

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Radium-223- dichlorid**

Vom 19. Juni 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. Juni 2014 (BAnz AT 08.07.2014 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Radium-223-dichlorid wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

## Radium-223-dichlorid

Beschluss vom: 19. Juni 2014

In Kraft getreten am: 19. Juni 2014

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Xofigo wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom, symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

- 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommt

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder Radionukliden)

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:**

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten: <sup>a</sup>

Endpunkt	Radium-223 + BSC		BSC		Radium-223 + BSC vs. BSC
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
	614	14,9 Monate [13,9; 16,1]	307	11,3 Monate [10,4; 12,8]	HR: 0,70 [0,58; 0,83] p < 0,001 AD: + 3,6 Monate
<b>Morbidität</b>					
Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis					
	614	15,6 Monate [13,5; 18,0]	307	9,8 Monate [7,3; 23,7]	HR: 0,66 [0,52; 0,83] p < 0,001 AD: + 5,8 Monate
Subgruppen nach Begleittherapie mit Bisphosphonaten:					
ja	250	19,6 Monate [16,5; n. e.]	124	10,2 Monate [7,8; 29,0]	HR: 0,49 [0,33; 0,74] p < 0,001 AD: + 9,4 Monate
nein	364	11,8 Monate [9,3; 13,6]	183	8,4 Monate [6,4; 19,5]	HR: 0,77 [0,58; 1,02] p = 0,068
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz <sup>b</sup>
FACT-P – Anteil Patienten mit Verbesserung <sup>c,d</sup>					
Szenario 1	614	106 (17,3)	307	30 (9,8)	RR: 1,77 [1,09; 2,86] p = 0,023 AD: + 7,5 %
Szenario 2	614	136 (22,1)	307	50 (16,3)	RR: 1,37 [0,94; 1,99] p = 0,099
EQ-5D					
Keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden.					

<b>Nebenwirkungen<sup>e</sup></b>					
<b>Endpunkt</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>N</b>	<b>Patienten mit Ereignis n (%)</b>	<b>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz<sup>b</sup></b>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
	600	556 (92,7)	301	285 (94,7)	k.A. <sup>f</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>					
	600	271 (45,2)	301	162 (53,8)	RR: 0,84 [0,73; 0,96] p = 0,014 AD: - 8,6 %
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4)</b>					
	600	324 (54,0)	301	178 (59,1)	RR: 0,91 [0,81; 1,03] p = 0,146
<b>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</b>					
	600	96 (16,0)	301	58 (19,3)	RR: 0,83 [0,62; 1,12] p = 0,238
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</b>					
Diarrhö	600	151 (25,2)	301	45 (15,0)	RR: 1,68 [1,24; 2,28] p < 0,001 AD: + 10,2 %
<p><sup>a</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A14-02).</p> <p><sup>b</sup> Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.</p> <p><sup>c</sup> Patienten mit einer Verbesserung im FACT-P-Total Score um <math>\geq 10</math> Punkte.</p> <p><sup>d</sup> Vom IQWiG in der Dossierbewertung vorgenommene Auswertung, in denen die Patienten, die aufgrund fehlender Werte nicht in den Analysen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthalten waren, anhand von zwei konservativen Sensitivitätsanalysen (Szenario 1 und 2) unterschiedlich berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse werden dargestellt, obwohl diese als nicht robust eingestuft werden.</p> <p><sup>e</sup> Ereignisse im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis wurden ausgeschlossen.</p> <p><sup>f</sup> Aufgrund des hohen Anteils in beiden Gruppen keine Angabe zu vergleichenden Effektmaßen.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); FACT-P = Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate; HR = Hazard Ratio; k.A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; RR = Relatives Risiko; vs. = versus</p>					

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- 1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommt  
Anzahl: ca. 5 000 Patienten
  
- 2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt  
Anzahl: ca. 17 700 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Xofigo® (Wirkstoff: Radium-223-dichlorid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 13. Mai 2014):

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human\\_med\\_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Radium-223-dichlorid soll nur durch in der Therapie von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen erfolgen.

Die Durchführung der Behandlung darf nur durch Fachärzte für Nuklearmedizin erfolgen.

Das Arzneimittel darf nur von Personen, die für den Umgang mit radioaktiven Arzneimitteln autorisiert sind, in einem dafür vorgesehenen klinischen Bereich angewendet werden.

Die Vorschriften der Strahlenschutzverordnung sind zu beachten.

Patienten mit einer begleitenden Bisphosphonat-Therapie profitieren von einem höheren Nutzen hinsichtlich skelettaler Ereignisse, als solche ohne begleitende Therapie.

#### 4. Therapiekosten

##### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Radium-223-dichlorid	In Zyklen: 1 Zyklus = 4 Wochen Tag 1: 1 x täglich	6	1	6
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon				
Docetaxel	In Zyklen: 1 Zyklus = 3 Wochen Tag 1: 1 x täglich	17 Zyklen <sup>1</sup>	1	17
Prednison <i>oder</i> Prednisolon	kontinuierlich, 2 x 5 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

##### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Radium-223-dichlorid	50 kBq/kg KG	4170 kBq <sup>2</sup>	5 x 1000 kBq/ml	6	6 Durchstechflaschen mit 6 ml Lösung 1000 kBq/ml
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon					
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	150 mg <sup>3</sup>	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Prednison <i>oder</i> Prednisolon	5 mg	2 x 5 mg	2 x 5 mg	365	730 Tabletten mit 5 mg

<sup>1</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

<sup>2</sup> Berechnung mit 83,4 kg Körpergewicht.

<sup>3</sup> Berechnung mit 2,0 m<sup>2</sup> Körperoberfläche.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

**Kosten:****Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Radium-223-dichlorid	Herstellerabgabepreis: 5 489,00 € <sup>4,5,6</sup> Xofigo® 1000 kBq/ml Injektionslösung 1 Durchstechflasche	Sachkostenpauschale im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)
Docetaxel	1 554,98 € DOCETAXEL Accord 160 mg/ 8 ml; Infusionslösungskonzentrat 1 Durchstechflasche	1 357,68 € [1,80 € <sup>7</sup> ; 195,50 € <sup>8</sup> ]
Prednison	16,41 € <sup>9</sup> Tabletten 5 mg; 100 Stück	14,18 € [1,80 € <sup>7</sup> ; 0,43 € <sup>8</sup> ]
Prednisolon	15,10 € <sup>9</sup> Tabletten 5 mg; 100 Stück	12,97 € [1,80 € <sup>7</sup> ; 0,33 € <sup>8</sup> ]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2014

<sup>4</sup> Angabe des Herstellerabgabepreises aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>5</sup> Xofigo® ist ein Arzneimittel gemäß § 4 Abs. 8 und § 7 Arzneimittelgesetz (AMG). Gemäß § 47 Abs. 2 AMG erfolgt der Vertriebsweg direkt an den behandelnden Arzt. § 78 Abs. 1, 2, 3 AMG kommen nicht zur Anwendung, womit das Arzneimittel nicht der Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) unterliegt. In der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2014) ist kein Apothekenverkaufspreis angegeben und es ist nur ein Taxe-Klinik-EK in Höhe von 5489,00 € gelistet, der in diesem Fall dem Herstellerabgabepreis entspricht. Da die AMPreisV nicht zur Anwendung kommt, sind auch andere Preise möglich.

<sup>6</sup> Weil das Arzneimittel nicht der Arzneimittelpreisverordnung unterliegt, entfallen folglich die gesetzlichen Abschläge nach §§ 130, 130a SGB V.

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>9</sup> Festbetrag

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten	Kosten pro Leistung	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Docetaxel	Prämedikation: Dexamethason 3 x 8 mg, oral	112,40 € <sup>9,10</sup> 100 Tabletten 8 mg	3,37 €	17	57,29 €

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Radium-223-dichlorid	32 934,00 € <sup>11</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Docetaxel + Prednison <i>oder</i> Prednisolon	
Docetaxel zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	23 080,56 € 57,29 €
Prednison Prednisolon	103,50 € 94,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

**Sonstige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Radium-223-dichlorid	Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen	k.A. <sup>12</sup>	k.A.	k.A.	k.A.
Docetaxel	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17	1 343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht

<sup>10</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V).

<sup>11</sup> Auf Basis des Herstellerabgabepreises.

<sup>12</sup> Durch den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) derzeit nicht abbildbar.



geeignet ist. Demgegenüber ist der in der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Juni 2014 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken