

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Radium-223-dichlorid ist der 1. Januar 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 13. Dezember 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach

Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Radium-223-dichlorid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Radium-223-dichlorid (Xofigo®) gemäß

Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit multiplen Knochenmetastasen, für die eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, ist Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit multiplen Knochenmetastasen, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, ist „Best-Supportive-Care“ (insbesondere adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder Radionukliden).

Als „Best-Supportive-Care“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Radiotherapeutika: Strontium-89, Samarium-153
- Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation: Zoledronsäure, Ibandronsäure, Clodronsäure, Denosumab
- Endokrine Wirkstoffe: Enzalutamid, Abirateronacetat
Weitere endokrine Wirkstoffe, deren Zulassung nicht explizit die kastrationsresistente bzw. hormonrefraktäre Situation umfasst (Androgen-Antagonisten und LHRH-Agonisten), sind nicht berücksichtigt.
- Zytostatika: Docetaxel, Cabazitaxel, Mitoxantron, Estramustin, Cisplatin
- Glucocorticoide: Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt die Strahlentherapie in Betracht.

zu 3. Das vorliegende Anwendungsgebiet betreffend liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V vor:

Enzalutamid – Beschluss vom 20. Februar 2014

Zugelassenes Anwendungsgebiet: Enzalutamid (Xtandi®) ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Abirateronacetat – Beschluss vom 29. März 2012

Zugelassenes Anwendungsgebiet: Zytiga® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient ist.

Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxelhaltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

Cabazitaxel – Beschluss vom 29. März 2012

Zugelassenes Anwendungsgebiet: Jevtana® ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind.

Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind und für die eine erneute Behandlung mit Docetaxel nicht mehr infrage kommt: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom, die nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient sind, grundsätzlich aber noch für eine adäquate Docetaxel-haltige Chemotherapie infrage kommen: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Auf Basis der Evidenz und dem Zulassungsstatus der Arzneimittel stellt in der Erstlinientherapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom eine Chemotherapie mit Docetaxel in Kombination mit Prednison oder Prednisolon die Therapie der Wahl dar, sofern die Patienten für eine Docetaxel-Therapie infrage kommen. Für Docetaxel wurde in der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Überlebensverlängerung in Studien nachgewiesen.

Für Patienten, für die eine Docetaxel-Therapie nicht geeignet ist, kommt eine Best-Supportive-Care in Betracht, die unter Berücksichtigung des vorliegenden Anwendungsgebietes – metastasiertes Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen – auf Symptomkontrolle und Vermeidung von Folgekomplikationen abzielt und daher insbesondere eine adäquate Schmerztherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten und/oder Radionukliden umfassen sollte.

Für Patienten, die bereits eine Docetaxel-Therapie erhalten haben, stehen mit Abirateronacetat, Enzalutamid und Cabazitaxel weitere Therapieoptionen, entsprechend dem Zulassungsstatus der Arzneimittel (Patienten, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist bzw. die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind) zur Verfügung. Der Stellenwert der neuen Wirkstoffe Abirateronacetat, Enzalutamid und Cabazitaxel in der klinischen Praxis ist allerdings zum jetzigen Zeitpunkt nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sowie der vorliegenden klinischen Erfahrung noch nicht abschließend beurteilbar. Diese Wirkstoffe werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gegenüber dem Wortlaut der ursprünglich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Patientengruppen unter Berücksichtigung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sowie der mündlichen Anhörung wie folgt präzisiert und umbenannt:

Die Patientengruppe „Patienten, die mit dem vorrangigen Therapieziel der Lebensverlängerung behandelt werden“ wird präzisiert und umbenannt in „Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommt“.

Die Patientengruppe „Patienten, die mit dem vorrangigen Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen behandelt werden sowie Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt“ wird präzisiert und umbenannt in „Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt“.

Die vorgenommene Umbenennung hat keine Auswirkungen auf die Patientenpopulation, die der jeweiligen Gruppe zuzuordnen ist, noch wird die Bewertung des Zusatznutzens hiervon berührt. Somit ist auch keine neue Nutzenbewertung erforderlich. Sie dient in Berücksichtigung des Stellungnahmeverfahrens der Klarstellung zur medizinischen Differenzierung der Patientengruppen. Der Wirkstoff Docetaxel hat für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom eine Überlebensverlängerung in Studien nachgewiesen. Die Differenzierung der Patientengruppen erfolgt anhand des Kriteriums, ob der Wirkstoff Docetaxel aufgrund einer patientenindividuellen ärztlichen Bewertung für den Patienten in Frage kommt.

Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Radium-223-dichlorid (im Folgenden: Radium-223) wie folgt bewertet:

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

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wird auf Basis von verschiedenen RCTs zu Docetaxel und einer RCT zu Radium-223 ein im Dossier sogenannter „qualitativer indirekter Vergleich“ vorgelegt. Hierbei werden zum einen die Effektschätzer zum Gesamtüberleben gegenübergestellt und zum anderen die unerwünschten Ereignisse, deskriptiv, ohne Effektschätzer miteinander verglichen. Ein derartiger Vergleich erlaubt jedoch keine validen Schlussfolgerungen. Ein adjustierter indirekter Vergleich, der für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet sein kann, liegt nicht vor. Insgesamt ist der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Vergleich nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber Docetaxel zu treffen. Es liegen somit keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Radium-223 auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und zudem eine Abschwächung schwerwiegender Symptome erreicht wird.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zum Nachweis des Zusatznutzens werden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie Studie BC1-06 (ALSYMPCA) und zudem die Ergebnisse der Studie BC1-02 herangezogen. Bei der Studie BC1-02 handelt es sich um eine explorative Phase II-Studie, auf der die Planung der Phase III-Studie (BC1-06) beruht. In der BC1-02-Studie wurde Radium-223 viermal im Abstand von jeweils vier Wochen appliziert, wohingegen in der BC1-06-Studie eine sechsmalige Anwendung im Abstand von jeweils vier Wochen erfolgte, die auch der zugelassenen Anwendung von Radium-223 zugrunde liegt. Deshalb wird die Studie BC1-02, wie bereits auch in der Dossierbewertung des IQWiG, in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert somit auf den Ergebnissen der ALSYMPCA-Studie. Hierbei handelt es sich eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Radium-223 gegenüber Placebo verglichen worden ist. In beiden Behandlungsgruppen der Studie erhielten die Patienten zudem eine Best-Supportive-Care, die entsprechend der Standardbehandlung des jeweiligen Studienzentrums durchgeführt worden ist. Somit liegt ein direkter Vergleich von Radium-223 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) vor.

In die Studie wurden 921 Patienten eingeschlossen, die im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Radium-223 + BSC (614 Patienten) oder mit Placebo + BSC (307 Patienten) randomisiert zugeteilt worden sind. Die eingeschlossenen Patienten waren Männer mit einem progressiven symptomatischen kastrationsresistenten Prostatakarzinom mit mindestens 2 Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen. Ein Teil der Patienten hatte zuvor eine Behandlung mit Docetaxel erhalten (57,3 %), für die anderen Patienten war eine erste Behandlung mit Docetaxel nicht geeignet oder sie hatten diese abgelehnt. Eine zu Studienbeginn vorliegende Behandlung mit Bisphosphonaten konnte während der Studie weitergeführt werden, was bei 40,7 % der Patienten der Fall war. Mittels stratifizierter Randomisierung erfolgte eine gleichmäßige Verteilung der Patienten mit und ohne Docetaxel-Vorbehandlung sowie nach Begleittherapie mit Bisphosphonaten auf beide Behandlungsgruppen.

Die Studie wurde in den Jahren 2008 bis 2011 multizentrisch an 173 Zentren in Australien, mehreren Ländern Europas, einschließlich Deutschland, USA, Kanada, Brasilien, Israel sowie Singapur und Hongkong durchgeführt.

Das Verzerrungspotential der ALSYMPCA-Studie wird auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Ebene der Endpunkte wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sowie für den kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis“ als niedrig eingestuft. Der Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (FACT-P) sowie die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Behandlungsgruppe mit Radium-223 zeigte sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Best-Supportive-Care (HR: 0,70, KI: 0,58; 0,83, p-Wert < 0,001). Die mediane Überlebenszeit in der Radium-223-Gruppe betrug 14,9 Monate gegenüber 11,3 Monaten in der BSC-Gruppe, womit eine Verlängerung des Überlebens von 3,6 Monaten im Median erzielt worden ist.

Für diesen Endpunkt zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten (< 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre). Da aus der statistischen Analyse nur ein Hinweis auf eine Effektmodifikation hervorgeht, diese Effektmodifikation bei keinem weiteren Endpunkt beobachtet wurde und auch für die betreffenden Subgruppen jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis mit gleicher Effektrichtung vorliegt, wird von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen für Patienten < 65 Jahre und für Patienten ≥ 65 Jahre abgesehen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens auf Ebene des Endpunktes Gesamtüberleben wird somit das Ergebnis für die Gesamtpopulation herangezogen, das eine moderate Verlängerung des Überlebens und damit einen beträchtlichen Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber Best-Supportive-Care zeigt.

Morbidität

Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis

Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität liegen die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis“ vor. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der aus folgenden einzelnen Komponenten besteht:

- Zeit bis zur ersten externen Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome,
- Zeit bis zum ersten Auftreten neuer symptomatischer, pathologischer Knochenfrakturen (vertebral oder nicht-vertebral),
- Zeit bis zum ersten Auftreten einer Rückenmarkskompression,
- Zeit bis zur ersten tumorbedingten orthopädischen Operation.

In der ALSYMPCA-Studie trat das erste symptomatische skelettale Ereignis unter Behandlung mit Radium-223 nach 15,6 Monaten im Median auf. Im Vergleich zur BSC-Gruppe mit 9,8 Monaten im Median konnte eine statistisch signifikante Verlängerung um 5,8 Monate durch die Behandlung mit Radium-223 gezeigt werden (HR: 0,66 [0,52; 0,83], p < 0,001). Das Ergebnis für den kombinierten Endpunkt beruht dabei im Wesentlichen auf der Einzelkomponente „Zeit bis zur ersten Durchführung einer externen Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome“ – In Relation zu den anderen Ereignissen war die Durchführung einer externen Strahlentherapie zur Linderung skelettaler Symptome das mit Abstand häufigste erste eingetretene Ereignis.

Die a priori geplante Subgruppenanalyse zu diesem Endpunkt weist auf einen Unterschied im Behandlungsergebnis hin, je nach dem, ob der Patient neben der Studienmedikation eine begleitende Therapie mit Bisphosphonaten erhalten hat. Während sich in der Gruppe mit begleitender Bisphosphonat-Therapie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Radium-223 ergab, zeigte sich in der Gruppe ohne begleitende Bisphosphonat-Therapie zwar ein numerischer Vorteil für Radium-223, der jedoch nicht statistisch signifikant war.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der begleitenden Therapie mit Bisphosphonaten in der Behandlung des ossär metastasierten Prostatakarzinoms mit Radium-223.

Da es sich nach der statistischen Auswertung nur um einen Hinweis auf eine Effektmodifikation handelt, das Ergebnis für die Gesamtpopulation signifikant ist, der Effekt auch in der Gruppe ohne begleitende Bisphosphonat-Therapie die gleiche Richtung zeigt, eine derartige Effektmodifikation bei keinem anderen Endpunkt beobachtet werden konnte und darüber hinaus auch der Endpunkt Gesamtüberleben für die gesamte Population eine statistisch signifikante moderate Verlängerung des Überlebens zeigt, ist eine unterschiedliche Bewertung des Zusatznutzens in den beiden Subgruppen nicht gerechtfertigt. Die Bewertung des Zusatznutzens bezieht sich daher auf die Gesamtpopulation.

Lebensqualität

FACT-P

Bei dem FACT-P (*Functional Assessment Cancer Therapy – Prostate*) handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen für die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom.

Zum FACT-P liegen Auswertungen auf Basis mittlerer Änderungen im Gesamtscore sowie eine Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer relevanten Verbesserung vor. In allen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers vorgelegten Auswertungen war jedoch der Anteil der Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, insgesamt zu gering, um belastbare Aussagen zu Therapieeffekten ableiten zu können. Bei einer Datenlage, wie der hier vorliegenden, mit einem signifikant hohen Anteil an fehlenden Werten, sollten statistische Auswertungen unter Anwendung einer adäquaten Ersetzungsstrategie durchgeführt werden. Derartige Auswertungen wurden jedoch nicht vorgelegt.

Um die Ergebnisse zu der Responderanalyse dennoch berücksichtigen zu können, wurden vom IQWiG in der Dossierbewertung eigene Auswertungen vorgenommen, in denen die Patienten, die aufgrund fehlender Werte nicht in den Analysen enthalten waren, anhand von zwei konservativen Sensitivitätsanalysen unterschiedlich berücksichtigt wurden. Während aus der einen Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Radium-223 resultierte, war der Unterschied in der anderen Analyse nicht statistisch signifikant. Diese Ergebnisse werden vom IQWiG als nicht robust eingestuft. Da das Responsekriterium nur bei einer Verbesserung erreicht wird, ist zu beachten, dass mit dieser Analyse keine Verschlechterungen in der Lebensqualität abgebildet werden können, die aufgrund des progredienten Verlaufs der Erkrankung jedoch eher zu erwarten wäre.

Aufgrund des nicht robusten Ergebnisses aus der einzig verwertbaren Auswertung und in Anbetracht der weiteren Limitationen liegen insgesamt keine ausreichend belastbaren Ergebnisse für den Endpunkt FACT-P vor, um eine Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität zu ermöglichen.

EQ-5D

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der ALSYMPCA-Studie zudem mit dem generischen Fragebogen EQ-5D erhoben. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers liegen nur Auswertungen zur mittleren Änderung für den Summenscore auf Basis aller 5 Domänen des EQ-5D und der visuellen Analogskala vor (VAS) vor. Auswertungen zu den einzelnen Domänen wurden nicht vorgelegt. Die Ergebnisse zur VAS alleine sind nicht ausreichend, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität hinreichend abzubilden. Die Ergebnisse zum EQ-5D werden in der vorliegenden Bewertung daher nicht berücksichtigt.

Nebenwirkungen

In der ALSYMPCA-Studie wurden unerwünschte Ereignisse bis 12 Wochen nach Abschluss der Behandlung erhoben. Im Zuge der standardmäßigen Erhebung wurden auch unerwünschte Ereignisse erfasst, die im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis standen. Da skelettale Ereignisse bereits unter dem Endpunkt „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis“ berücksichtigt werden und damit in die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Morbidität eingehen, basiert die vorliegende Bewertung der Nebenwirkungen auf den Sensitivitätsanalysen im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, in denen alle Ereignisse ausgeschlossen wurden, die im Zusammenhang mit einem skelettalen Ereignis standen und zeitgleich mit diesen berichtet wurden.

In der ALSYMPCA-Studie wurde für nahezu jeden Patienten sowohl unter Behandlung mit Radium-223 als auch in der Best-Supportive-Care-Gruppe mindestens ein unerwünschtes Ereignis registriert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in der Behandlungsgruppe mit Radium-223 bei 45,2 % der Patienten auf, gegenüber 53,8 % bei den mit Best-Supportive-Care behandelten Patienten. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (RR: 0,84 [0,73; 0,96], $p = 0,014$) und zeigt für diesen Endpunkt einen Vorteil für die Behandlung mit Radium-223 auf. Die in der Studie registrierten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grade 3 oder 4) traten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig, ohne statistisch signifikanten Unterschied auf (54,0 % bzw. 59,1 %). Auch bei dem Anteil der Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse die Therapie abgebrochen haben – Radium-223: 16,0 %, Best-Supportive-Care: 19,3 % – zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hinsichtlich unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse wird an dieser Stelle, aufgrund der Häufigkeit, dem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und der Patientenrelevanz, die Diarrhö betrachtet. Unter Behandlung mit Radium-223 trat bei 25,2 % der Patienten mindestens einmal eine Diarrhö auf, demgegenüber lag der Anteil in der Gruppe mit Best-Supportive-Care bei 15,0 %. In der Klassifizierung nach Schweregrad handelte es sich dabei überwiegend um nicht schwere Diarrhoen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (RR: 1,68 [1,24; 2,28], $p < 0,001$) und zeigt für diesen Endpunkt einen Nachteil für die Behandlung mit Radium-223 auf.

Für die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung der Endpunkte weder ein Vorteil noch ein Nachteil von Radium-223 gegenüber Best-Supportive-Care.

Gesamtbewertung

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel nicht infrage kommt, liegt in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität und zu Nebenwirkungen ein Zusatznutzen für Radium-223 gegenüber Best-Supportive-Care hinsichtlich der Therapieeffekte auf Mortalität sowie Morbidität vor.

Die Ergebnisse zeigen, dass unter der Behandlung mit Radium-223 gegenüber einer Best-Supportive-Care eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer und somit ein beträchtlicher Zusatznutzen erzielt wird. Zudem zeigt der Endpunkt „Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis“ eine Abschwächung schwerwiegender Symptome bzw. eine Verzögerung des Auftretens schwerer Folgekomplikationen der Erkrankung. In diesem Endpunkt ergibt sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation im Hinblick auf eine begleitende Bisphosphonat-Therapie. Für die Gruppe mit begleitender Bisphosphonat-Therapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Radium-223, in der Gruppe ohne begleitende Bisphosphonat-Therapie liegt ein numerischer Vorteil zu Gunsten

von Radium-223 vor, der nicht statistisch signifikant ist. Dies führt jedoch nicht zu einer getrennten Bewertung des Zusatznutzens nach diesen beiden Subgruppen. Für eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vor. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der hier vorliegenden palliativen Therapiesituation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Zusammengenommen wird für die Gesamtpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen von Radium-223 gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

Eine Einstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens als erheblich ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere bei der Verlängerung der Überlebensdauer und den Effekten auf die krankheitsspezifische Morbidität kein Ausmaß erreicht wird, das als eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, auch unter dem Gesichtspunkt der Heilung einer Erkrankung bzw. einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, zu werten wäre.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten soll die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Radium-223-dichlorid 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2014). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Best-Supportive-Care:

Da sich die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Radium-223 durchzuführenden Best-Supportive-Care nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-

Supportive-Care unterscheiden, entfällt die detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best- Supportive-Care entsprechend.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebiets ist eine geschlechtsspezifische Betrachtung angezeigt, weshalb nur die Körpermaße für Männer herangezogen wurden: 1,78 m durchschnittliche Körpergröße, 83,4 kg durchschnittliches Körpergewicht. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 2,0 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Radionuklidtherapie von Knochenmetastasen

Durch den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) derzeit nicht abbildbar.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 17. Dezember 2012 eingegangen am 27. Dezember 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 4. März 2013 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 13. Dezember 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Radium-223-dichlorid ist der 1. Januar 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Dezember 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Radium-223-dichlorid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. März 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. April 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. April 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Mai 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Juni 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Juni 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	6. Mai 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	20. Mai 2014 3. Juni 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Juni 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Juni 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken