

## I 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 (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan (in Kombination mit ADT mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.01.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs im Vergleich mit einer patientenindividuellen Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit einem progredienten prostataspezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

Die zu bewertende Therapie wird im Folgenden zur besseren Lesbarkeit als Lutetium-177 + ADT bezeichnet.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lutetium-177 + ADT<sup>a</sup>

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>
in Kombination mit ADT <sup>c</sup> mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie <sup>d</sup> behandelt wurden	patientenindividuelle Therapie <sup>e, e</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,</li> <li>▪ Enzalutamid,</li> <li>▪ Cabazitaxel,</li> <li>▪ Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation),</li> <li>▪ Best supportive Care (BSC)<sup>f</sup></li> </ul>
<p>a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs</p> <p>b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>c. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.</p> <p>d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird unter einer taxanbasierten Chemotherapie eine Therapie mit Docetaxel verstanden.</p> <p>e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Bei der Erkrankung des mCRPC handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu. Eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie wird vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).</p> <p>f. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; Lutetium-177: <sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

### Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die vorliegende Nutzenbewertung besteht aus der Studie VISION. Dabei handelt es sich um eine offene RCT, in der Lutetium-177 unter Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie gegenüber der alleinigen Fortführung der bestehenden ADT und patientenindividueller Therapie verglichen wird.

In die Studie wurden erwachsene Männer mit progredientem mCRPC und einem Allgemeinzustand nach Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von  $\leq 2$  eingeschlossen. Die für den Einschluss notwendige Vorbehandlung musste mindestens 1 Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor und 1 bis 2 taxanbasierte Chemotherapien umfassen.

Patienten, die in der Vortherapie 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden nur in die Studie eingeschlossen, wenn für diese gemäß Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes eine weitere taxanbasierte Chemotherapie bspw. aufgrund von geriatrischer oder gesundheitsbezogener Gebrechlichkeit oder Intoleranz nicht infrage kam. Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie überdies an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten.

In die Studie wurden insgesamt 831 Patienten im Verhältnis 2:1 entweder in den Interventionsarm (N = 551) oder den Vergleichsarm (N = 280) randomisiert. Dabei sollte vor Randomisierung die patientenindividuelle Therapie für den Patienten festgelegt werden.

Lutetium-177 wurde entsprechend der Fachinformation für bis zu 6 Zyklen verabreicht. Die Patienten mussten in der Studie die bestehende ADT beibehalten. Die patientenindividuelle Therapie wurde für jeden Patienten nach dem Ermessen der Ärztin oder des Arztes vor der Randomisierung festgelegt und konnte in beiden Behandlungsarmen während der Studie angepasst werden. In der Studie VISION nicht erlaubt waren unter anderem zytotoxische Chemotherapien (z. B. taxanbasierte Chemotherapien), systemische Therapien mit anderen Radioisotopen (z. B. Radium-223) und andere Prüfpräparate (z. B. Olaparib, das bei Beginn der Studie VISION nicht für die Behandlung des mCRPC zugelassen war). Nach Abbruch der Studienmedikation konnten die Patienten an einer bis zu 2-jährigen Langzeitnachbeobachtung bis zum Studienende teilnehmen.

Primäre Endpunkte der Studie waren das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

### **Einschränkungen der Studie VISION**

*Studie VISION erlaubt ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen für eine Teilpopulation*

Der G-BA benennt als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,
- Enzalutamid,
- Cabazitaxel,

- Olaparib (nur für Patienten mit einer Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen[BRCA]-1/2-Mutation) und
- Best supportive Care (BSC),

unter Berücksichtigung der Vortherapie.

In der Studie VISION waren Cabazitaxel und Olaparib nicht erlaubt. Zudem war (im Rahmen der BSC) eine Behandlung mit anderen Radioisotopen, wie bspw. Radium-223, nicht erlaubt. Somit decken die in der Studie eingesetzten Vergleichstherapien nicht alle für eine patientenindividuelle Therapie zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet ab. Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber den Behandlungsoptionen erlaubt die Studie VISION jedoch ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT bei denjenigen Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Dagegen sind auf Grundlage der Studie VISION keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT für Patienten möglich, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt.

#### *Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Es wird davon ausgegangen, dass für die Mehrheit der Patienten in der Studie VISION Cabazitaxel und Olaparib nicht als patientenindividuell am besten geeignete Therapie infrage kam. Es besteht jedoch dahin gehend die Unsicherheit, dass diese Behandlungsoptionen für einen relevanten Anteil an Patienten die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellen. Zudem besteht bei der Umsetzung von BSC Unsicherheit, da Radioisotope in der Studie VISION nicht erlaubt waren. Dies wird nachfolgend erläutert.

#### Cabazitaxel

Gemäß Einschlusskriterien konnten Patienten mit 1 oder 2 taxanbasierten Chemotherapien in der Vortherapie in die Studie VISION eingeschlossen werden. Patienten, die in der Vortherapie 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, wurden in die Studie jedoch nur dann eingeschlossen, wenn für diese gemäß Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine weitere taxanbasierte Chemotherapie bspw. aufgrund von geriatrischer oder gesundheitsbezogener Gebrechlichkeit oder Intoleranz nicht infrage kam. Vor Version 3.0 des Studienprotokolls (01.04.2019) konnten Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie überdies an der Studie teilnehmen, wenn sie die Behandlung mit einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie ablehnten. Insgesamt hatten 58 % der eingeschlossenen Patienten 1 taxanbasierte Chemotherapie in der Vorbehandlung. Ca. 30 % aller Patienten wurde vor dem 05.03.2019 in die Studie eingeschlossen. Es ist unklar, wie viele dieser Patienten nur 1 taxanbasierte Chemotherapie als Vortherapie erhalten hatten und in die Studie eingeschlossen wurden, weil sie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie

ablehnten. Es ist somit unklar, ob nicht für einen relevanten Anteil der Patienten eine Behandlung mit Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie gewesen wäre.

Aufgrund des Anteils an Patienten, die nach dem 05.03.2019 in die Studie eingeschlossen wurden, ist davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie basierend auf der Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüffarztes, dass eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht für sie geeignet ist, in die Studie eingeschlossen wurde.

Gemäß der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ stellt für die Patienten mit 1 taxanbasierten Chemotherapien in der Vortherapie (in der Regel Docetaxel) Cabazitaxel eine Therapieoption dar. Jedoch ist die Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie nicht eindeutig definiert und es fehlen entsprechende Grenzwerte. Detaillierte Angaben, weswegen für die Patienten mit 1 vorherigen taxanbasierten Chemotherapie eine weitere taxanbasierte Chemotherapie (insbesondere Cabazitaxel) nicht geeignet war, liegen nicht vor. Es ist somit unklar, ob nicht für einen relevanten Anteil der Patienten mit nur 1 taxanbasierten Vortherapie eine Behandlung mit Cabazitaxel die patientenindividuell am besten geeignete Therapie gewesen wäre.

Für Patienten, die mit Docetaxel und Cabazitaxel 2 taxanbasierte Chemotherapien in der Vortherapie erhalten haben, liegen gemäß S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ keine expliziten Empfehlungen zu einer weiteren taxanbasierten Chemotherapie vor. Jedoch sind bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand und dem Wunsch nach einer Behandlung über supportive Therapien hinaus weitere taxanbasierte Chemotherapien denkbar. In der Studie VISION hatten 6 % aller Patienten 2 taxanbasierte Chemotherapien ohne Cabazitaxel in der Vortherapie erhalten. Für diese Patienten ist unklar, ob Cabazitaxel als patientenindividuell am besten geeignete Therapie infrage kam, insbesondere, wenn sowohl Enzalutamid als auch Abirateron bereits als Therapieoptionen ausgeschöpft waren.

### Olaparib

Olaparib kommt als patientenindividuell am besten geeignete Therapie gemäß Festlegung des G-BA nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation infrage. Dies entspricht der Empfehlung in der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“, dass Olaparib bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation angeboten werden soll.

Olaparib ist seit November 2020 zur Behandlung von Patienten mit mCRPC und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und / oder somatisch) zugelassen, deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (bspw. Abirateron oder Enzalutamid) umfasste, progredient ist. Somit erfolgte die Zulassung erst nach dem Start der Studie VISION. Prüfpräparate waren in der Studie VISION nicht erlaubt, sodass Olaparib frühestens ab der Zulassung im Rahmen der patientenindividuellen Therapie verabreicht

werden konnte. Da der letzte Patient im Oktober 2019 randomisiert wurde und die mediane Behandlungsdauer im Vergleichsarm 2,1 Monate beträgt, wird davon ausgegangen, dass Olaparib für die Mehrheit der Patienten im Vergleichsarm nicht als Studienmedikation zur Verfügung stand.

Patienten mit Progression der Erkrankung nach Vortherapie mit einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor soll gemäß S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ eine Testung auf BRCA1/2-Mutationen angeboten werden. Gemäß Studienunterlagen war in der Studie VISION eine Testung der Patienten auf BRCA1/2-Mutationen nicht vorgesehen. Entsprechend liegen keine Angaben dazu vor, wie viele der Patienten in der Studie VISION eine BRCA1/2-Mutation aufweisen.

### Radioisotope

Gemäß G-BA wird BSC als diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Eine Behandlung mit anderen Radioisotopen, wie bspw. Radium-223 im Rahmen der BSC war in der Studie VISION nicht erlaubt.

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten ist nicht abschätzbar, für wie viele Patienten in der Studie VISION Radioisotope grundsätzlich infrage kamen und im Rahmen der BSC die am besten geeignete Therapie darstellten. Diese Unsicherheit wird bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

### Zusammenfassung

Zusammenfassend erlaubt die Studie VISION ausschließlich Aussagen zum Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT bei denjenigen Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt. Dagegen sind auf Grundlage der Studie VISION keine Aussagen zum Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, möglich.

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass für die Mehrheit der Patienten in der Studie VISION Cabazitaxel und Olaparib nicht als patientenindividuell am besten geeignete Therapien infrage kamen. Bestehende Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils der Patienten in der Studie VISION, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellte, werden bei der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt. Zudem besteht Unsicherheit bei der Umsetzung von BSC, da Radioisotope in der Studie VISION nicht erlaubt waren. Dies wird ebenfalls bei der Bewertung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt.

### *Erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen*

In der Studie VISION wurde im Vergleichsarm nach Beginn der Studie eine erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen festgestellt. Von den ersten 84 in den Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten haben 47 (56,0 %) Patienten keine Studienmedikation erhalten, vorwiegend wegen zurückgezogener Einwilligungen (24 [28,6 %] Patienten) und einer erforderlichen unzulässigen Therapie (12 [14,3 %] Patienten). Patienten, die die Einwilligung nur für die Therapie zurückzogen, konnten jedoch an der Langzeitbeobachtung teilnehmen. Gemäß Ausführung des pU äußerten viele Patienten nach Randomisierung in den Vergleichsarm den Wunsch nach einer in der Studie nicht erlaubten taxanbasierten Chemotherapie. Aufgrund der zurückgezogenen Einwilligungserklärungen konnten keine vollständigen Daten für den Endpunkt rPFS erhoben werden. Um dem entgegenzuwirken, sind am 05.03.2019 verschiedene Maßnahmen, wie Schulungen der Prüferinnen und Prüfer in Kraft getreten und das Studienprotokoll wurde angepasst (Version 3.0, 01.04.2019).

### Auswertungspopulationen

In Modul 4 A legt der pU Auswertungen vor, die auf allen randomisierten Patienten (551 Patienten im Interventionsarm vs. 280 Patienten im Vergleichsarm) basieren. Die Auswertungen für die Endpunkte der Nebenwirkungen basieren auf denjenigen Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (529 Patienten im Interventionsarm vs. 205 Patienten im Vergleichsarm). Insgesamt 79 (28,2 %) Patienten im Vergleichsarm haben keine Studienmedikation erhalten. Demgegenüber haben im Interventionsarm wesentlich weniger Patienten keine Studienmedikation erhalten (18 [3,3 %] Patienten). Der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, beträgt > 15 Prozentpunkte zwischen den Behandlungsarmen. Daher sind die Auswertungen mit Ausnahme der Auswertung zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Im Gegensatz zu den anderen Endpunkten wurde das Gesamtüberleben bis zum Studienende erhoben.

Aufgrund des gehäuften Rückzugs der Einwilligung zur Einnahme der Studienmedikation im Vergleichsarm wurden für relevante Endpunkte mit Ausnahme der Nebenwirkungen, Auswertungen durchgeführt, in die ausschließlich ab dem 05.03.2019 randomisierte Patienten eingingen (385 Patienten im Interventionsarm vs. 196 Patienten im Vergleichsarm). Diese liegen im Studienbericht vor. Dabei beträgt der differenzielle Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, zwischen den Behandlungsarmen 12,1 Prozentpunkte (16 [4,2 %] vs. 32 [16,3 %] Patienten) und ist damit geringer als in der Gesamtpopulation. Daher wären Auswertungen für diese Population für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich geeignet.

Die resultierenden Auswirkungen auf die Eignung der beschriebenen Auswertungspopulationen werden bei der Bewertung der Eignung der Auswertungen zu den einzelnen relevanten Endpunkten berücksichtigt.

### **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VISION als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass 15 (2,7 %) vs. 33 (11,8 %) der Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben. Dabei ist für diese Patienten unklar, ob sie zu Tag 1 bzw. in welchem Ausmaß sie zu Tag 1 zensiert wurden. Wenn Patienten zu Tag 1 zensiert wurden, gingen durch sie de facto keine Zeiten in die Analyse ein und sie wurden damit nicht berücksichtigt. Es bleibt unklar, ob ein deutlicher Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil an Patienten vorliegt, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor, daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Ungeachtet dessen führt die im Abschnitt „Einschränkungen der Studie VISION“ beschriebene Unsicherheit hinsichtlich des Anteils an eingeschlossenen Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt oder, für die Radioisotope als Teil der BSC infrage kamen und damit für diese Patienten die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt ist, dazu, dass für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen ausgesprochen werden können. Für die vorliegende Nutzenbewertung gilt dies nur für den Endpunkt Gesamtüberleben, da für die anderen relevanten Endpunkte keine geeigneten Daten vorliegen.

### **Ergebnisse**

#### ***Mortalität***

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie.

### **Morbidität**

*Symptomatische skelettbezogene Ereignisse (kombinierter Endpunkt und Einzelkomponenten), stärkster Schmerz (Brief Pain Inventory – Short Form [BPI-SF] Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a–g) und Gesundheitszustand (EQ-5D visuelle Analogskala [VAS])*

Für die Endpunkte der Kategorie Morbidität liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P)*

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben anhand des FACT-P, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

*Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere unerwünschte Ereignisse (UEs; CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und spezifische UEs (Myelosuppression [standardisierte MedDRA-Abfrage (SMQ), schwere UEs] und Mundtrockenheit [bevorzugter Begriff (PT), UEs])*

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividuelle Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lutetium-177 + ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Unter qualitativer Betrachtung der vom pU herangezogenen Ergebnisse zu Nebenwirkungen werden jedoch keine Nachteile in einem Ausmaß vermutet, welche den positiven Effekt beim Gesamtüberleben infrage stellen könnten.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden und für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lutetium-177 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lutetium-177 + ADT.

Tabelle 3: Lutetium-177 + ADT<sup>a</sup> – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>b</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
in Kombination mit ADT <sup>c</sup> mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie <sup>d</sup> behandelt wurden	patientenindividuelle Therapie <sup>c, e</sup> unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon,</li> <li>▪ Enzalutamid,</li> <li>▪ Cabazitaxel,</li> <li>▪ Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation),</li> <li>▪ Best supportive Care (BSC)<sup>f</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen<sup>g</sup></li> <li>▪ Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt</li> </ul>
<p>a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs                      b. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      c. Es wird davon ausgegangen, dass eine bestehende konventionelle ADT fortgeführt wird. Unter konventioneller ADT wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie mit GnRH-Agonisten oder GnRH-Antagonisten verstanden.                      d. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird unter einer taxanbasierten Chemotherapie eine Therapie mit Docetaxel verstanden.                      e. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass der Studienärztin oder dem Studienarzt eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des genannten Kriteriums ermöglicht (Multikomparatorstudie). Die patientenindividuelle Therapieentscheidung in Bezug auf die Vergleichstherapie zu Studienbeginn sollte vor der Gruppenzuordnung (z. B. Randomisierung) erfolgen. Unbenommen davon sind notwendige Therapieanpassungen während des Studienverlaufs (z. B. aufgrund von eintretender Symptomatik o. Ä.). Bei der Erkrankung des mCRPC handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutungen zu. Eine adäquate Begleitbehandlung von Knochenmetastasen während der Studie wird vorausgesetzt (z. B. Einsatz von Bisphosphonaten, Denosumab, Bestrahlung).                      f. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.                      g. In die Studie VISION wurden nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten mit einem ECOG-PS &gt; 2 übertragen werden können.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BRCA: Brustkrebs-Suszeptibilitäts-Gen; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GnRH: Gonadotropin freisetzendes Hormon; Lutetium-177: (<sup>177</sup>Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen</p>		

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