

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom)

Addendum zum Projekt A23-01
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-46

Version: 1.0

Stand: 16.06.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1578

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan (Prostatakarzinom) – Addendum zum Projekt A23-01

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.05.2023

Interne Projektnummer

A23-46

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Raphaela Gorris
- Christina Keksel
- Ana Liberman
- Mattea Patt
- Veronika Schneck
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

177Lu-PSMA-617, Prostata-Tumoren - Kastrationsresistente, Nutzenbewertung,
NCT03511664

Keywords

177Lu-PSMA-617, Prostatic Neoplasms - Castration-Resistant, Benefit Assessment,
NCT03511664

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|------------|
| Tabellenverzeichnis | iv |
| Abbildungsverzeichnis | v |
| Abkürzungsverzeichnis..... | vii |
| 1 Hintergrund..... | 1 |
| 2 Bewertung..... | 2 |
| 2.1 Patientencharakteristika | 3 |
| 2.2 Angaben zum Studienverlauf..... | 6 |
| 2.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) | 8 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 8 |
| 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte | 8 |
| 2.4.2 Verzerrungspotenzial | 11 |
| 2.4.3 Ergebnisse..... | 14 |
| 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | 19 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 20 |
| 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene..... | 20 |
| 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 24 |
| 2.5.3 Zusammenfassung..... | 25 |
| 3 Literatur | 27 |
| Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen | 28 |
| Anhang B Kaplan-Meier-Kurven | 35 |
| B.1 Gesamtüberleben..... | 35 |
| B.2 Symptomatische skelettbezogene Ereignisse | 37 |
| B.3 Nebenwirkungen..... | 42 |
| B.3.1 SUEs | 42 |
| B.3.2 Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) | 43 |
| B.3.3 Abbruch wegen UEs..... | 44 |
| B.3.4 Spezifische UEs | 45 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie | 4 |
| Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie | 7 |
| Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie | 9 |
| Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie | 12 |
| Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie | 15 |
| Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie | 21 |
| Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lutetium-177 + ADT im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie | 24 |
| Tabelle 8: Lutetium-177 + ADT – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 26 |
| Tabelle 9: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie | 29 |
| Tabelle 10: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie | 32 |
| Tabelle 11: Häufige schwere UEs(CTCAE Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie... | 33 |
| Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie | 34 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Gesamtpopulation | 35 |
| Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden..... | 36 |
| Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum kombinierten Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse ([SSE] exklusive Todesfälle) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden..... | 37 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neuer symptomatischer Knochenbruch – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden | 38 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rückenmarkskompression – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden..... | 39 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt tumorbezogener orthopädischer Eingriff – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden | 40 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden | 41 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (exklusive SSE) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden..... | 42 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs ([CTCAE-Grad \geq 3] exklusive SSE) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden | 43 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkte Abbruch wegen UEs (inklusive SSE) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden | 44 |

| | |
|--|----|
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myelosuppression (SMQ, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden..... | 45 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden..... | 46 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden..... | 47 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden..... | 48 |
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (PT, UEs): – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden..... | 49 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| BPI-SF | Brief Pain Inventory – Short Form |
| BSC | Best supportive Care |
| FACT-P | Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostata |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Lutetium-177 | ¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan |
| mCRPC | Metastatic castration-resistant prostate Cancer (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom) |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| PSMA | prostataspezifisches Membranantigen |
| PT | Preferred Term (bevorzugtes Ereignis) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| SUE | schwerwiegendes UE |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| VAS | visuelle Analogskala |

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.05.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-01 (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Auswertungen zur Studie VISION [2,3] unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von ^(177Lu)Lutetiumvivotidtraxetan (Lutetium-177) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie ([ADT] nachfolgend als Lutetium-177 + ADT bezeichnet) 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, wurde die Studie VISION eingeschlossen. Bei der Studie VISION handelt es sich um eine offene randomisierte kontrollierte Studie (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. Eine ausführliche Beschreibung der Studie findet sich in der Nutzenbewertung zum Auftrag A23-01 [1].

Im Vergleichsarm der Studie VISION wurde nach Beginn der Studie eine erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen festgestellt. Wie in der Dossierbewertung A23-01 beschrieben, haben von den ersten 84 in den Vergleichsarm eingeschlossenen Patienten 47 (56,0 %) Patienten keine Studienmedikation erhalten, vorwiegend wegen zurückgezogener Einwilligungen (24 [28,6 %] Patienten) und einer erforderlichen unzulässigen Therapie (12 [14,3 %] Patienten). Um diesem Umstand zu begegnen wurde das Studienprotokoll angepasst (Version 3.0, 01.04.2019; für alle Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden). Gemäß der Protokolländerung konnten Patienten, die in der Vorbehandlung 1 taxanbasierte Chemotherapie erhalten hatten, nur noch in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Prüferin oder der Prüfer fehlende Behandlungsfähigkeit für eine weitere taxanbasierte Chemotherapie feststellte. Behandlungsfähige Patienten, die eine weitere taxanbasierte Chemotherapie ablehnten, sollten ab diesem Zeitpunkt nicht mehr, wie zuvor noch möglich, in die Studie eingeschlossen werden. Zusätzlich wurden Prüferinnen und Prüfer geschult in Bezug auf die Durchführung der Studie, erlaubte Therapiemöglichkeiten im Vergleichsarm sowie Patientenaufklärung.

Aus der Änderung des Studienprotokolls ergeben sich 2 Auswertungspopulationen für die Studie VISION. Zum einen die Auswertung aller randomisierten Patienten (Gesamtpopulation der Studie), zum anderen Auswertungen zu Patienten, die ab dem 05.03.2019 unter Version 3.0 des Studienprotokolls randomisiert wurden. Für diese letztgenannten Patienten 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. Wie in der Dossierbewertung A23-01 beschrieben sind Auswertungen für diese Population grundsätzlich für die Nutzenbewertung geeignet.

Im Stellungnameverfahren reicht der pharmazeutische Unternehmer (pU) Daten und Auswertungen für alle in der Nutzenbewertung A23-01 beschriebenen Endpunkte nach, die auf denjenigen Patienten basieren, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden. Dabei handelt es sich um 385 Patienten im Interventionsarm und 196 Patienten im Vergleichsarm. Diese Daten werden auftragsgemäß bewertet.

Darüber hinaus reicht der pU mit seiner Stellungnahme weitere korrigierte und ergänzende Daten zur Studie VISION ein. Diese fließen, sofern als relevant erachtet, in die vorliegende Bewertung ein.

Einschränkungen der Studie VISION

Wie in der Dossierbewertung A23-01 [1] ausführlich begründet, decken die in der Studie VISION eingesetzten Vergleichstherapien nicht alle für eine patientenindividuelle Therapie zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet ab. Folglich 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.

Datenschnitt

Wie in A23-01 [1] beschrieben wird der 1. Datenschnitt der Studie VISION vom 27.01.2021 als a priori geplante primäre Analyse zum Endpunkt radiologisches progressionsfreies Überleben und finale Analyse zum Gesamtüberleben als relevanter Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

2.1 Patientencharakteristika

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Teilpopulation der Patienten der Studie VISION, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden.

Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Lutetium-177 + ADT + patienten- individuelle Therapie ^a N = 385 | ADT + patienten- individuelle Therapie ^a N = 196 |
|--|---|--|
| VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) | | |
| Alter [Jahre], MW (SD) | 70 (7) | 71 (7) |
| Abstammung, n (%) | | |
| Weiß | 336 (87) | 166 (85) |
| Schwarz/Afroamerikanisch | 29 (8) | 14 (7) |
| Asiatisch | 6 (2) | 9 (5) |
| Andere ^b | 2 (< 1) | 0 (0) |
| Keine Angabe | 12 (3) | 7 (4) |
| ECOG-PS, n (%) | | |
| 0–1 | 352 (91) | 179 (91) |
| 2 | 33 (9) | 17 (9) |
| Krankheitsdauer: Zeit seit Erstdiagnose [Jahre], Median (Min; Max) | 7,3 (0,9; 28,9) | 7,0 (0,7; 26,2) |
| Ursprünglicher Gleason-Score, n (%) | | |
| 2–3 | 1 (< 1) | 0 (0) |
| 4–7 | 130 (34) | 59 (30) |
| 8–10 | 226 (59) | 118 (60) |
| Unbekannt | 28 (7) | 19 (10) |
| Lokalisation von Ziel- und Nicht-Zielläsionen, n (%) | | |
| Lunge | 35 (9) | 20 (10) |
| Leber | 47 (12) | 26 (13) |
| Lymphknoten | 193 (50) | 99 (51) |
| Knochen | 351 (91) | 179 (91) |
| PSA-Konzentration [ng/ml] zu Studienbeginn, Median (Min; Max) | 93,2 (0-6988) | 90,7 (0-6600) |
| vorherige Strahlentherapie, n (%) | 286 (74) | 152 (78) |
| vorherige Therapie mit Radium-223-dichlorid, n (%) | 63 (16) | 36 (18) |
| vorherige Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren Anzahl, n (%) | | |
| 1 | 213 (55) | 98 (50) |
| 2 | 150 (39) | 86 (44) |
| > 2 | 22 (6) | 12 (6) |
| Wirkstoffe | | |
| Enzalutamid | 280 (73) | 145 (74) |
| Abirateron | 157 (41) | 85 (44) |
| Abirateronacetat | 110 (29) | 62 (32) |
| Apalutamid | 8 (2) | 5 (3) |

Tabelle 1: Charakterisierung der Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | Lutetium-177 + ADT + patienten- individuelle Therapie ^a N = 385 | ADT + patienten- individuelle Therapie ^a N = 196 |
|--|---|--|
| vorherige taxanhaltige Chemotherapie | | |
| Anzahl, n (%) | | |
| 1 | 207 (54) | 102 (52) |
| 2 | 173 (45) | 92 (47) |
| > 2 | 5 (1) | 2 (1) |
| Wirkstoffe, n (%) | | |
| Cabazitaxel | 161 (42) | 84 (43) |
| Docetaxel | 377 (98) | 191 (97) |
| Paclitaxel | 2 (< 1) | 1 (< 1) |
| Paclitaxel-Albumin | 1 (< 1) | 0 (0) |
| Therapieabbruch, n (%) ^c | | |
| Häufige Gründe für den Abbruch von Lutetium-177 | | |
| Progression | 91 (24) | - |
| unerwünschtes Ereignis | 35 (9) | - |
| kein klinischer Nutzen mehr | 27 (7) | - |
| Häufige Gründe für den Abbruch von ADT / patientenindividueller Therapie ^a | | |
| Progression | 162 (42) | 67 (34) |
| kein klinischer Nutzen mehr | 49 (13) | 40 (20) |
| ärztliche Entscheidung | 32 (8) | 5 (3) |
| Studienabbruch, n (%) | | |
| Häufige Gründe für den Studienabbruch | | |
| Tod | 232 (60) | 117 (60) |
| Widerruf der Einwilligung | 14 (4) | 33 (17) |
| a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen | | |
| b. Ureinwohner Hawaiis oder andere pazifische Insulaner, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und mehr als eine angegebene Abstammung | | |
| c. Angaben beruhen auf Therapieabbruch aller Komponenten. | | |
| ADT: Androgendeprivationstherapie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; Lutetium-177: (^{177Lu})Lutetiumvivotidtraxetan; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; PSA: prostataspezifisches Antigen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung | | |

Die demografischen und klinischen Charakteristika der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, sind in beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen und entsprechen im Wesentlichen denen der in A23-01 [1] beschriebenen Gesamtpopulation der Studie VISION.

Der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch ist im Interventionsarm mit 86 % vergleichbar mit dem im Vergleichsarm mit 82 %. Der Anteil an Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, ist jedoch im Vergleichsarm mit 16,3 % deutlich höher als im Interventionsarm (4,2 %).

Vergleichbar mit der Gesamtpopulation, wurde die Studie von 64 % der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, im Interventionsarm und 78 % der Patienten im Vergleichsarm abgebrochen. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen basiert dabei ebenfalls hauptsächlich auf dem hohen Anteil an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen, 17 % im Vergleichsarm im Vergleich zu 4 % im Interventionsarm.

2.2 Angaben zum Studienverlauf

Tabelle 2 zeigt die mediane Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden. Angaben zur medianen und mittleren Behandlungsdauer für diese Patienten liegen nicht vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden die Auswertungen auf Basis aller randomisierter Patienten herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.1).

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

| Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a N = 385 | ADT + patientenindividuelle Therapie ^a N = 196 |
|---|---|--|
| VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) | | |
| Behandlungsdauer [Monate] | k. A. | |
| Beobachtungsdauer [Monate] | | |
| Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis ^b | | |
| n | 385 | 196 |
| Median [Min; Max] | 8,4 [0; 22,6] | 2,3 [0; 19,8] |
| Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) | keine verwertbaren Daten vorhanden ^c | |
| Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) | keine verwertbaren Daten vorhanden ^c | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | keine verwertbaren Daten vorhanden ^c | |
| gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) | keine verwertbaren Daten vorhanden ^c | |
| Nebenwirkungen | | |
| UEs | | |
| n | 366 | 167 |
| Median [Min; Max] | 11,1 [4,2; 13,0] | 3,0 [0,2; 5,3] |
| Schwere UEs ^d | | |
| n | 366 | 167 |
| Median [Min; Max] | 11,5 [1,6; 22,6] | 3,7 [0,2; 19,8] |
| Schwerwiegende UEs | | |
| n | 366 | 167 |
| Median [Min; Max] | 10,2 [1,6; 22,6] | 3,0 [0,2; 19,8] |
| Abbruch wegen UEs | | |
| n | 366 | 167 |
| Median [Min; Max] | 9,3 [1,1; 22,6] | 2,7 [0,2; 19,8] |
| Myelosuppression (SMQ ^e , schwere UEs ^d) | k. A. | |
| Mundtrockenheit (PT, UEs) | k. A. | |
| Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs) | k. A. | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) | k. A. | |
| Harnwegsinfektion (PT, UEs) | k. A. | |
| a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen | | |
| b. beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen | | |
| c. hoher differenzieller Anteil (> 15 Prozentpunkte) nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Studienarmen, zur genauen Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 | | |
| d. schwere UEs operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 | | |
| e. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“ | | |

Tabelle 2: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

| Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a N = 385 | ADT + patientenindividuelle Therapie ^a N = 196 |
|--|---|--|
| ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; k. A.: keine Angabe; Lutetium-177: ¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; Max: Maximum; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala | | |

Es liegen keine Angaben zur medianen und mittleren Behandlungsdauer für Patienten vor, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden. Die mediane Behandlungsdauer aller Patienten der Studie VISION, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ist im Interventionsarm mit 7,8 Monaten mehr als 3,5-mal so lang wie im Vergleichsarm (2,1 Monate). Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben liegt für die Gesamtpopulation im Median bei etwa 20 Monaten in beiden Behandlungsarmen (siehe A23-01 [1]).

Die medianen Beobachtungsdauern für die Nebenwirkungsendpunkte UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs sind gemäß Angaben des pU unterschiedlich. Woraus dies resultiert ist unklar, da gemäß Studienprotokoll alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumortherapie, nachbeobachtet wurden. Unter Berücksichtigung der medianen Behandlungsdauer für die Gesamtpopulation (siehe oben) erscheinen die vom pU vorgelegten Beobachtungsdauern für die Endpunkte UEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs jedoch grundsätzlich plausibel.

2.3 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie VISION unverändert als niedrig eingestuft (siehe Dossierbewertung A23-01 [1]).

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten die bereits in der Dossierbewertung A23-01 beschriebenen Endpunkte eingehen. Tabelle 3 zeigt, für welche Endpunkte Daten für Patienten der Studie VISION vorliegen, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden.

Tabelle 3: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

| Studie | Endpunkte | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------|--|-----------------------------------|---|--------------------------------|---|------|--------------------------|-------------------|---|---------------------------|--------------------------------------|
| | Gesamtüberleben | Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis ^b | Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) | Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) | SUES | Schwere UEs ^c | Abbruch wegen UEs | Myelosuppression (SMQ ^d , schwere UEs ^c) | Mundtrockenheit (PT, UEs) | Weitere spezifische UEs ^e |
| VISION ^f | j | j | n ^g | n ^g | n ^g | n ^g | j | j | j | j | j | j |
| <p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. kombinierter Endpunkt, beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen. Die Auswertungen zum kombinierten Endpunkt sind in der vorliegenden Datensituation für die Nutzenbewertung nicht geeignet, die Einzelkomponenten werden als separate Endpunkte herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.3)</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“</p> <p>e. Als weitere spezifische UEs wurden ausgewählt: Akutes Nierenversagen (SMQ, SUES), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Harnwegsinfektion (PT, UEs)</p> <p>f. Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden</p> <p>g. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; j: ja; Lutetium-177: ¹⁷⁷(Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; n: nein; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | | | | | | |

Anmerkungen zu Auswertungen

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden unverändert zur Dossierbewertung A23-01 [1] Auswertungen auf Basis aller randomisierter Patienten herangezogen. Der Grund dafür ist, dass das Gesamtüberleben in der Studie VISION im Gegensatz zu allen anderen Endpunkten bis zum Studienende erhoben wurde (Angaben zur geplanten Nachbeobachtung für alle

Endpunkte siehe A23-01). Dabei gehen auch diejenigen Patienten in die Auswertung ein, die ihre Einwilligung zur Behandlung zwar zurückgezogen haben, aber einverstanden waren, an der Langzeitbeobachtung der Studie teilzunehmen. Daher führt die erhöhte Häufigkeit an zurückgezogenen Einwilligungserklärungen zur Behandlung nicht dazu, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Zusätzlich werden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben auf Basis der Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, dargestellt.

In der vorliegenden Bewertung werden für den Endpunkt Gesamtüberleben die bereits in der Dossierbewertung A23-01 dargestellten Ergebnisse abgebildet. Aufgrund der vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten erfolgte jedoch eine erneute Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Der kombinierte Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse setzt sich aus folgenden Einzelkomponenten zusammen:

- Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch
- Rückenmarkskompression
- Tumorbezogener orthopädischer Eingriff
- Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen

Der pU gibt an, dass symptomatische skelettbezogene Ereignisse bis zu 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation, jedoch vor Beginn einer in der Studie nicht erlaubten nachfolgenden Tumorthherapie, erhoben wurden. Jedoch macht der pU auch in den mit seiner Stellungnahme nachgereichten Unterlagen keine Angaben dazu, ob für den Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, ebenfalls 30 Tage nachbeobachtet wurden. Zwar legt der pU Angaben vor zu Patienten, die an Tag 1 zensiert wurden (2 [0,4 %] vs. 12 [4,3 %] Patienten für die Gesamtpopulation, 2 [1 %] vs. 6 [3 %] Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden). Es bleibt jedoch nach wie vor unklar, ob bzw. wie lange Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben, tatsächlich nachbeobachtet wurden. Dennoch können die Ergebnisse der Einzelkomponenten des Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse, die auf denjenigen Patienten basieren, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, herangezogen werden. Für diese Patienten liegen im Gegensatz zur Gesamtpopulation selbst für den Fall, dass alle Patienten mit zurückgezogener Einwilligung nicht nachbeobachtet wurden, die differenziellen Anteile an nicht in die Bewertung eingegangenen Patienten bei < 15 Prozentpunkten. Darüber hinaus werden jeweils nur die Auswertungen des pU herangezogen, die keine Todesfälle berücksichtigen.

Patientenberichtete Endpunkte (BPI-SF, EQ-5D VAS, FACT-P)

Der pU liefert mit seiner Stellungnahme Auswertung zu den patientenberichteten Endpunkten Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P), die auf Ergebnissen der Patienten beruhen, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden. Für diese Patientenpopulation gilt jedoch ebenso wie für Auswertungen auf Basis der Gesamtpopulation der Studie VISION (siehe Dossierbewertung A23-01 [1]), dass der differenzielle Anteil an in die Auswertung nicht eingegangenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen > 15 Prozentpunkte beträgt. Somit sind diese Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungsendpunkten schwere UEs, schwerwiegende UEs (SUE), Abbruch wegen UEs, Myelosuppression, Mundtrockenheit, Akutes Nierenversagen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sowie Harnwegsinfektion sind für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen relevant, die auf Ergebnissen der Patienten beruhen, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden. Der Grund ist, dass der differenzielle Anteil an nicht in die Auswertungen eingegangenen Patienten für diese Population < 15 Prozentpunkte beträgt.

In der vorliegenden Bewertung werden Auswertungen zu Nebenwirkungen berücksichtigt, die keine symptomatischen skelettbezogenen Ereignisse enthalten. Anders als für die restlichen Endpunkte zu Nebenwirkungen legt der pU in seiner Stellungnahme für den Endpunkt Abbruch wegen UEs lediglich Auswertungen einschließlich symptomatischer skelettbezogener Ereignisse vor: 0 vs. 3 (1,8 %) Patienten brachen die Therapie wegen Rückenmarkskompression ab (siehe Tabelle 12). Für den Vergleichsarm stellt dies 21 % der Abbrüche wegen UEs dar. Dies wird bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 4 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|-----------------|--|-----------------------------------|---|--------------------------------|---|------------------|--------------------------|--------------------|---|---------------------------|--------------------------------------|--|
| | | Gesamtüberleben | Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis ^b | Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) | Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) | SUEs | Schwere UEs ^c | Abbruch wegen UEs | Myelosuppression (SMQ ^d , schwere UEs ^e) | Mundtrockenheit (PT, UEs) | Weitere spezifische UEs ^e | |
| VISION ^f | N | N | H ^g | L ^h | L ^h | L ^h | L ^h | H ^{i,j} | H ^{i,j} | H ^{j,k,l} | H ^{i,j} | H ^{i,j,k} | H ^{i,j,m} | |
| <p>a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen</p> <p>b. beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“</p> <p>e. Als weitere spezifische UEs wurden ausgewählt: Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Harnwegsinfektion (PT, UEs)</p> <p>f. Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden</p> <p>g. Effekte der Einzelkomponenten nicht konsistent (Details siehe Abschnitt 2.4.1); Einschätzung des Verzerrungspotenzials gilt für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts</p> <p>h. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1</p> <p>i. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern</p> <p>j. großer Unterschied nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen (> 5 Prozentpunkte)</p> <p>k. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>l. enthält skelettbezogene Ereignisse (Details siehe Abschnitt 2.4.1)</p> <p>m. für Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, Harnwegsinfektion: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; H: hoch; Lutetium-177: ¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | | | | | | | | | | |

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben haben ein niedriges Verzerrungspotenzial. Anders als für die übrigen Endpunkte basiert diese Einschätzung auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studie VISION. Zwar haben in der Gesamtpopulation 15 (2,7 %) vs. 33 (11,8 %) der Patienten ihre Einwilligung zur Studienteilnahme im Verlauf der Studie zurückgezogen und wurden aus diesem Grund für den Endpunkt Gesamtüberleben zensiert. Mit seiner Stellungnahme legt der pU Angaben zur Anzahl der an Tag 1 zensierten Patienten vor. Dieser lag bei 0 vs. 2 (0,7 %) Patienten. Somit ist der Anteil an in die Auswertung eingegangenen Patienten trotz hoher differenzieller Anteile an zurückgezogenen Einwilligungen zur Studienteilnahme ausreichend ähnlich. Durch die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben ändert sich die Einschätzung des Verzerrungspotenzials im Vergleich zur Dossierbewertung A23-01, in der das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt wurde.

Die Auswertungen des kombinierten Endpunkts Symptomatische skelettbezogene Ereignisse sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; in der vorliegenden Datensituation werden die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts als separate Endpunkte herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.1). Daher gilt die in Tabelle 4 dargestellte Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für die in dieser Nutzenbewertung herangezogenen Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts. Die Endpunkte neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff sowie Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen (Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse) haben demnach aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern ein hohes Verzerrungspotenzial.

Für patientenberichtete Endpunkte (BPI-SF, FACT-P, EQ-5D) liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.4.1), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen haben aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungsdauern und großen Unterschieden (> 5 Prozentpunkte) nicht in die Auswertung eingegangener Patienten zwischen den Behandlungsgruppen ein hohes Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Mundtrockenheit sowie Erkrankung des Gastrointestinaltrakts und Harnwegsinfektion geht zusätzlich die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung in die Einschätzung des Verzerrungspotenzials ein. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs kommt hinzu, dass symptomatischen skelettbezogenen Ereignisse miterfasst wurden (siehe Abschnitt 2.4.1).

Durch die Anpassung der Einschlusskriterien der Studie VISION bezüglich der Behandlungsfähigkeit für Cabazitaxel für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden (siehe Kapitel 2), gilt die in der Dossierbewertung A23-01 begründete Herabstufung der Aussagesicherheit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht für diejenigen Endpunkte, die auf Ergebnissen dieser Teilpopulation der Studie basieren (alle Endpunkte mit Ausnahme des Gesamtüberlebens). Aufgrund des jeweils hohen Verzerrungspotenzials können dennoch jeweils maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Da die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben für die Gesamt- und die Teilpopulation konsistent sind und das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig eingeschätzt wird, können in der vorliegenden Nutzenbewertung für den Endpunkt maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet, werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 5 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie mit ADT + patientenindividuelle Therapie bei erwachsenen Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC zusammen, die zuvor mittel Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierte Chemotherapie behandelt wurden. Die Daten des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a | | ADT + patientenindividuelle Therapie ^a | | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|--|---|---|---|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Studie VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) | | | | | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtüberleben (Gesamtpopulation ^c) | 551 | 15,3 [14,2; 16,9] 343 (62,3) | 280 | 11,3 [9,8; 13,5] 187 (66,8) | 0,62 [0,52; 0,74]; < 0,001 |
| Gesamtüberleben (Teilpopulation) | 385 | 14,6 [13,2; 16,0] 240 (62,3) | 196 | 10,5 [8,5; 13,6] 129 (65,8) | 0,63 [0,5; 0,78]; < 0,001 |
| Morbidität | | | | | |
| <i>Symptomatisches skelettbezogenes Ereignis^d (ergänzend dargestellt^e)</i> | 385 | <i>n. e.</i> 60 (15,6) | 196 | <i>n. e.</i> 34 (17,3) | 0,36 [0,23; 0,56]; <0,001 |
| Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch | 385 | <i>n. e.</i> 16 (4,2) | 196 | <i>n. e.</i> 1 (0,5) | 4,27 [0,56; 32,72]; 0,129 |
| Rückenmarks- kompression | 385 | <i>n. e.</i> 7 (1,8) | 196 | <i>n. e.</i> 12 (6,1) | 0,14 [0,05; 0,38]; <0,001 |
| Tumorbezogener orthopädischer Eingriff | 385 | <i>n. e.</i> 10 (2,6) | 196 | <i>n. e.</i> 3 (1,5) | 0,64 [0,16; 2,47]; 0,509 |
| Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen | 385 | <i>n. e.</i> 54 (14,0) | 196 | <i>n. e.</i> 31 (15,8) | 0,39 [0,25; 0,63]; <0,001 |
| Stärkster Schmerz (BPI- SF Item 3) ^f | | | keine geeigneten Daten vorhanden ^g | | |
| Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) ^f | | | keine geeigneten Daten vorhanden ^g | | |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^h | | | keine geeigneten Daten vorhanden ^g | | |

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrsseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a | | ADT + patientenindividuelle Therapie ^a | | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-P) ⁱ | | keine geeigneten Daten vorhanden ^g | | | |
| Nebenwirkungen^j | | | | | |
| UEs (ergänzend dargestellt) | 366 | 0,69 [0,66; 0,76] 361 (98,6) | 167 | 0,72 [0,53; 0,92] 143 (85,6) | - |
| SUEs | 366 | 18,20 [n. b.; n. b.] 129 (35,2) | 167 | 13,34 [n. b.; n. b.] 44 (26,3) | 0,64 [0,45; 0,91]; 0,013 |
| Schwere UEs ^k | 366 | 8,08 [6,77; 11,5] 187 (51,1) | 167 | 6,05 [n. b.; n. b.] 59 (35,3) | 0,79 [0,58; 1,07]; 0,121 |
| Abbruch wegen UEs ^l | 366 | n. e. 63 (17,2) | 167 | n. e. 14 (8,4) | 0,98 [0,54; 1,77]; 0,940 |
| Myelosuppression (SMQ ^m , schwere UEs ^k) | 366 | n. e. 88 (24,0) | 167 | n. e. 10 (6,0) | 2,16 [1,11; 4,19]; 0,020 |
| Mundtrockenheit (PT, UEs) | 366 | n. e. 142 (38,8) | 167 | n. e. 2 (1,2) | 26,06 [6,45; 105,33]; <0,001 |
| Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs) | 366 | n. e. 4 (1,1) | 167 | n. e. 5 (3,0) | 0,18 [0,05; 0,74]; 0,009 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) | 366 | 1,97 [1,71; 2,56] 277 (75,7) | 167 | 6,47 [n. b.; n. b.] 59 (35,3) | 2,04 [1,54; 2,70]; < 0,001 |
| Harnwegsinfektion (PT, UEs) | 366 | n. e. 45 (12,3) | 167 | n. e. 1 (0,6) | 11,53 [1,58; 84,10]; 0,002 |
| a. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5alpha-Reduktasehemmer, Bisphosphonate, externe Bestrahlung und Bluttransfusionen | | | | | |
| b. Effekt und KI: Cox- Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn (≤ 260 IU/L vs. > 260 IU/L), Vorhandensein von Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein), ECOG-PS zu Studienbeginn (0 oder 1 vs. 2) und Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor als Teil der Studienmedikation zu Beginn der Studie (ja vs. nein). Für Endpunkte der Nebenwirkungen unstratifiziert | | | | | |

Tabelle 5: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehreseitige Tabelle)

| Studie Endpunktkategorie Endpunkt | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a | | ADT + patientenindividuelle Therapie ^a | | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a HR [95 %-KI]; p-Wert ^b |
|--|---|---|---|---|---|
| | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| <p>c. aus der Dossierbewertung A23-01</p> <p>d. beinhaltet: neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff, Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen</p> <p>e. Der kombinierte Endpunkt wird ergänzend dargestellt, da die Effekte in den einzelnen Komponenten nicht gleichgerichtet sind. Für weitere Details siehe Abschnitt 2.4.1.</p> <p>f. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 10).</p> <p>g. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1</p> <p>h. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Abnahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>i. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Eine Zunahme um $\geq 23,4$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 156).</p> <p>j. Gemäß Studienprotokoll Version 3.0 sollten Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht als UE gemeldet werden. Allerdings wurden unter UEs 10 (2,7 %) vs. 2 (1,2 %) Patienten mit Ereignis für die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ dokumentiert.</p> <p>k. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>l. Die Zahlen beruhen auf den Angaben des pU zu Abbrüchen wegen UEs einschließlich Ereignissen, die im Rahmen eines symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses auftraten. Darin enthalten sind 3 Patienten im Vergleichsarm, die die Therapie wegen Rückenmarkskompression abbrachen (verglichen mit 0 Patienten im Interventionsarm).</p> <p>m. SMQ „Haematopoetische Zytopenien“</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; Lutetium-177: ¹⁷⁷(Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, für die übrigen Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

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

Morbidität

Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

Die Effekte der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts symptomatische skelettbezogene Ereignisse sind nicht konsistent. Für den Endpunkt neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch zeigt sich quantitativ ein Nachteil von Lutetium-177, während sich bei den restlichen Einzelkomponenten Vorteile zeigen. Es ist unklar, in welchem Umfang die Ereignisse des Endpunkts neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch in das Ergebnis des kombinierten Endpunkts eingegangen sind und wie sich das auf den Effekt des kombinierten Endpunkts auswirkt. In der vorliegenden Datensituation wird der kombinierte Endpunkt somit ergänzend dargestellt, die Ergebnisse fließen jedoch nicht in die Ableitung zum Zusatznutzen ein (siehe Abschnitt 2.4.1). Die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts gehen als relevante Endpunkte separat in die vorliegende Bewertung ein.

Für die Endpunkte Rückenmarkskompression und Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie.

Für die Endpunkte neuer symptomatischer Knochenbruch und Tumorbezogener orthopädischer Eingriff zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3), Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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 + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

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

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Spezifische UEs

Akutes Nierenversagen (SUEs)

Für den Endpunkt Akutes Nierenversagen (SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie.

Myelosuppression (schwere UEs), Mundtrockenheit (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs), Harnwegsinfektion (UEs)

Für die Endpunkte Myelosuppression (schwere UEs), Mundtrockenheit (UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) sowie Harnwegsinfektion (UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Lutetium-177 + ADT + patientenindividueller Therapie im Vergleich zu ADT + patientenindividueller Therapie.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden, werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Lebermetastasen zu Studienbeginn (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen ergeben sich unter Anwendung der oben beschriebenen Merkmale keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 6).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff sowie Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen

Die Endpunkte neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch, Rückenmarkskompression, Tumorbezogener orthopädischer Eingriff sowie Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen werden (als Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts Symptomatische skelettbezogene Ereignisse) als schwerwiegend / schwer angesehen. Es handelt sich um Ereignisse, die belastende Auswirkungen auf die Patienten und deren Alltagsaktivitäten haben.

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b | Ableitung des Ausmaßes ^c |
|---|---|---|
| Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer | | |
| Mortalität | | |
| Gesamtüberleben (Gesamtpopulation) | 15,3 vs. 11,3 Monate HR: 0,62 [0,52; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß erheblich |
| Gesamtüberleben (Teilpopulation) | 14,6 vs. 10,5 Monate HR: 0,63 [0,5; 0,78] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis | Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß erheblich |
| Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer | | |
| Morbidität | | |
| Neuer symptomatischer pathologischer Knochenbruch | n. e. vs. n. e. HR: 4,27 [0,56; 32,72] p = 0,129 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Rückenmarkskompression | n. e. vs. n. e. HR: 0,14 [0,05; 0,38] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich |
| Tumorbezogener orthopädischer Eingriff | n. e. vs. n. e. HR: 0,64 [0,16; 2,47] p = 0,509 | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen | n. e. vs. n. e. HR: 0,39 [0,25; 0,63] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich |
| Stärkster Schmerz (BPI-SF Item 3) | keine geeigneten Daten vorhanden | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Beeinträchtigung durch Schmerz (BPI-SF Item 9a-g) | keine geeigneten Daten vorhanden | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) | keine geeigneten Daten vorhanden | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b | Ableitung des Ausmaßes ^c |
|--|---|--|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| FACT-P | keine geeigneten Daten vorhanden | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | 18,20 vs. 13,34 HR: 0,64 [0,45; 0,91] p = 0,013 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering |
| Schwere UEs | 8,08 vs. 6,05 HR: 0,79 [0,58; 1,07] p = 0,121 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Abbruch wegen UEs | n. e. vs. n. e. HR: 0,98 [0,54; 1,77] p = 0,940 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Myelosuppression (schwere UEs) | n. e. vs. n. e. HR: 2,16 [1,11; 4,19] HR: 0,46 [0,24; 0,90] ^d p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering |
| Mundtrockenheit (UEs) | n. e. vs. n. e. HR: 26,06 [6,45; 105,33] HR: 0,04 [0,01; 0,16] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Akutes Nierenversagen (SUEs) | n. e. vs. n. e. HR: 0,18 [0,05; 0,74] p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko < 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs) | 1,97 vs. 6,47 HR: 2,04 [1,54; 2,70] HR: 0,49 [0,37; 0,65] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^a (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^a vs. ADT + patientenindividuelle Therapie ^a Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b | Ableitung des Ausmaßes ^c |
|--|---|---|
| Harnwegsinfektion (UEs) | n. e. vs. n. e. HR: 11,53 [1,58; 84,10] HR: 0,09 [0,01; 0,63] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt | Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich |
| <p>a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs mit z. B. Enzalutamid oder Abirateron b. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt c. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BPI-SF: Brief Pain Inventory – Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; Lutetium-177: ¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p> | | |

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lutetium-177 + ADT^a im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|--|---|
| Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer | |
| Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich | - |
| Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer | |
| schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rückenmarkskompression: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen - Ausmaß erheblich ▪ Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich | - |
| schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Akutes Nierenversagen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich | schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Myelosuppression: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering |
| - | nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mundtrockenheit: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Erkrankung des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß beträchtlich ▪ Harnwegsinfektion: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß beträchtlich |
| Geeignete Daten zu den Endpunkten Stärkster Schmerz, Beeinträchtigung durch Schmerz und Gesundheitszustand sowie zu Endpunkten der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen | |
| a. mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs mit z. B. Enzalutamid oder Abirateron ADT: Androgendeprivationstherapie; Lutetium-177: ¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis | |

In der Gesamtschau zeigen sich sowohl positive als auch negative Effekte für Lutetium-177 + ADT im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Auf der Seite der positiven Effekte zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Zusätzlich zeigen sich sowohl für Endpunkte der Kategorie schwerwiegende / schwere Folgekomplikationen als auch der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bzw. geringeren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes.

Auf der Seite der negativen Effekte zeigen sich für einen Endpunkt der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen sowie mehrere Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden unterschiedlichen Ausmaßes.

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 Hinweis auf einen erheblichen 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.

2.5.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Lutetium-177 + ADT aus der Dossierbewertung A23-01 für erwachsene Patienten mit einem progredienten PSMA-positiven mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des Androgenrezeptor-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Lutetium-177 + ADT unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-01 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: Lutetium-177 + ADT^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|--|
| in Kombination mit ADT ^c 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 ^d behandelt wurden | patientenindividuelle Therapie ^{c, e} unter Berücksichtigung der Vortherapie; unter Auswahl von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, ▪ Enzalutamid, ▪ Cabazitaxel, ▪ Olaparib (nur für Patienten mit einer BRCA1/2-Mutation), ▪ Best supportive Care (BSC)^f | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten, für die Abirateron in Kombination mit Prednison oder Prednisolon, Enzalutamid oder BSC die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen^g ▪ Patienten, für die Cabazitaxel oder Olaparib die jeweils patientenindividuell am besten geeignete Therapie darstellt: Zusatznutzen nicht belegt |
| <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>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 > 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: ¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; mCRPC: metastasiertes, kastrationsresistentes Prostatakarzinom; PSMA: prostataspezifisches Membranantigen</p> | | |

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 19.04.2023]. URL:

https://www.iqwig.de/download/a23-01_177lu-lutetiumvipivotidtraxetan_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

2. Novartis. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1538; (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/915/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

3. Novartis. Ergebnisse der Studie VISION für Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden; Anhang zur Stellungnahme zur Dossierbewertung von (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Prostatakarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-01. Version: 1.0. Stand: 12.04.2023. IQWiG-Berichte - Nr. 1538 [unveröffentlicht]. 2023.

4. Novartis Radiopharmaceuticals. (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan (Pluvicto); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 26.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/915/#dossier>.

5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^c PT ^c | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|---|
| | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366 | ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167 |
| VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) | | |
| Gesamtrate UEs | 361 (98,6) | 143 (85,6) |
| Blood and lymphatic system disorders | 179 (48,9) | 31 (18,6) |
| Anaemia | 121 (33,1) | 23 (13,8) |
| Leukopenia | 44 (12,0) | 4 (2,4) |
| Lymphopenia | 51 (13,9) | 6 (3,6) |
| Neutropenia | 30 (8,2) | 3 (1,8) |
| Thrombocytopenia | 68 (18,6) | 7 (4,2) |
| Cardiac disorders | 15 (4,1) | 5 (3,0) |
| Eye disorders | 37 (10,1) | 7 (4,2) |
| Dry eye | 11 (3,0) | 2 (1,2) |
| Gastrointestinal disorders | 277 (75,7) | 59 (35,3) |
| Abdominal pain | 23 (6,3) | 7 (4,2) |
| Constipation | 71 (19,4) | 21 (12,6) |
| Diarrhoea | 70 (19,1) | 4 (2,4) |
| Dry mouth | 140 (38,3) | 1 (0,6) |
| Dyspepsia | 11 (3,0) | 1 (0,6) |
| Nausea | 127 (34,7) | 30 (18,0) |
| Vomiting | 71 (19,4) | 11 (6,6) |
| General disorders and administration site conditions | 227 (62,0) | 69 (41,3) |
| Asthenia | 28 (7,7) | 15 (9,0) |
| Fatigue | 162 (44,3) | 39 (23,4) |
| Influenza like illness | 17 (4,6) | 1 (0,6) |
| Oedema peripheral | 33 (9,0) | 12 (7,2) |
| Pain | 22 (6,0) | 9 (5,4) |
| Peripheral swelling | 10 (2,7) | 1 (0,6) |
| Pyrexia | 26 (7,1) | 5 (3,0) |
| Hepatobiliary disorders | 10 (2,7) | 7 (4,2) |
| Infections and infestations | 115 (31,4) | 27 (16,2) |
| Nasopharyngitis | 13 (3,6) | 3 (1,8) |
| Pneumonia | 13 (3,6) | 4 (2,4) |
| Urinary tract infection | 45 (12,3) | 1 (0,6) |

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^c PT ^c | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|---|
| | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366 | ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167 |
| Injury, poisoning and procedural complications | 66 (18,0) | 14 (8,4) |
| Contusion | 13 (3,6) | 2 (1,2) |
| Fall | 22 (6,0) | 7 (4,2) |
| Investigations | 94 (25,7) | 23 (13,8) |
| Alanine aminotransferase increased | 15 (4,1) | 4 (2,4) |
| Aspartate aminotransferase increased | 19 (5,2) | 3 (1,8) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 18 (4,9) | 2 (1,2) |
| Blood creatinine increased | 19 (5,2) | 4 (2,4) |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 11 (3,0) | 0 (0,0) |
| Weight decreased | 42 (11,5) | 13 (7,8) |
| Metabolism and nutrition disorders | 168 (45,9) | 49 (29,3) |
| Decreased appetite | 77 (21,0) | 25 (15,0) |
| Dehydration | 13 (3,6) | 4 (2,4) |
| Hyperglycaemia | 16 (4,4) | 1 (0,6) |
| Hypoalbuminaemia | 20 (5,5) | 2 (1,2) |
| Hypocalcaemia | 30 (8,2) | 6 (3,6) |
| Hypokalaemia | 27 (7,4) | 5 (3,0) |
| Hyponatraemia | 19 (5,2) | 7 (4,2) |
| Hypophosphataemia | 24 (6,6) | 6 (3,6) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 221 (60,4) | 66 (39,5) |
| Arthralgia | 79 (21,6) | 18 (10,8) |
| Back pain | 80 (21,9) | 22 (13,2) |
| Bone pain | 39 (10,7) | 15 (9,0) |
| Flank pain | 15 (4,1) | 3 (1,8) |
| Muscle spasms | 17 (4,6) | 4 (2,4) |
| Muscular weakness | 20 (5,5) | 2 (1,2) |
| Musculoskeletal chest pain | 10 (2,7) | 7 (4,2) |
| Myalgia | 14 (3,8) | 1 (0,6) |
| Neck pain | 12 (3,3) | 5 (3,0) |
| Pain in extremity | 32 (8,7) | 10 (6,0) |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) | 10 (2,7) | 2 (1,2) |

Tabelle 9: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^c PT ^c | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|---|
| | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366 | ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167 |
| Nervous system disorders | 136 (37,2) | 47 (28,1) |
| Dizziness | 37 (10,1) | 8 (4,8) |
| Dysgeusia | 22 (6,0) | 3 (1,8) |
| Headache | 22 (6,0) | 4 (2,4) |
| Peripheral sensory neuropathy | 14 (3,8) | 4 (2,4) |
| Psychiatric disorders | 51 (13,9) | 18 (10,8) |
| Anxiety | 10 (2,7) | 5 (3,0) |
| Confusional state | 10 (2,7) | 5 (3,0) |
| Depression | 10 (2,7) | 1 (0,6) |
| Insomnia | 19 (5,2) | 8 (4,8) |
| Renal and urinary disorders | 70 (19,1) | 24 (14,4) |
| Dysuria | 10 (2,7) | 2 (1,2) |
| Haematuria | 29 (7,9) | 9 (5,4) |
| Urinary retention | 10 (2,7) | 2 (1,2) |
| Reproductive system and breast disorders | 13 (3,6) | 0 (0,0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 99 (27,0) | 33 (19,8) |
| Cough | 28 (7,7) | 9 (5,4) |
| Dyspnoea | 37 (10,1) | 18 (10,8) |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | 48 (13,1) | 9 (5,4) |
| Vascular disorders | 60 (16,4) | 20 (12,0) |
| Hot flush | 16 (4,4) | 8 (4,8) |
| Hypertension | 21 (5,7) | 7 (4,2) |
| Hypotension | 13 (3,6) | 3 (1,8) |
| a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind | | |
| b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung | | |
| c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Angaben des pU übernommen | | |
| ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Lutetium-177: ¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvipivotidtetraaxetan; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 10: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b

| Studie SOC ^c PT ^c | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|---|
| | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366 | ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167 |
| VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) | | |
| Gesamtrate SUEs | 136 (37,2) | 48 (28,7) |
| Blood and lymphatic system disorders | 18 (4,9) | 1 (0,6) |
| Anaemia | 10 (2,7) | 1 (0,6) |
| Gastrointestinal disorders | 18 (4,9) | 8 (4,8) |
| General disorders and administration site conditions | 17 (4,6) | 5 (3,0) |
| Infections and infestations | 40 (10,9) | 9 (5,4) |
| Urinary tract infection | 12 (3,3) | 1 (0,6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 11 (3,0) | 4 (2,4) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 15 (4,1) | 4 (2,4) |
| Nervous system disorders | 27 (7,4) | 13 (7,8) |
| Spinal cord compression | 3 (0,8) | 9 (5,4) |
| Renal and urinary disorders | 13 (3,6) | 6 (3,6) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 14 (3,8) | 5 (3,0) |
| <p>a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten im Interventionsarm oder bei ≥ 5 % der Patienten im Vergleichsarm auftraten</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</p> <p>c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Angaben des pU übernommen</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; Lutetium-177: ¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Tabelle 11: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b

| Studie SOC ^c PT ^c | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|---|
| | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366 | ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167 |
| VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) | | |
| Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3) | 191 (52,2) | 64 (38,3) |
| Blood and lymphatic system disorders | 91 (24,9) | 10 (6,0) |
| Anaemia | 48 (13,1) | 6 (3,6) |
| Lymphopenia | 26 (7,1) | 1 (0,6) |
| Neutropenia | 11 (3,0) | 1 (0,6) |
| Thrombocytopenia | 30 (8,2) | 2 (1,2) |
| Gastrointestinal disorders | 17 (4,6) | 6 (3,6) |
| General disorders and administration site conditions | 32 (8,7) | 7 (4,2) |
| Fatigue | 20 (5,5) | 1 (0,6) |
| Infections and infestations | 43 (11,7) | 8 (4,8) |
| Urinary tract infection | 16 (4,4) | 1 (0,6) |
| Investigations | 11 (3,0) | 3 (1,8) |
| Metabolism and nutrition disorders | 22 (6,0) | 8 (4,8) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 31 (8,5) | 10 (6,0) |
| Back pain | 10 (2,7) | 4 (2,4) |
| Nervous system disorders | 22 (6,0) | 13 (7,8) |
| Spinal cord compression | 3 (0,8) | 9 (5,4) |
| Renal and urinary disorders | 19 (5,2) | 5 (3,0) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 13 (3,6) | 7 (4,2) |
| Vascular disorders | 23 (6,3) | 5 (3,0) |
| Hypertension | 13 (3,6) | 2 (1,2) |
| a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei ≥ 10 Patienten im Interventionsarm oder bei ≥ 5 % der Patienten im Vergleichsarm auftraten. | | |
| b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung | | |
| c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Angaben des pU übernommen | | |
| ADT: Androgendeprivationstherapie; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; Lutetium-177: ¹⁷⁷ Lu)Lutetiumvivotidtetraaxetan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 12: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie^b vs. ADT + patientenindividuelle Therapie^b

| Studie SOC ^c PT ^c | Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|---|
| | Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 366 | ADT + patientenindividuelle Therapie ^b N = 167 |
| VISION (Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden) | | |
| Gesamtrate Abbruch wegen UEs^d | 63 (17,2) | 14 (8,4) |
| Blood and lymphatic system disorders | 26 (7,1) | 0 (0,0) |
| Anaemia | 11 (3,0) | 0 (0,0) |
| Thrombocytopenia | 10 (2,7) | 0 (0,0) |
| Gastrointestinal disorders | 5 (1,4) | 1 (0,6) |
| General disorders and administration site conditions | 9 (2,5) | 2 (1,2) |
| Fatigue | 6 (1,6) | 0 (0,0) |
| Infections and infestations | 5 (1,4) | 1 (0,6) |
| Investigations | 5 (1,4) | 1 (0,6) |
| Metabolism and nutrition disorders | 5 (1,4) | 1 (0,6) |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | 4 (1,1) | 2 (1,2) |
| Nervous system disorders | 5 (1,4) | 5 (3,0) |
| Spinal cord compression | 0 (0,0) | 3 (1,8) |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | 3 (0,8) | 2 (1,2) |
| Dyspnoea | 1 (0,3) | 2 (1,2) |
| <p>a. Datenschnitt vom 27.01.2021; Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patienten in mindestens 1 Studienarm zum Abbruch führten.</p> <p>b. umfasst unter anderem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren, supportive Maßnahmen (Schmerzmittel, Transfusionen etc.), Kortikosteroide, 5-alpha-Reduktasehemmer, Denosumab, Bisphosphonate und externe Bestrahlung</p> <p>c. MedDRA-Version 23.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den Angaben des pU übernommen</p> <p>d. UEs, die zum Abbruch von entweder von ¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtraxetan oder BSC/BSoc aufgrund führten.</p> <p>ADT: Androgendeprivationstherapie; BSC: Best supportive Care; BSoC: Best Standard of Care; Lutetium-177: ¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtraxetan; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

B.1 Gesamtüberleben

Gesamtpopulation

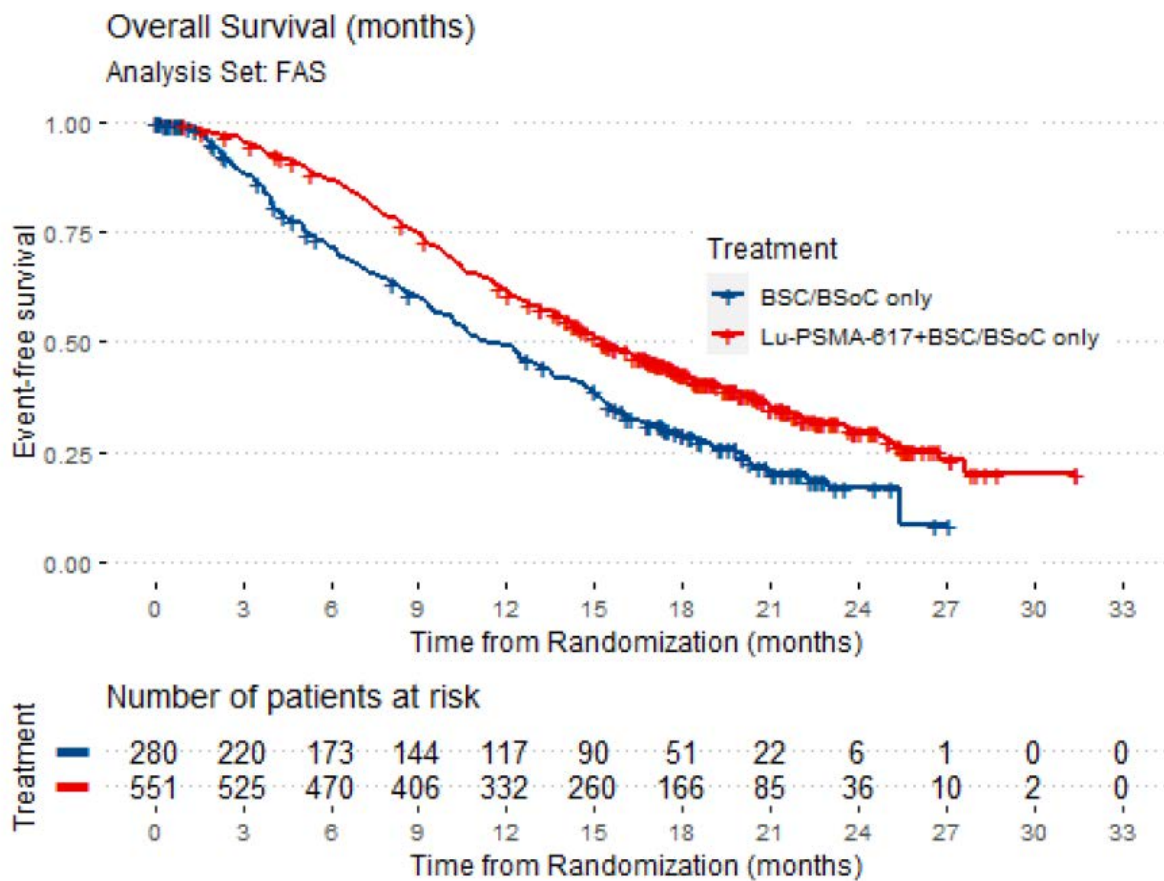


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Gesamtpopulation

Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

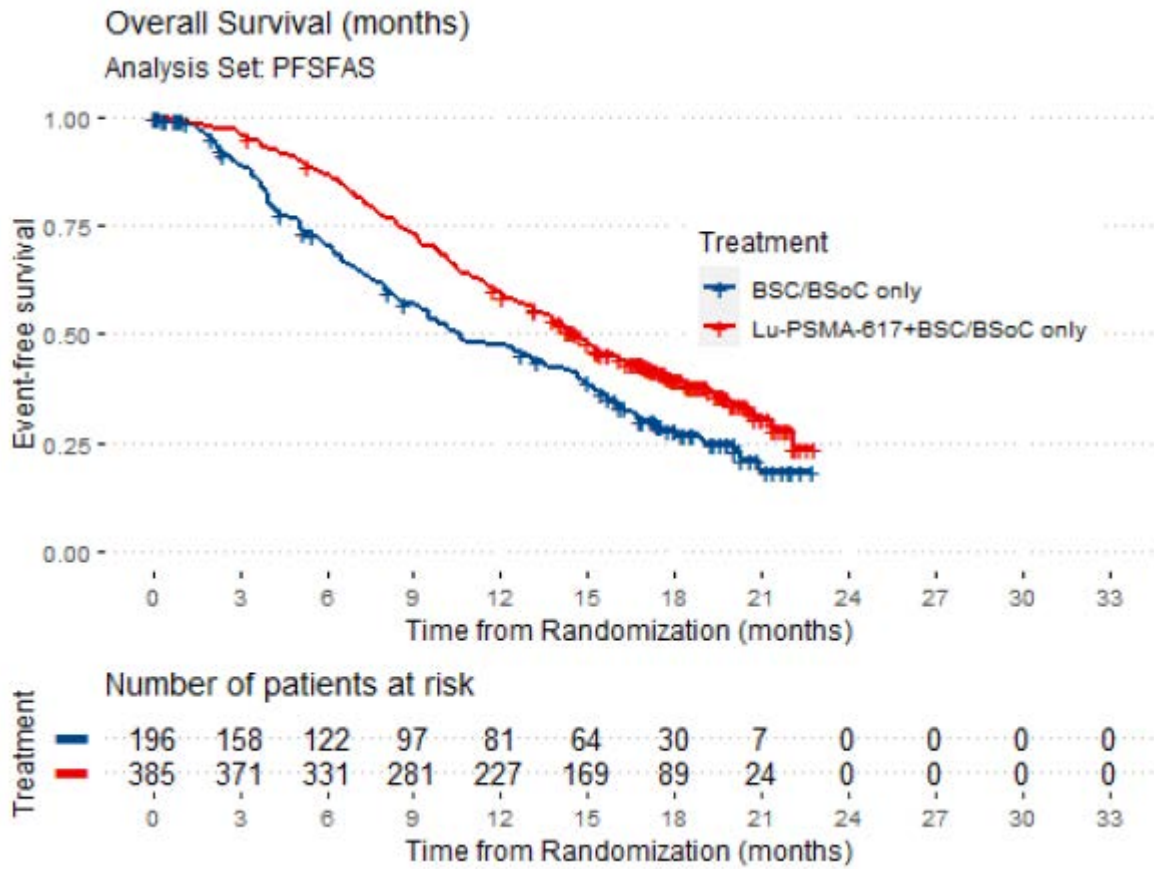


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

B.2 Symptomatische skelettbezogene Ereignisse

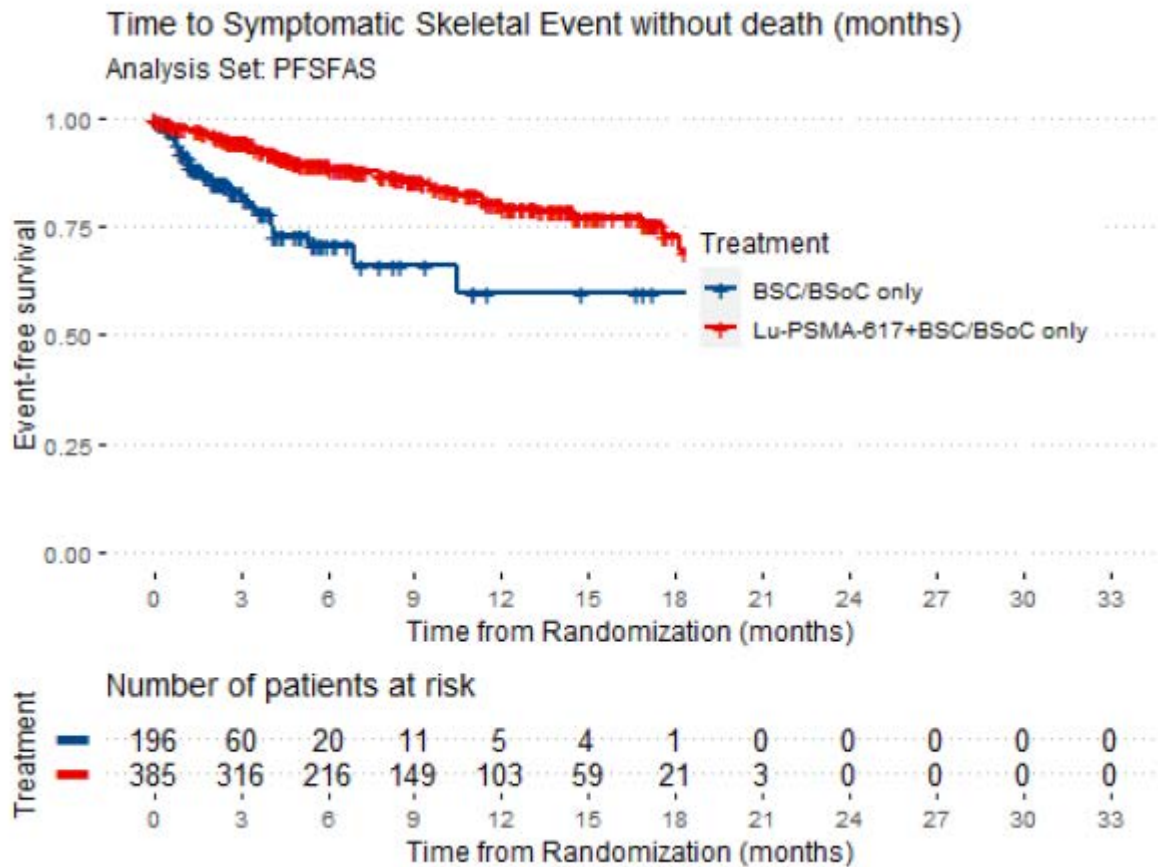


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum kombinierten Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse ([SSE] exklusive Todesfälle) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

Neuer symptomatischer Knochenbruch

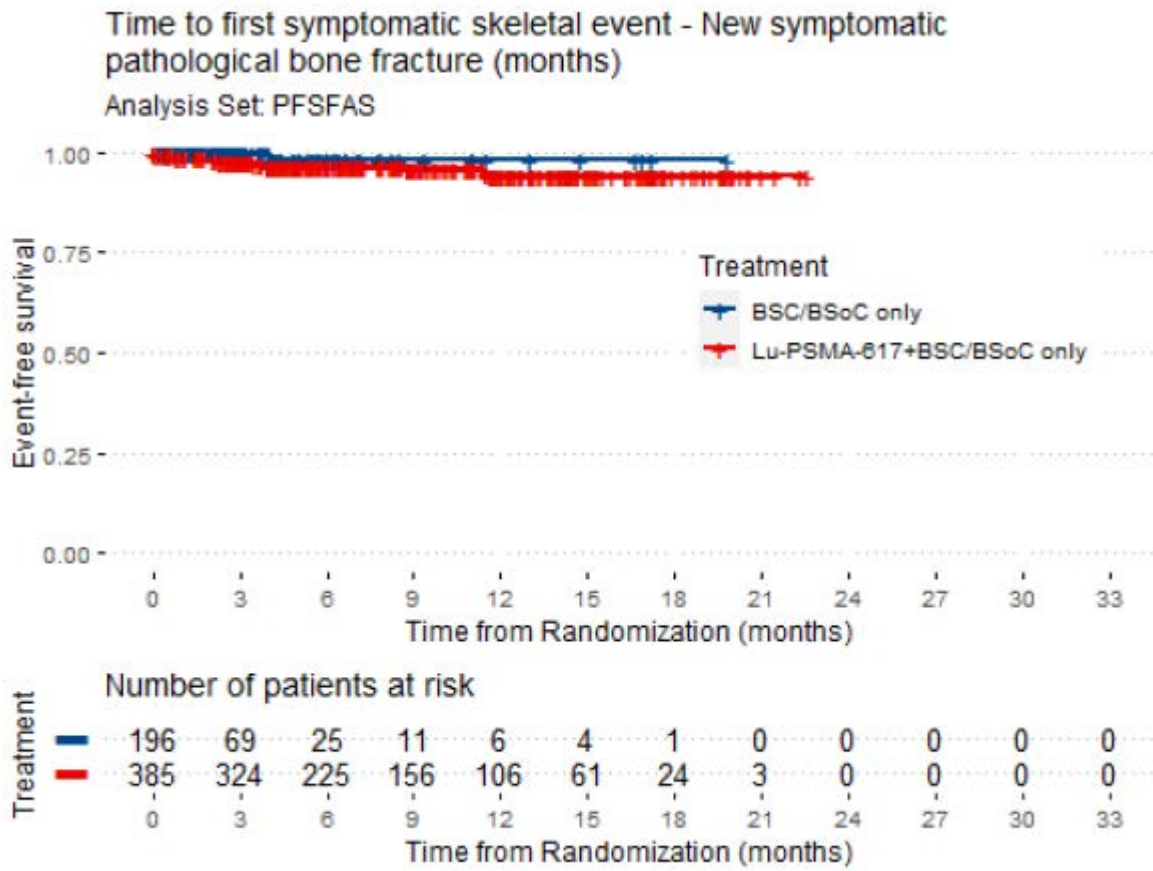


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Neuer symptomatischer Knochenbruch – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

Rückenmarkskompression

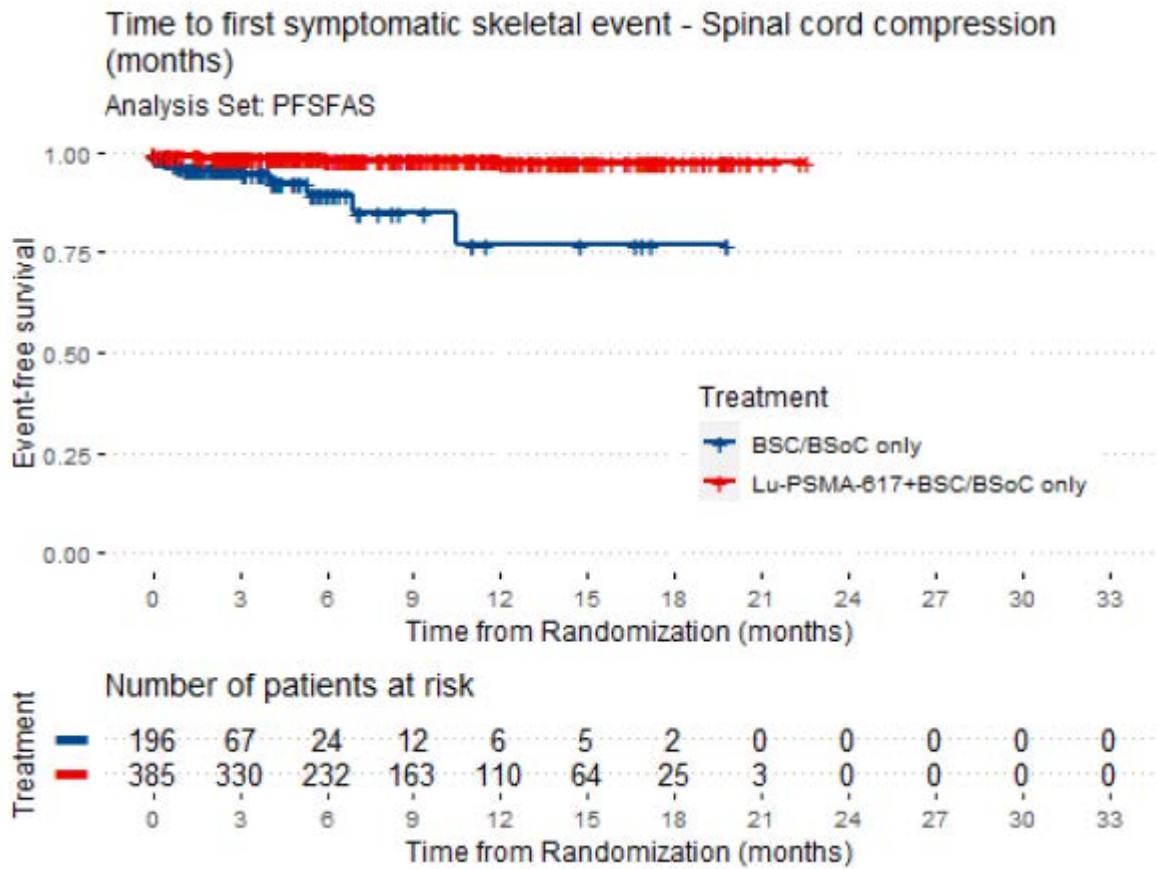


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rückenmarkskompression – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

Tumorbezogener orthopädischer Eingriff

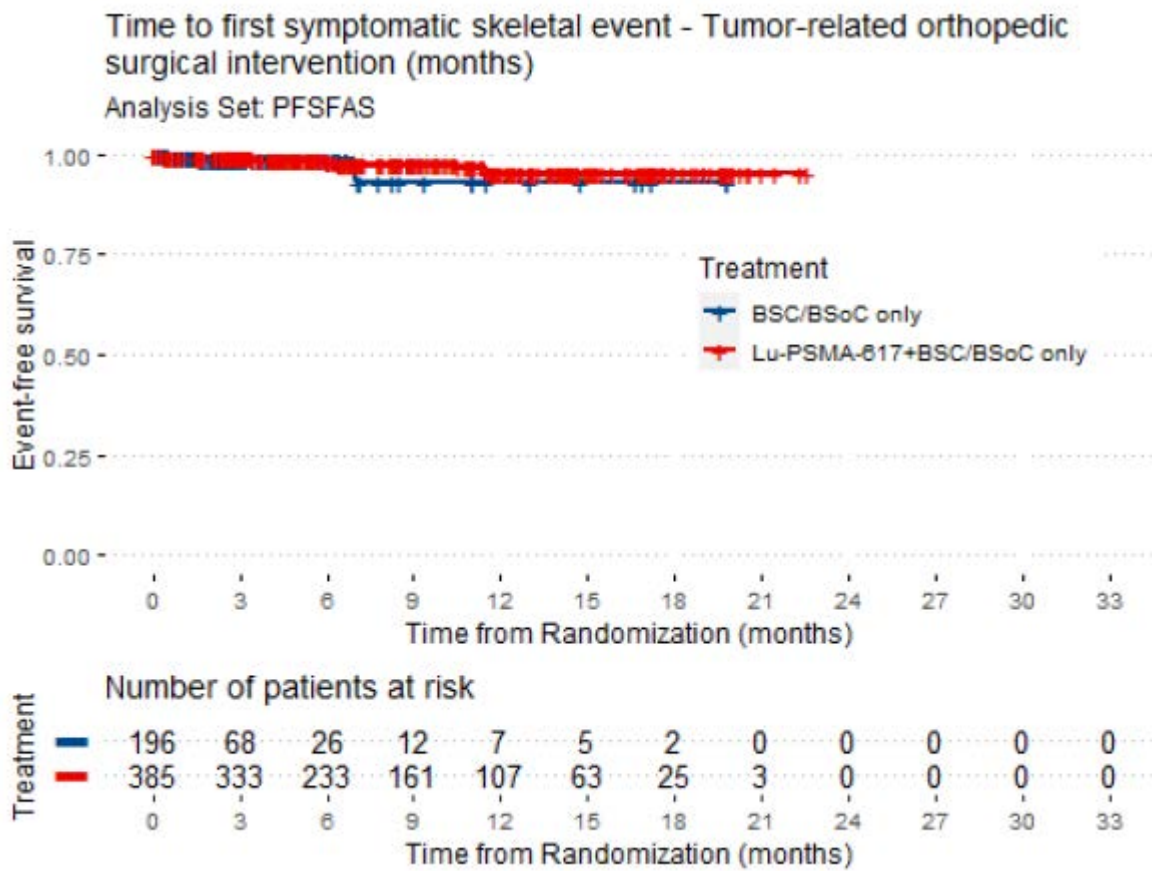


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt tumorbezogener orthopädischer Eingriff – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen

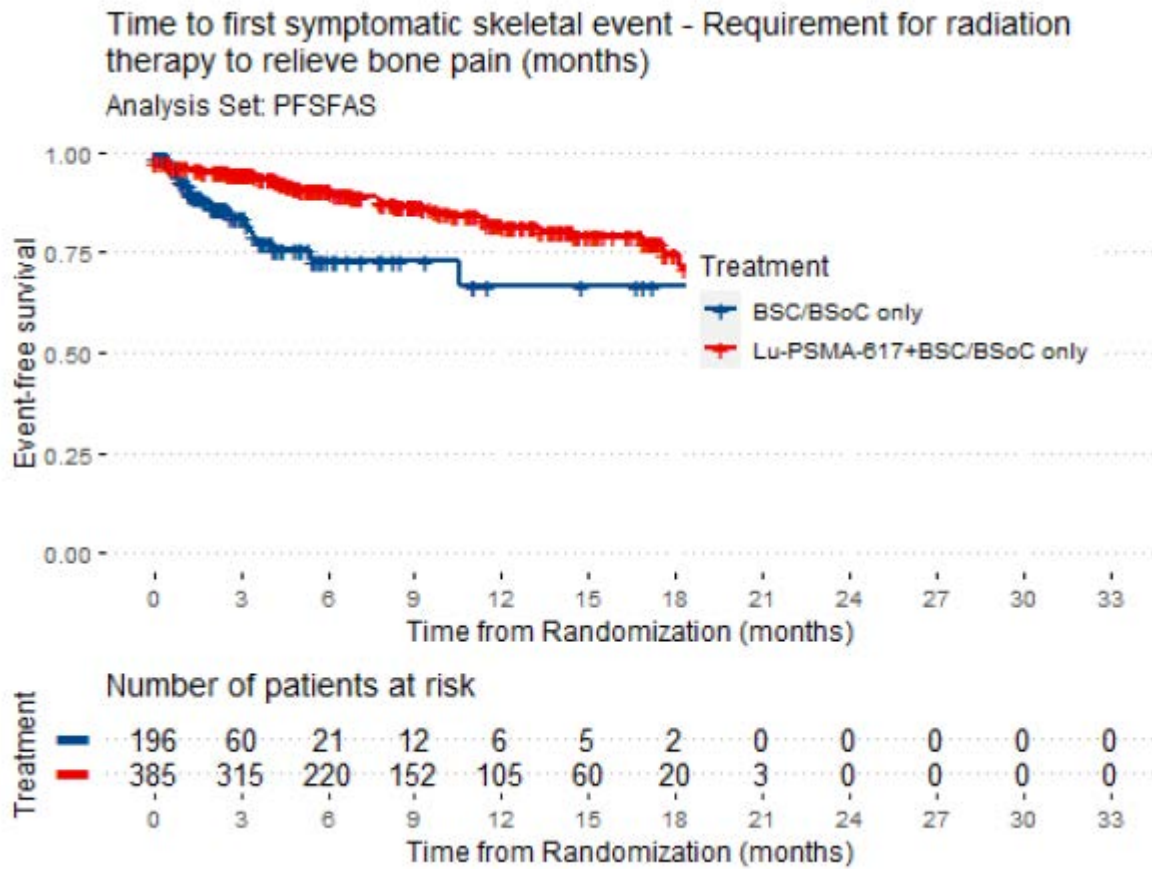


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Notwendigkeit einer Strahlentherapie zur Linderung von Knochenschmerzen – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

B.3 Nebenwirkungen

B.3.1 SUEs

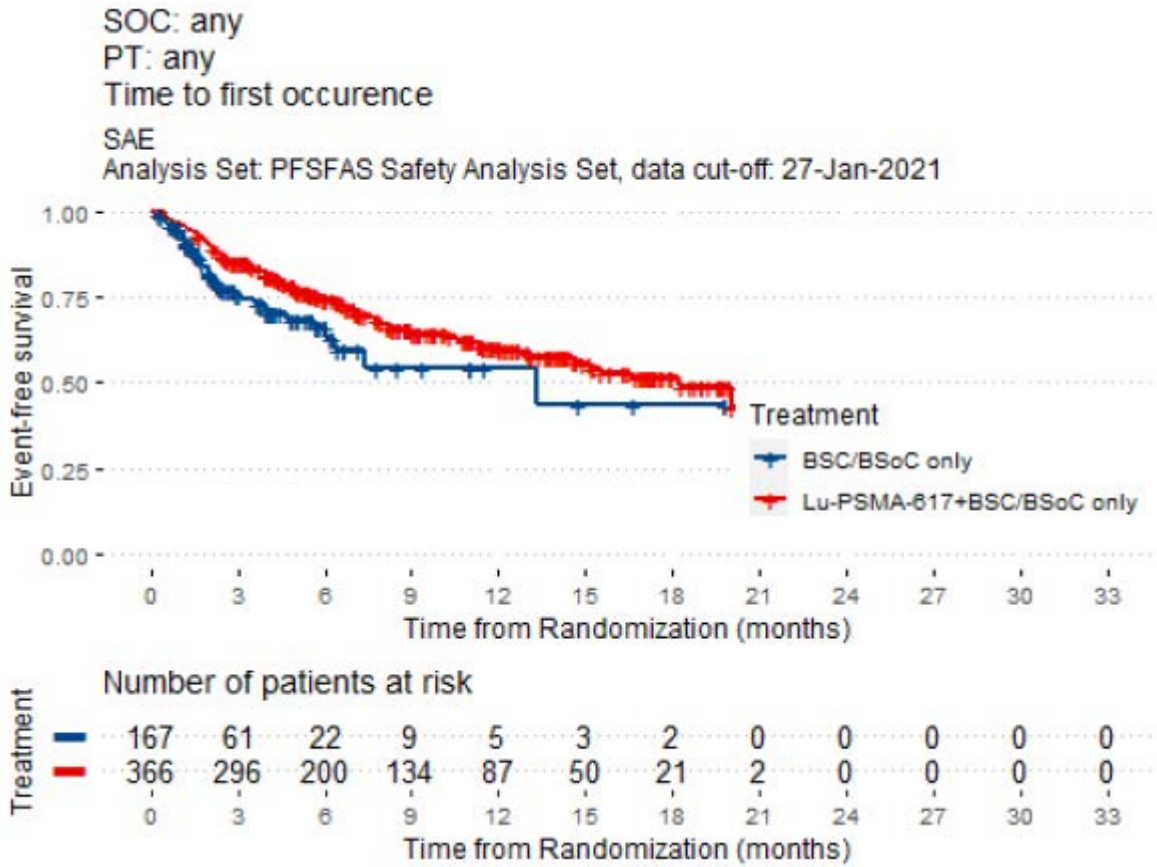


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (exklusive SSE) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

B.3.2 Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

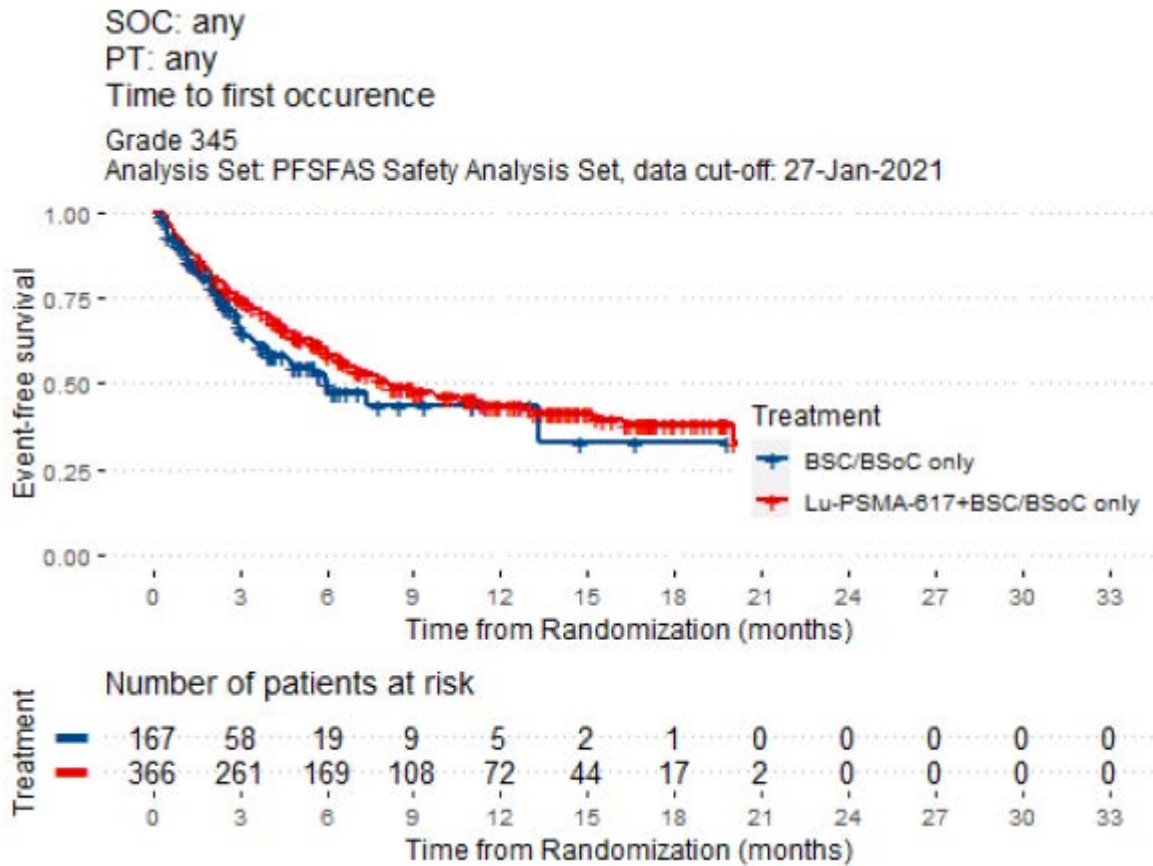


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs ([CTCAE-Grad ≥ 3] exklusive SSE) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

B.3.3 Abbruch wegen UEs

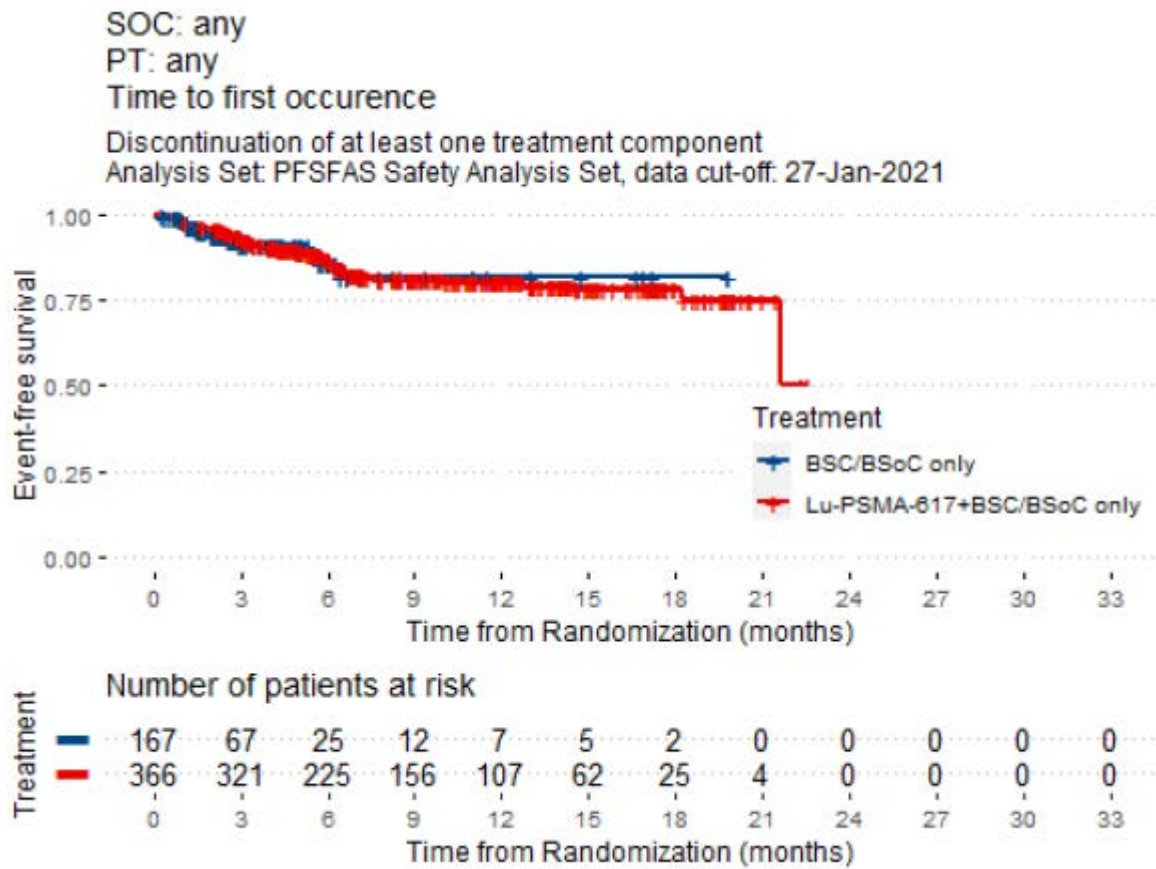


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkte Abbruch wegen UEs (inklusive SSE) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

B.3.4 Spezifische UEs

Myelosuppression

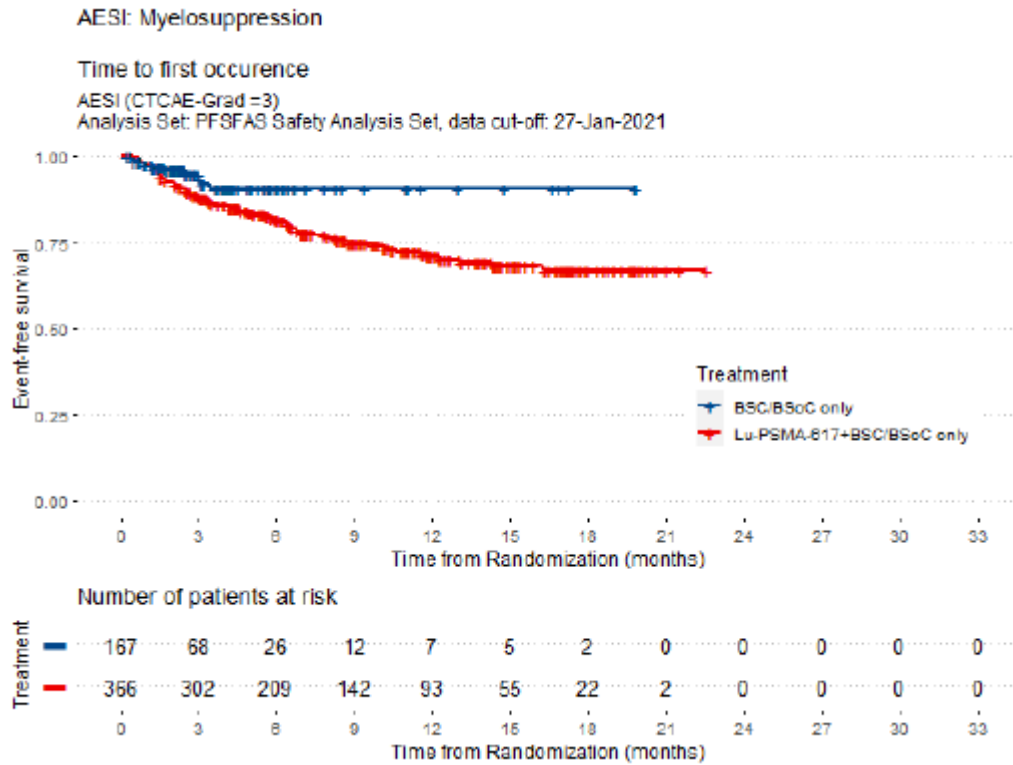


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Myelosuppression (SMQ, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

Mundtrockenheit

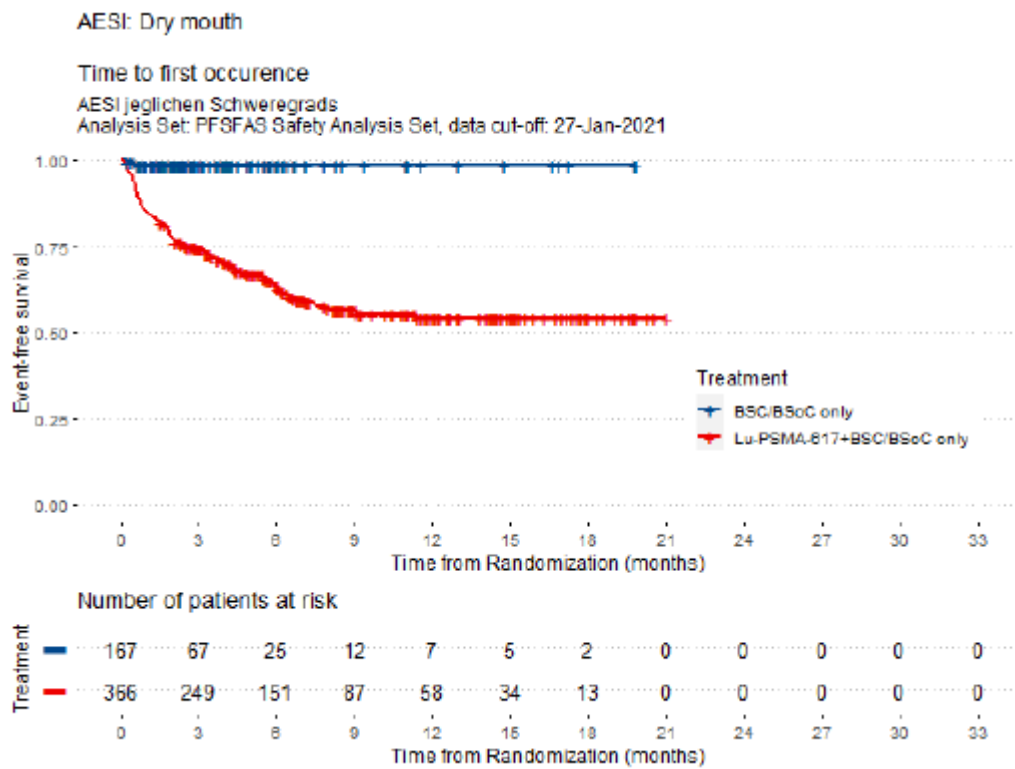


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mundtrockenheit (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

Akutes Nierenversagen

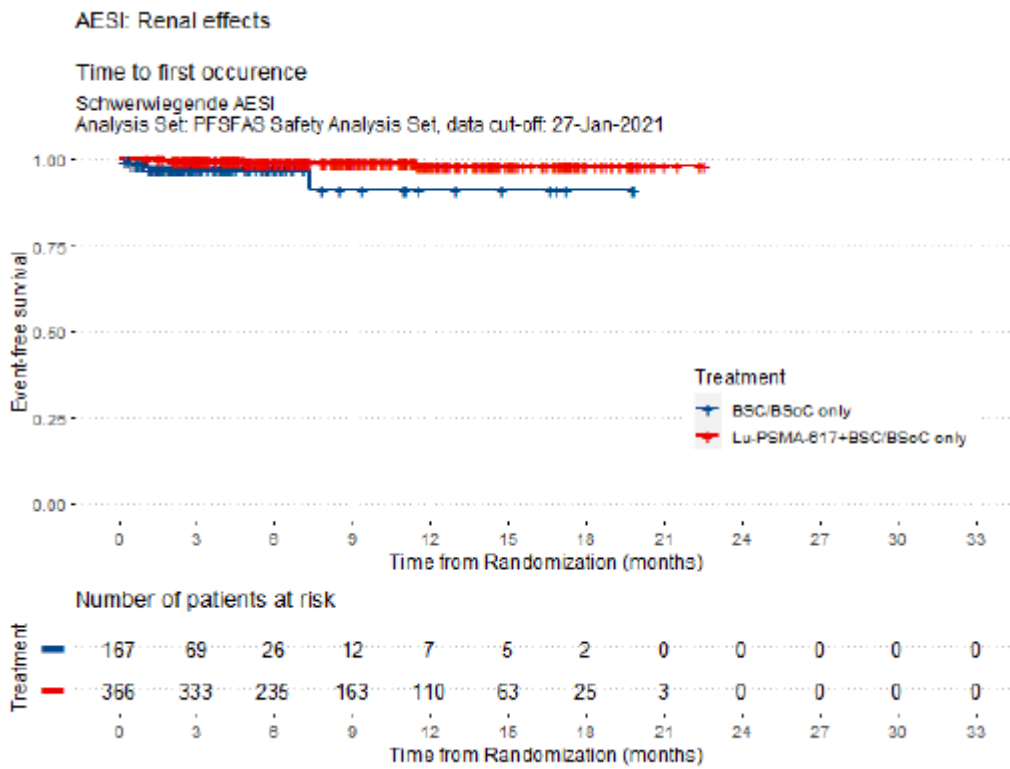


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Akutes Nierenversagen (SMQ, SUEs) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

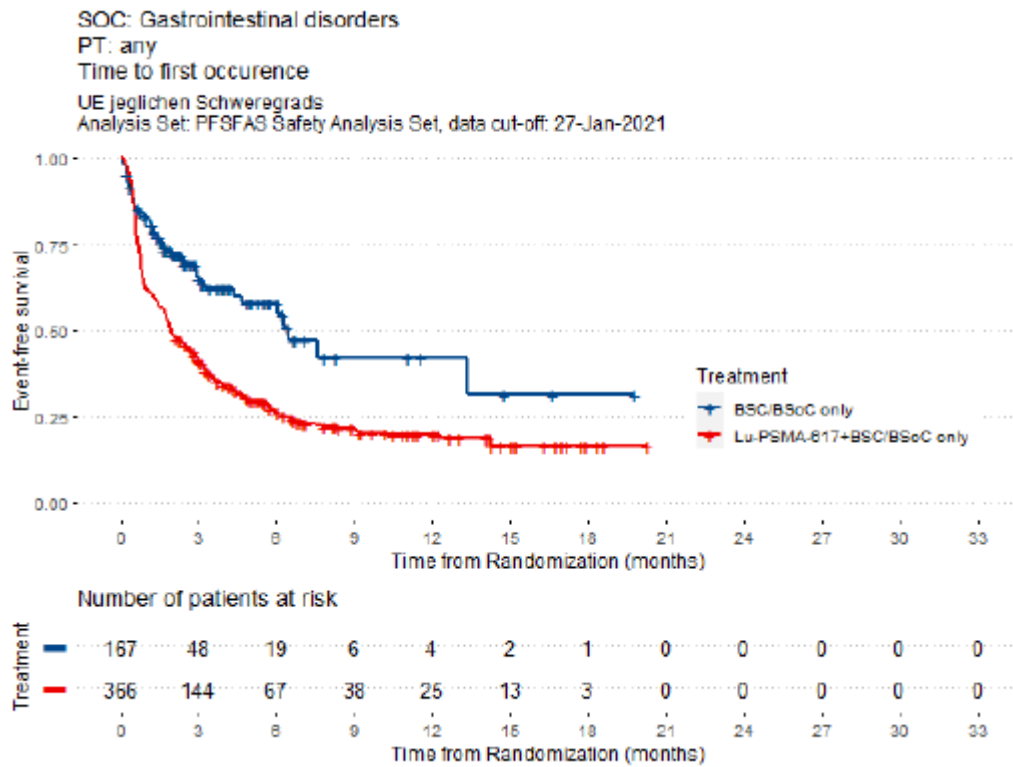


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden

Harnwegsinfektion

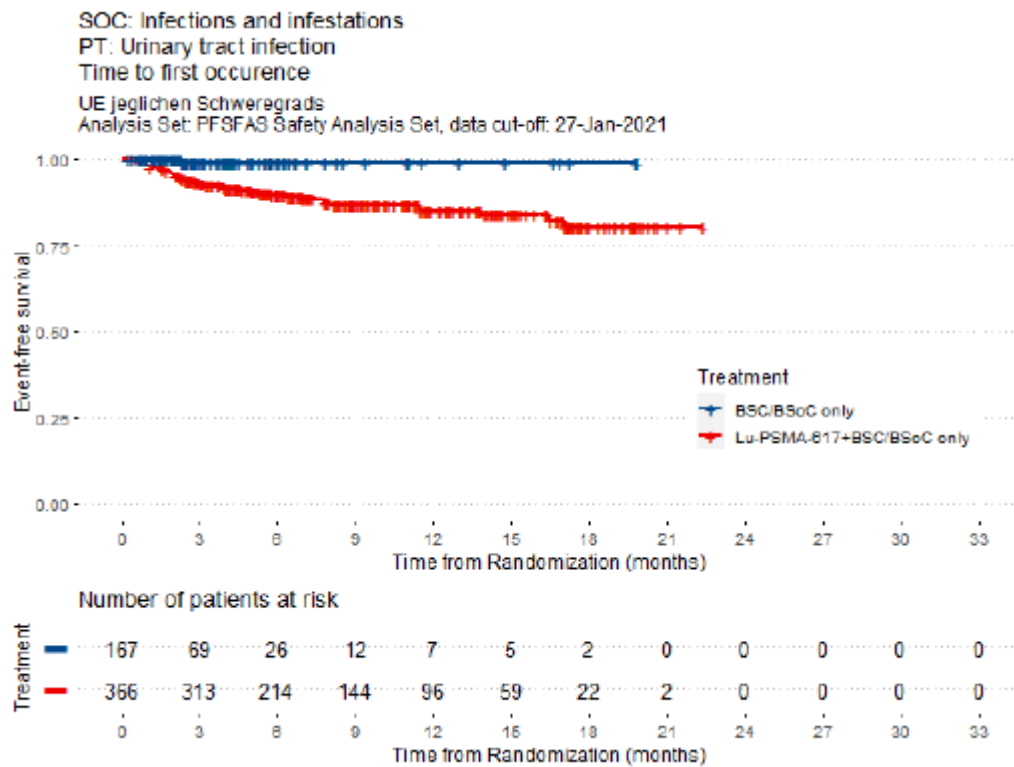


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Harnwegsinfektion (PT, UEs): – RCT, direkter Vergleich: Lutetium-177 + ADT + patientenindividuelle Therapie vs. ADT + patientenindividuelle Therapie: Patienten, die ab dem 05.03.2019 randomisiert wurden