan U et al. Radium-223 in heavily pretreated metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14(5): 373-380 e372.

31. Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1306-1316.
32. Iqvia Commercial. Methodenbeschreibung der Analyse IMS LRx mCRPC: Best Supportive Care nach Linien. 2019.
33. Bayer. Treatment patterns and outcomes in patents with mCRPC who received 3rd LOT (supplemental analysis to TRAMPFLAT: treatment patterns and outcomes in patents with mCRPC who received 3rd LOT); Flatiron Health database. 2018. URL: <https://flatiron.com/real-world-evidence>.
34. Bayer Vital. mCRPC patient share tracking: Ipsos Syndicated data. 2018.
35. Icon. Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) treatment duration study in Germany update: final report October 25th 2018; V1.0.
36. Lee D. Autologous dendritic cells pulsed with prostatic acid phosphatase (APC8015) for patients with hormone-refractory prostate cancer with a Gleason score ≤ 7 . *Clin Prostate Cancer* 2003; 2(2): 81-83.
37. Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8(7): 587-594.
38. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3089-3094.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sipuleucel-T: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-38 [online]. 23.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 269). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-38_Sipuleucel-T_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
40. Iansavichene AE, Sampson M, McGowan J, Ajiferuke ISY. Should systematic reviewers search for randomized, controlled trials published as letters? *Ann Intern Med* 2008; 148(9): 714-715.
41. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002; 31(1): 150-153.
42. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters [online]. [Zugriff: 11.06.2019]. URL: <https://www.sign.ac.uk/search-filters.html>.

43. Loriot Y, Fizazi K, De Bono JS, Forer D, Hirmand M, Scher HI. Enzalutamide in castration-resistant prostate cancer patients with visceral disease in the liver and/or lung: Outcomes from the randomized controlled phase 3 AFFIRM trial. *Cancer* 2017; 123(2): 253-262.
44. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(12): 1210-1217.
45. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-1154.
46. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Abirateronacetat; vom 29. März 2012; BAnz AT 02.05.2012 B3.
47. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Cabazitaxel; vom 29. März 2012; BAnz AT 11.05.2012 B1.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Enzalutamid (20. Februar 2014); Berlin.
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abirateronacetat: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-20 [online]. 29.12.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 112). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-20_Abirateronacetat_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
50. 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.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Enzalutamid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-33 [online]. 28.11.2013 [Zugriff: 03.12.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 198). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

52. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
53. AstraZeneca. Fachinformation Zoladex 10,8 mg; Stand der Information: April 2015.
54. Astellas Pharma Europe. Fachinformation ELIGARD 45 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand der Information: 07/2018. 2019.
55. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation Profact Depot 9,45 mg 3-Monatsimplantat; Stand der Information: Juni 2015.
56. Ipsen Pharma. Fachinformation Pamorelin LA 22,5 mg; Stand der Information: März 2018.
57. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile.
58. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Vertrag über die Erbringung spezialisierter ambulanter Palliativversorgung (SAPV) in Nordrhein gemäß § 132 d SGB V i. V. m. § 37 b SGB V [online]. [Zugriff: 07.03.2019]. URL: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/palliativversorgung/sapv_vertrag.pdf (aufgerufen am 07.03.2019).
59. GKV-Spitzenverband, Verband der Privaten Krankenversicherung, Deutsche Krankenhausgesellschaft. Vereinbarung gemäß § 10 Abs. 9 KHEntgG für den Vereinbarungszeitraum 2019 zwischen dem GKV-Spitzenverband, Berlin, dem Verband der Privaten Krankenversicherung e. V., Köln - gemeinsam - und der Deutschen Krankenhausgesellschaft e. V., Berlin [online]. 15.10.2018. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2019.pdf (aufgerufen am 07.03.2019).
60. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalen-Katalog: G-DRG-Version 2019 [online]. 16.10.2018 [Zugriff: 11.06.2019]. URL: https://www.g-drg.de/content/download/7900/58890/version/2/file/Fallpauschalenkatalog+2019_180928.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend 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. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Udo Ehrmann, Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie 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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie 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?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?